

Czynnik wzrostu nerwów – jego ekspresja i udział w funkcjonowaniu narządów rodnych samic

BARBARA JANA, ANNA KOZŁOWSKA

Oddział Endokrynologii i Patofizjologii Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN, ul. Tuwima 10, 10-747 Olsztyn

Jana B., Kozłowska A.

Nerve growth factor – its expression and participation in the functioning of reproductive organs in females

Summary

The nerve growth factor (NGF) is a polypeptide belonging to the family of trophic factors, influencing not only the population of neurons of both the central and peripheral nervous system, but also cells of the immunological and endocrine systems. The expression of NGF and/or its two types of membrane receptors (NTRK1 and TNFRSF1B) was found in cells of ovaries, uterus, oviduct, fetal membranes and placenta. NGF is an important element of the regulation of the ovary functioning in sexually immature and mature females. NGF contributes to the development of the innervation of ovarian structures, stimulates proliferation of steroidogenic cells and synthesis of steroids, as well as participates in the maturation of oocytes and in ovulatory process. Moreover, NGF and neurotransmitters released by adrenergic fibres can play an important role in the formation and/or the course of polycystic ovary syndrome. During the estrous cycle, besides pregnancy NGF stimulates proliferation of uterine cells which lead to the increase of the mass of the uterus. Decreased in the middle and late period of the pregnancy, the expression of this factor in the uterus contributes to neurodegenerative changes whose effect is the reduction of contractions of the uterus. In turn the augmentation of NGF production after parturition leads to the restoration of innervation in this organ. The implication of NGF and its receptors in the functioning of the oviduct, fetal membranes and placenta has not yet been recognized.

Keywords: NGF, its receptors, ovary, uterus, oviduct

Czynnik wzrostu nerwów (NGF) jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 26 kDa, który obok neurotrofiny pochodzenia mózgowego, neurotrofiny 3, 4/5 oraz 6, należy do rodziny czynników troficznycych wpływających na populację neuronów zarówno centralnego, jak i obwodowego układu nerwowego. Podczas rozwoju embrionalnego neurotrofina stymulują różnicowanie komórek nerwowych i oddziałują na ich przeżywalność, a u dorosłych osobników odpowiedzialne są za prawidłową morfologię i czynność neuronów. NGF wpływa na komórki docelowe poprzez wiązanie się z dwoma typami receptorów błonowych: NTRK1 (poprzednia nazwa trkA) specyficznym wyłącznie dla NGF oraz TNFRSF1B (poprzednia nazwa p75^{NTR}), receptorem wspólnym dla wszystkich neurotrofin. NTRK1, ma masę cząsteczkową 140 kDa, cechuje się wysokim powinowactwem i aktywnością kinazy tyrozynowej. Z kolei, TNFRSF1B o masie cząsteczkowej 75 kDa i niskim powinowactwie należy do rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworu i jest bardziej rozpowszechniony niż NTRK1. Najprawdopodobniej powstanie kompleksu NGF/TNFRSF1B pro-

wadzi do wzmocnienia lub osłabienia efektów działania NGF, zależnych od NTRK1 (5, 12).

Zaobserwowano, że rozmieszczenie neurotrofin, w tym i NGF, oraz ich receptorów w różnych tkankach, nie zawsze koreluje z gęstością włókien nerwowych na ich terenie. Pozwala to sądzić, iż rola neurotrofin nie ogranicza się wyłącznie do komórek układu nerwowego. Do tej pory potwierdzono istotny wpływ NGF także na układ immunologiczny i endokrynowy. NGF wiążąc się z receptorami obecnymi na limfocytach B i T, jak również granulocytach obojętnochłonnych, moduluje reakcje immunologiczne poprzez stymulację wzrostu i różnicowania tych komórek (24). Ponadto, NGF działając na komórki tuczne za pośrednictwem NTRK1, indukuje uwalnianie z nich mediatorów procesu zapalnego. Z kolei prozapalne cytokiny, głównie interleukina-1 β , pobudzają syntezę NGF w tkankach objętych procesem zapalnym (10). W odniesieniu do układu endokrynowego określono m.in. istotny stymulujący wpływ NGF na różnicowanie komórek β trzustki (26) oraz bipotencjalnych komórek prekursorowych przysadki w komórki laktotropowe

(21). W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono również określeniu lokalizacji i ekspresji NGF oraz jego receptorów w jajnikach, macicy, błonach płodowych i jajowodzie, głównie u samic zwierząt laboratoryjnych. W mniejszym stopniu poznano natomiast rolę tego czynnika w regulacji funkcji narządów rodnych.

Obecność NGF i jego receptorów wykazano w jajnikach niedojrzałych płciowo szczurów (7, 16, 22). Jest powszechnie znane, że czynnik ten, będąc jedną z cząsteczek neurotroficznych produkowanych w jajniku, wpływa na neurony zaopatrujące ten gruczoł. Z drugiej zaś strony, obecność NGF i jego receptorów w komórkach osłonki pęcherzyków niedojrzałych płciowo szczurów wskazuje na bezpośredni udział tego czynnika w regulacji aktywności sekrecyjnej gonad (22). Wykazano, że podanie przeciwciał przeciwko NGF u nowo narodzonych samic szczura całkowicie zablokowało rozwój włókien sympatycznych, częściowo także włókien czuciowych, ograniczyło rozwój pęcherzyków, opóźniło wystąpienie pierwszej owulacji, obniżyło sekrecję 17β -estradiolu (E_2) i spowodowało wystąpienie nieregularnych cykli estralnych (16). Ponadto o istotnej roli NGF i jego receptorów w dojrzewaniu pęcherzyków w okresie przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, świadczy fakt nagłego obniżenia po pierwszej owulacji poziomów mRNA dla receptorów NGF w jajnikach szczurów (7). Co więcej, badania prowadzone na niedojrzałych płciowo szczurach pokazują, że NGF może uczestniczyć w procesie osiągania dojrzałości płciowej poprzez stymulowanie w pęcherzykach ekspresji receptorów hormonu dojrzewania pęcherzyków jajnikowych (FSH) (28).

Dane piśmiennictwa wskazują, że lokalizacja NGF oraz obu typów receptora w komórkach ściany pęcherzyków dojrzałych płciowo samic w pewnym stopniu zależy od gatunku ssaka oraz od rodzaju komórek. W jajnikach kobiet obecność NGF i NTRK1 stwierdzono w komórkach osłonki wewnętrznej i warstwy ziarnistej pęcherzyków pre- i antralnych (30), podczas gdy u szczura białka te obecne były wyłącznie w komórkach ziarnistych pęcherzyków (6). Z kolei w komórkach ziarnistych myszy, występował jedynie receptor TNFRSF1B, a NGF oraz receptor NTRK1 wykazano zarówno w tych komórkach, jak i osłonki wewnętrznej (8). Obecność NGF, TNFRSF1B i NTRK1 stwierdzono w obu osłonkach pęcherzyków chomików (32), krów (17), kóz (27) oraz świń (11, 13, 17). NGF i jego receptory wykazano także w komórkach steroidogennych ciała żółtego świń (11, 13, 17) i kóz (27) oraz tkance śródmiąższowej jajnika szczurów (6), chomików (32), krów, a także świń (17). Obecność ww. czynników w pęcherzykach oraz w ciałkach żółtych wskazuje, że NGF działając w sposób auto- i parakrynowy poprzez swoje receptory pełni ważną rolę w czynności tych struktur. Na istotną rolę NGF w rozwoju pęcherzyków wskazuje znaczne obniżenie liczby pierwszo- i drugorzędowych pęcherzyków w jajnikach myszy, po zahamowaniu wpływu tego czynnika

troficznego (23). W badaniach przeprowadzonych na owcach wykazano, że produkcja NGF wzrasta wraz ze wzrostem wielkości pęcherzyków, będąc najwyższą w średnich i dużych pęcherzykach (19). Według Mattioli i wsp. (19) NGF syntetyzowany w dużych ilościach, z jednej strony przyczynia się do szybkiego unerwienia ściany rosnących pęcherzyków, ale także wpływa na procesy nieneuronalne. Wskazuje się, że jednym z efektów działania NGF za pośrednictwem receptora NTRK1, jest wzrost proliferacji komórek steroidogennych jajnika szczura oraz komórek osłonki wewnętrznej pęcherzyka królika (9). Działanie auto- i parakrynowe NGF przyczynia się także do wzrostu syntezy androgenów oraz progesteronu (P_4) w komórkach steroidogennych jajnika szczura (8) i chomika (32). Donoszono również o ekspresji NGF i jego obu typów receptorów w oocytach z pęcherzyków wszystkich stadiów rozwojowych pobranych od krów (17), z pęcherzyków drugo- i trzeciorzędowych świń (11, 13, 17), a także w oocytach oraz komórkach wzgórka jajonośnego kóz (27) i owiec (2). Lokalizacja omawianych białek, a także wzrost zawartości NGF w płynie przedowulacyjnych pęcherzyków oraz zwiększenie ekspresji NGF i receptora NTRK1 w komórkach wzgórka jajonośnego u owiec przemawiają za udziałem NGF w kontroli dojrzewania oocytów. Do tej pory w badaniach *in vitro* potwierdzono jego zdolność do wznowienia mejozy w 70% oocytów owiec (2). Rola NGF i jego receptora NTRK1 w jajniku wiązana jest również z owulacją. Dissen i wsp. (8) podaje, iż zablokowanie biologicznej aktywności NGF lub receptora NTRK1 u szczurów prowadziło do zahamowania tego procesu. Określono, że ekspresja tych białek w ścianie przedowulacyjnych pęcherzyków oraz w tkance śródmiąższowej jajnika szczurów i chomików znacznie wzrasta przed owulacją, w odpowiedzi na wyrzut hormonu luteinizującego (LH) (6, 32). Najprawdopodobniej, w pobudzającym wpływie LH na produkcję NGF i NTRK1 w komórkach jajnika pośredniczy IL-1. Poznano, iż w przedowulacyjnym pęcherzyku kobiet i szczurów NGF, łącząc się z NTRK1, stymuluje syntezę PGE_2 , działając zarówno bezpośrednio, jak i poprzez wzrost ekspresji receptorów FSH (8, 29). Co więcej, jego działanie przejawia się również zwiększoną produkcją E_2 , a obniżoną sekrecją P_4 , co według Salas i wsp. (29) miałyby zapobiegać wcześniejszej luteinizacji. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa przedstawionego powyżej, lokalizacja NGF i jego receptorów w jajnikach w warunkach fizjologicznych, jak również rola tych białek w regulacji funkcji gonad jest już w znacznej mierze poznana. Istotny udział NGF, jako regulatora czynności gonad, znajdujących się głównie pod wpływem układu endokrynowego, jest niepodważalny. Konieczne są jednak kolejne badania w celu dalszego określenia neuronalnych i nieneuronalnych wpływów NGF na jajniki samic zwierząt gospodarskich. Szczególnie istotne byłoby poznanie jego udziału w dojrzewaniu oocytów, co mo-

głoby być w przyszłości wykorzystane do poprawy płodności samic.

Omawiając znaczenie NGF w prawidłowym funkcjonowaniu jajników nie sposób pominąć udziału tego czynnika troficznego i jego receptorów w przebiegu zwyrodnienia torbielowatego jajników. Donoszono, że wszczepienie do jajników szczura progenitorowych komórek pochodzących z hipokampa szczura (linia HiB5), stale produkujących duże ilości NGF, spowodowało powstanie torbieli, zahamowanie przebiegu cyklu estralnego oraz wzrost syntezy androgenów (8). Warto podkreślić, iż tworzenie u szczurów torbieli indukowanych walerianianem estradiolu poprzedza wzrost ekspresji NGF, jego receptora TNFRSF1B oraz hydroksylazy tyrozyny (TH, enzymu przekształcającego tyrozinę w dopaminę) w jajnikach, a także TH w zwoju trzewnym (14). Pozwoliło to zatem przyjąć, że nadmierna aktywacja włókien adrenergicznych w torbielowato zmienionych gonadach tych zwierząt (15) może być związana ze wzrostem produkcji NGF i jego receptora TNFRSF1B. Sugestię tę potwierdzają niepublikowane wyniki badań własnych, w trakcie których stwierdzono wzrost ekspresji białka NGF i jego receptora TNFRSF1B oraz gęstości włókien adrenergicznych (immunoreaktywnych dla β -hydroksylazy dopaminy i/lub neuropeptydu Y) w jajnikach świń po indukcji *status polycysticus*. Interesujący jest fakt, że poziom ekspresji NGF i TNFRSF1B w jajnikach świń w trakcie rozwoju torbieli korelował ze sobą, podczas gdy receptor NTRK1 wykazywał odmienny wzór ekspresji (Jana i in., dane nieopublikowane). Prawdopodobnie jest to związane z funkcją receptora TNFRSF1B, odpowiedzialnego w jajniku przede wszystkim za transport NGF (neurotrofiny decydującej o rozwoju i czynności włókien nerwowych) z miejsc jego produkcji, głównie z komórek osłonki wewnętrznej pęcherzyków do zakończeń włókien nerwowych (8). Należy wskazać na konieczność prowadzenia kolejnych badań mających na celu dalsze poznanie udziału NGF i jego receptorów (być może również innych neurotrofin) w etiopatogenezie zwyrodnienia torbielowatego jajników, zarówno u kobiet, jak i samic zwierząt gospodarskich, gdyż schorzenie to jest częstą i nadal nie do końca poznaną przyczyną czasowej lub trwałej niepłodności.

Do tej pory lokalizację i/lub ekspresję NGF i jego receptorów opisano głównie w macicach zwierząt laboratoryjnych. W macicach chomików NGF i jego receptory – NTRK1 i TNFRSF1B zlokalizowano w komórkach nabłonka powierzchniowego i gruczołowego we wszystkich dniach cyklu estralnego. NGF, jak i receptor NTRK1 obecne były również w komórkach zrębu *endometrium* (31). Z kolei w macicach myszy NGF wykazano nie tylko w nabłonku powierzchniowym i w części komórek zrębu *endometrium*, ale także w *miometrium* (3). W macicach dojrzałych płciowo kóz, jedyne dotychczas gatunku zwierząt gospodarskich zbadanego w kierunku immunoekspresji NGF

i jego receptorów w tym narządzie, pozytywną reakcją na obecność tych białek wykazywały komórki nabłonka powierzchniowego oraz gruczołowego (27). Określono, że ekspresja NGF i jego receptorów w macicy chomików zmienia się w zależności od dnia cyklu estralnego. I tak, immunoreaktywność NGF, NTRK1 i TNFRSF1B oraz zawartość NGF były najniższe w metaestrus, a najwyższe w proestrus – w okresie kiedy poziomy E_2 i P_4 w osoczu są podwyższone (31). Co więcej, o zależności pomiędzy ekspresją NGF a steroidami jajnikowymi świadczą wyniki doświadczeń przeprowadzonych na myszach, u których ovariectomia prowadziła do obniżenia zawartości NGF i jego mRNA, zaś podanie E_2 i/lub P_4 ovariectomizowanym zwierzętom spowodowało wzrost wartości badanych parametrów (3). Podobnie, następstwem iniekcji ww. hormonów u chomików był wzrost immunoreaktywności i zawartości NGF i/lub jego receptorów w macicach. Jednakże większy stymulujący wpływ na ekspresję NGF, NTRK1 i TNFRSF1B wywierał E_2 niż P_4 , przy czym nie stwierdzono synergistycznego oddziaływania obu steroidów (31). Mechanizm wpływu steroidów prowadzący do wzrostu ekspresji NGF w macicach nie jest jeszcze dokładnie poznany. Przyjmuje się, że E_2 może modulować produkcję tego czynnika poprzez wiązanie się z dwoma podtypami receptora estradiolowego ($ER\alpha$, $ER\beta$) oraz działając w sposób pozagenomowy. Natomiast P_4 przyczynia się do wzrostu ekspresji NGF łącząc się nie tylko ze swoim receptorem (PR), ale prawdopodobnie także receptorem dla glikokortykoidów. Warto podkreślić, że w macicach myszy określono współwystępowanie NGF z $ER\alpha$ i $ER\beta$ w nabłonku powierzchniowym oraz NGF i PR w komórkach zrębu *endometrium* (3). Do tej pory nie jest również w pełni wyjaśniona rola NGF i jego receptorów w regulacji czynności macicy podczas cyklu rujowego u samic. Niewątpliwie, jedną z funkcji NGF jest wpływ na rozwój i utrzymanie autonomicznego i czuciowego unerwienia macicy (27). Ponadto określono, że wzrost ekspresji NGF w macicach myszy i chomików w następstwie podawania E_2 i/lub P_4 , związany był ze zwiększeniem masy tego narządu. Sugeruje to, iż NGF działając w sposób auto- i parakrynowy, poprzez wiązanie się ze swoimi receptorami uczestniczy w regulacji proliferacji komórek macicy, prowadząc do wzrostu masy macicy podczas cyklu estralnego (3, 31). W kolejnych badaniach należy uwzględnić nieznane do tej pory auto- i parakrynowe funkcje NGF w macicy w przebiegu cyklu rujowego u samic zwierząt laboratoryjnych i gospodarskich, opisane dotychczas dla tej i pozostałych neurotrofin w innych tkankach.

Prowadzone badania miały również na celu określenie zmian ekspresji NGF w macicy w przebiegu ciąży, jak też po porodzie. W macicach ciężarnych szczurzy immunoreaktywność NGF obserwowano przede wszystkim w określonej i podłużnej warstwie *miometrium*, komórkach błony mięśniowej naczyń krwio-

nośnych oraz w nabłonku gruczołowym, a prekursor NGF (proNGF) zlokalizowano głównie pomiędzy okrężną i podłużną warstwą *miometrium* (18). Określono, że w macicy szczurów podczas środkowego (14. dzień) i późnego (21. dzień) okresu ciąży obniża się nasilenie reakcji barwnej w kierunku NGF, spada zawartość NGF oraz mRNA tego czynnika (18, 34). Interesująca jest obserwacja, iż wraz ze spadkiem zawartości NGF ma miejsce wzrost ilości proNGF. Według Lobos i in. (18), obniżenie w czasie ciąży stosunku NGF do proNGF, mającego 5-krotnie słabszą biologiczną niż on, w połączeniu ze zmniejszeniem gęstości włókien sympatycznych wokół naczyń krwionośnych i w *miometrium* oraz ilości neuroprzekazników tych włókien, wskazuje, że NGF odpowiedzialny jest za zmiany neurodegeneracyjne, prowadzące w efekcie do redukcji skurczów *miometrium*, co zapobiega przedwczesnym porodom. Jednakże doświadczenia wykonane na macicach chomików w czasie ciąży pokazują, że degradacja sympatycznych włókien nerwowych oraz spadek zawartości noradrenaliny nie były związane ze zmianami ekspresji NGF (4). Wskazuje się, że w przebiegu ciąży NGF, oprócz (ewentualnego) osłabionego neurotroficznego wpływu może przyczyniać się do hipertrofii naczyń krwionośnych macicy (20) i proliferacji innych komórek tego narządu, a w konsekwencji zwiększenia masy całej macicy, co obserwowano u niedojrzałych płciowo myszy po podaniu hCG (1). Z kolei znaczny wzrost produkcji NGF po porodzie zarówno w macicy szczurów, jak i u chomików wskazuje, że czynnik ten uczestniczy w odnowie unerwienia tego narządu (4, 34), które w rogu macicy trwa kilka miesięcy, a w szyjce znacznie krócej (25). W przyszłych badaniach powinny być poznane możliwe mechanizmy zaangażowane w degradację sympatycznych włókien nerwowych w macicy w czasie ciąży, np. udział mechanicznego rozciągania macicy przez rosnący płód. Trzeba w nich również uwzględnić wpływ steroidów (P_4 i E_2) wywierany poprzez receptory nie tylko na syntezę i degradację NGF i/lub innych neurotrofin oraz ekspresję ich receptorów w macicy, ale także na kodowanie chemiczne autonomicznych i czuciowych neuronów zaopatrujących macicę. Warto wspomnieć, że obecność NGF wykazano także w komórkach trofoblastu, w mezodermalnych komórkach kosmówki i doczesnej oraz w śródbłonku naczyń krwionośnych części macicznej łożyska, pobranych od kobiet w czasie pierwszego i trzeciego trymestru ciąży. Znaczenie NGF w funkcji łożyska i błon płodowych pozostaje jednak dotychczas nadal niewyjaśnione (33).

Immunoreaktywność NGF, NTRK1 i TNFRSF1B została stwierdzona również w komórkach warstwy mięśniowej oraz nabłonka bańki i cieśni jajowodu dojrzałych płciowo kóz (27). Obecność NGF i jego receptorów w tym narządzie wskazuje, że działając poprzez receptory może on odgrywać rolę w transporcie komórki jajowej, kapacytacji nasienia, zapłod-

nieniu oraz wczesnym rozwoju embrionu, jednakże mRNA dla tego czynnika nie wykryto w zygotach i embrionach (wczesne stadia rozwoju) myszy, bydła i owiec w okresie przedimplantacyjnym (35, 36).

Podsumowanie

Ekspresję NGF i jego receptorów (NTRK1 i TNFRSF1B) wykazano w jajnikach, macicy oraz jajowodzie. Neutrofina ta wpływa na rozwój i funkcję włókien nerwowych w obrębie tych narządów. NGF i jego receptory biorą udział w auto- oraz parakrynej regulacji funkcji jajników. O istotnej roli NGF w czynności jajników niedojrzałych płciowo samic świadczą m.in. skutki zablokowania wpływu tego czynnika, takie jak istotne zmiany morfologii i aktywności steroidogennej, prowadzące do opóźnienia wystąpienia dojrzałości płciowej. Z kolei, u dojrzałych płciowo samic NGF uczestniczy w rozwoju pęcherzyków jajnikowych, poprzez stymulowanie proliferacji komórek steroidogennych oraz wpływ na sekrecję steroidów, a także ma znaczenie w procesie dojrzewania oocytów i owulacji. Ponadto, wzrost ekspresji NGF i jego receptora TNFRSF1B w jajnikach, w trakcie rozwoju torbieli, w powiązaniu z nadmierną aktywacją włókien adrenergicznych, pozwala sądzić o istotnej roli tego czynnika w powstawaniu i/lub przebiegu zwyrodnienia torbielowatego jajników. NGF poprzez wiązanie się ze swoimi receptorami w macicy podczas cyklu estralnego i ciąży stymuluje proliferację komórek, prowadząc do wzrostu masy tego narządu, a w przebiegu ciąży przyczynia się również do hipertrofii naczyń krwionośnych, jakkolwiek jego obniżona produkcja w macicy w czasie ciąży prowadzi do zmian neurodegeneracyjnych, czego skutkiem jest redukcja skurczów *miometrium*. Natomiast wzrost ekspresji NGF po porodzie przyczynia się do odnowy unerwienia tego narządu. Do tej pory nie określono roli NGF i jego receptorów w funkcji jajowodu, a także błon płodowych i łożyska. Należy podkreślić, że dalsze poznanie ekspresji NGF w narządach rodnych oraz określenie udziału tego czynnika w regulacji procesów rozrodczych u samic zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych, przyczyni się do głębszego poznania bezpośredniego i pośredniego, zachodzącego poprzez układ nerwowy, wpływu neurotrofin na funkcje rozrodcze, co może mieć w przyszłości znaczenie praktyczne.

Piśmiennictwo

1. Akasu F., Tagawa Y., Shimada H.: Promoting effects of the combined administration of nerve growth factor (NGF) and human chorionic gonadotropin (hCG) on the ovaries and uteri of immature mice. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.* 1970, 17, 179-185.
2. Barboni B., Mattioli M., Gioia L., Turlani M., Capacchietti G., Bernardelli P., Bernabo N.: Preovulatory rise of NGF in ovine follicular fluid: possible involvement in the control of oocyte maturation. *Microsc. Res. Tech.* 2002, 15, 516-521.
3. Bjorling D. E., Beckman M., Clayton K., Wang Z.-Y.: Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience* 2002, 1, 155-167.

4. Brauer M. M., Shockley K. P., Chávez R., Richeri A., Cowen T., Crutcher K. A.: The role of NGF in pregnancy degeneration and regeneration of sympathetic nerves in the guinea pig uterus. *J. Autonomic Nervous System* 2000, 79, 19-27.
5. Dechant G., Barde Y. A.: Signaling through the neurotrophin receptor p75NTR. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997, 7, 413-418.
6. Dissen G. A., Hill D. F., Costa M. E., les Dees C. W., Lara H. E., Ojeda S. R.: A role for trkA nerve growth factor receptors in mammalian ovulation. *Endocrinology* 1996, 137, 198-209.
7. Dissen G. A., Hill D. F., Costa M. E., Ma Y. J., Ojeda S. R.: Nerve growth factor receptors in the peripubertal rat ovary. *Mol. Endocrinol.* 1991, 5, 1642-1650.
8. Dissen G. A., Parrott J. A., Skinner M. K., Hill D. F., Costa M. E., Ojeda S. R.: Direct effects of nerve growth factor in thecal cells from antral ovarian follicles. *Endocrinology* 2000, 141, 4736-4750.
9. Espley L. L., Lipner H.: *Physiology Reproduction*, Raven Press, New York 1994, s. 725.
10. Horigome K., Pryor J. C., Bullock E. D., Johnson Jr. E. M.: Mediator release from mast cells by nerve growth factor. *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 14881-14887.
11. Jana B., Kozłowska A., Wojtkiewicz J., Majewski M.: Immunochemiczna lokalizacja NGF w jajnikach świń. *XLI Symp. Pol. Tow. Histochem. Cytochem. Stare Jabłonki* 2006, s. 42.
12. Kohn J., Aloyz R. S., Toma J. G., Haak-Frendscho M., Miller F. D.: Functionally antagonistic interactions between the TrkA and p75 neurotrophin receptors regulate sympathetic neuron growth and target innervation. *J. Neurosci.* 1999, 19, 5393-5408.
13. Kozłowska A., Kucharski J., Wojtkiewicz J., Majewski M., Jana B.: Lokalizacja receptorów NGF w jajnikach świń. *XLI Symp. Pol. Tow. Histochem. Cytochem. Stare Jabłonki* 2006, s. 61.
14. Lara H. E., Disen G. A., Leyton V., Paredes A., Fuenzalida H., Fidler J. L.: An increased intraovarian synthesis of nerve growth factor and its low affinity receptor is a principal component of steroid-induced polycystic ovary in the rat. *Endocrinology* 2000, 41, 1059-1072.
15. Lara H. E., Ferruz J. L., Luza S., Bustamante D. A., Borges Y., Ojeda S. R.: Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 1993, 133, 2690-2695.
16. Lara H. E., McDonald J. K., Ojeda S. R.: Involvement of nerve growth factor in female sexual development. *Endocrinology* 1990, 126, 364-375.
17. Levanti M. B., Germaná A., Abbate F., Montalbano G., Vega J. A., Germaná G.: TrkA and p75^{NTR1} in the ovary of adult cow and pig. *J. Anat.* 2005, 207, 93-96.
18. Lobos E., Gebhard C., Kluge A., Spänzel-Borowski K.: Expression of nerve growth factor (NGF) isoforms in the rat uterus during pregnancy: accumulation of precursor proNGF. *Endocrinology* 2005, 146, 1922-1929.
19. Mattioli M., Barboni B., Gioia L., Lucidi P.: Nerve growth factor production in sheep antral follicles. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1999, 17, 361-371.
20. Mione M. C., Cavanagh J. F. R., Lincoln J., Milner P., Burnstock G.: Pregnancy reduces noradrenaline but not neuropeptide levels in the uterine artery of the guinea-pig. *Cell Tissue Res.* 1990, 159, 503-509.
21. Missale C., Boroni F., Sigala S., Zanelatto A., Dal Toso R., Balsari A., Spano P.: Nerve growth factor directs differentiation of the bipotential cell line HG-3 into the mammoth phenotype. *Endocrinology* 1994, 135, 290-298.
22. Ojeda S. R., Dissen G. A., Junier M. P.: Neurotrophic factors and female sexual development. *Front Neuroendocrinol.* 1992, 13, 120-162.
23. Ojeda S. R., Romero C., Tapia V., Dissen G. A.: Neurotrophic and cell-cell dependent control of early follicular development. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000, 163, 67-71.
24. Otten U., Ehrhard P., Peck R.: Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 10059-10063.
25. Owmen C., Sjernerquist M.: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. New York, Science Publisher 1988, s. 445.
26. Polak M., Scharfmann R., Seilheimer B., Eisenbarth G., Dressler D., Verma I. M.: Nerve growth factor induces neuron-like differentiation of an insulin secreting pancreating beta cell line. *Prot. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 80, 5781-5785.
27. Ren L. Q., Medan M., Weng Q., Jin W., Li C. M., Watanabe G., Taya K.: Immunolocalization of nerve growth factor (NGF) and its receptors (TrkA and p75LNGFR) in the reproductive organs of Shiba goats. *J. Reprod. Dev.* 2005, 51, 339-404.
28. Romero C., Parades A., Dissen G. A., Ojeda S. R.: Nerve growth factor induces the expression of functional FSH receptors in newly formed follicles of the rat ovary. *Endocrinology* 2002, 143, 1485-1494.
29. Salas C., Julio-Pieper M., Valladares M., Pommer R., Vega M., Mastronardi C., Kerr B., Ojeda S. R., Lara H. E., Romero C.: Nerve growth factor-dependent activation of trkA receptors in the human ovary results in synthesis of FSH receptors and estrogen secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 14, 2396-2403.
30. Seifer D. B., Feng B., Shelden R. M.: Immunocytochemical evidence for the presence and location of the neurotrophin-Trk receptor family in adult human preovulatory ovarian follicles. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, 194, 1129-1136.
31. Shi Z., Arai K. Y., Jin W., Weng Q., Watanabe G., Suzuki A. K., Taya K.: Expression of nerve growth factor and its receptors NTRK1 and TNFRSF1 is regulated by estrogen and progesterone in the uteri of golden hamsters. *Biol. Reprod.* 2006, 74, 850-856.
32. Shi Z., Jin W., Watanabe G., Suzuki A. K., Takahashi S., Taya K.: Expression of nerve growth factor (NGF), and its receptors trkA and p75 in ovaries of the cyclic golden hamster (*Mesocricetus auratus*) and the regulation their production by luteinizing hormone. *J. Reprod. Dev.* 2004, 50, 605-611.
33. Toti P., Ciarmela P., Floria P., Volpi N., Occini R., Petraglia F.: Human placenta and feral membranes express nerve growth factor mRNA and protein. *J. Endocrinol. Invest.* 2006, 29, 337-341.
34. Varol F. G., Duchemin A. M., Neff N. H., Hadjiconstantinou M.: Nerve growth factor (NGF) and NGF mRNA change in rat uterus during pregnancy. *Neurosci. Lett.* 2000, 294, 58-62.
35. Watson A. J., Hogan A., Hahnel A., Wiemer K. E., Schultz G. A.: Expression of growth factor ligand and receptor genes in the preimplantation bovine embryo. *Mol. Reprod. Dev.* 1992, 31, 87-95.
36. Watson A. J., Watson P. H., Arcellana-Panlilio M., Warnes D., Walker S. K., Schultz G. A., Armstrong D. T., Seamark R.: A growth factor phenotype map for ovine preimplantation development. *Biol. Reprod.* 1994, 50, 725-733.

Adres autora: doc. dr hab. Barbara Jana, ul. Obrońców Tobruku 21/46, 10-089 Olsztyn; e-mail: baja@pan.olsztyn.pl