

Aktualne poglądy na regulację endokrynnej funkcji ciała żółtego u suk¹⁾

TOMASZ JANOWSKI, SŁAWOMIR ZDUŃCZYK, KATARZYNA MALINOWSKA

Katedra Rozrodu Zwierząt z Kliniką, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 14, 10-719 Olsztyn

Otrzymano 25.04.2014

Zaakceptowano 05.06.2014

Janowski T., Zduńczyk S., Malinowska K.

Current views on the control of the endocrine function of the corpus luteum in dogs

Summary

This paper presents current information on the regulatory mechanism of the endocrine function of the corpus luteum in cyclic and pregnant dogs. Corpus luteum function in the first half of diestrus or pregnancy (< day 30) is independent of gonadotrophins. The mechanisms regulating corpus luteum function in this phase are largely unknown. It seems that an important role in the controlling of progesterone biosynthesis is played by StAR (steroidogenic acute regulatory protein) and 3 β -HSD (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase). Recently, it has been demonstrated that prostaglandin E2 acts luteotrophically by increasing the expression of StAR. In addition, the action of progesterone on its receptors at the para-/autocrine level appears to serve as a luteotrophic factor. There is no significant difference in the regulation of corpus luteum function between pregnant and non-pregnant bitches during this time.

Corpus luteum function is fully gonadotrophin-dependent during the second half of diestrus. Prolactin and, to a lesser extent, LH are the main luteotrophic factors. The slow process of luteal regression starts by day 30 after ovulation, and it takes place in spite of the increased availability of pituitary luteotrophic hormones (LH, prolactin). During luteal regression, progesterone concentration gradually decreases. This decrease is caused by a reduced expression of StAR and 3 β -HSD, as well as by degenerative changes in the luteal cells. In non-pregnant bitches, progesterone concentration decreases slowly and reaches baseline values 80-90 days after ovulation. In pregnant bitches, on the other hand, progesterone decreases rapidly 1-2 days before parturition. In non-pregnant bitches, luteal regression is a passive process in the absence of luteolytic factors, whereas in pregnant bitches, luteolysis is an active process. This is due to a rapid progesterone decrease to the threshold level and the release of PGF2 α from the fetal part of the placenta.

Keywords: dog, corpus luteum function, luteotrophic factors, regression, luteolysis

Cykl płciowy u suk cechuje się wieloma specyficznymi odmiennościami, przy czym wiele z nich dotyczy ciałek żółtych (c.ż.). Długość życia tego endokrynnego organu oraz związana z nią sekrecja progesteronu (P₄) wynoszą 60-80 dni, są więc około pięciokrotnie dłuższe niż u innych gatunków zwierząt. Ponadto generalnie są one takie same u suk nieciążarnych i ciężarnych. Ciała żółte cykliczne są niezależne od macicznych czynników luteolitycznych. Także mechanizm luteotropowy jest u suk odmienny, co dotyczy zarówno niektórych czynników wspierających ciało żółte, jak również okresów ich oddziaływania (11). Należy dodać, że dotychczas zjawiska te są poznane w niewielkim stopniu.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego mechanizmów regulujących funkcjonowanie ciała żółtego w pierwszej i drugiej połowie fazy lutealnej cyklu oraz ciąży.

Pierwsza połowa fazy lutealnej cyklu lub ciąży

U suk ma miejsce polioowulacja, dlatego w wyniku tego procesu odbywającego się na ogół 2.-3. dnia rui właściwej powstaje kilka/kilkanaście ciałek żółtych. W kolejnych dniach następuje faza ich formowania się trwająca do 15.-25. dnia po owulacji (6). Ta faza rozwoju ciałek żółtych związana jest ze wzmożoną aktywnością proliferacyjną komórek, odzwierciedlaną wzrostem ekspresji antygenu Ki67 w komórkach lutealnych (33). Poziom progesteronu intensywnie wzrasta

¹⁾ Praca finansowana w ramach projektu MNiSzW NN308225936.

od ok. 5 ng/ml w czasie owulacji do maksymalnych koncentracji wynoszących na końcu tego okresu 30-40 ng/ml (6, 13). Wczesna faza lutealna u suk jest więc związana z najwyższą aktywnością endokrynną przejawiającą się biosyntezą i sekrecją progesteronu.

Paradoksalnie, czynniki luteotropowe wspierające formowanie się i wczesną aktywność sekrecyjną ciała żółtego są nadal słabo poznane. Wykazano, że w tym okresie cyklu u suk ma miejsce niezależność ciała żółtego od gonadotropin przysadkowych (LH), co jest głównym mechanizmem luteotropowym u innych gatunków zwierząt. Dowiedziono tego w doświadczeniach z eksperymentalną hypofyzektomią, po której obserwowano tylko nieznaczne i przejściowe zaburzenia funkcji ciała żółtego (4, 29). Fenomen ten był podstawą do przyjęcia nazewnictwa, zgodnie z którym wczesna faza lutealna nosi nazwę „niezależnej od gonadotropin”, natomiast późna faza lutealna (> 30. dnia po owulacji) to okres „zależności od gonadotropin”, a zwłaszcza od prolaktyny (13).

Badania nad sekrecją LH we wczesnej fazie lutealnej nie wykazały istotnego wzrostu stężenia tego hormonu, proporcjonalnie do wzrostu produkcji progesteronu w tym okresie (9). Najnowsza praca Kowalewskiego dowiodła, że w okresie formowania ciała żółtego (15 i 25 dni po owulacji) miał miejsce wzrost ekspresji mRNA receptora dla hormonu LH, szczególnie silnie wyrażony u suk nieciążarnych (17). Zestawiając te obserwacje z przejściowymi zaburzeniami sekrecji progesteronu po hypofyzektomii można stwierdzić, że LH i jego receptor odgrywają jednak pewną rolę w regulacji tej fazy ciała żółtego, jednakże mechanizm ten posiada drugorzędne znaczenie.

Aktualnie problematyka luteotropowego wsparcia ciała żółtego w pierwszej części fazy lutealnej i cyklu jest przedmiotem intensywnych badań. Dzięki postępowi badawczemu i rozwojowi metod biologii molekularnej istnieją próby wyjaśnienia tych zjawisk na wielu poziomach regulacyjnych, w tym także subkomórkowych.

Jednym z postulowanych molekularnych poziomów kontroli endokrynną funkcji ciała żółtego jest biosynteza progesteronu w komórkach lutealnych regulowana głównie przez dwa czynniki: białko StAR (steroidogenic acute regulatory protein) i 3 β -HSD (dehydrogenaza 3 β -hydroksysteroidowa). Białko StAR inicjuje biosyntezę P₄ poprzez udostępnianie cholesterolu jako prekursora do produkcji pregnenolonu, który pod wpływem dehydrogenazy 3 β -HSD jest przekształcany do progesteronu (22, 35). Ekspresja tych czynników była badana w komórkach ciała żółtego podczas fazy lutealnej i ciąży (21, 22). Zarówno u suk w cyklu, jak i u ciężarnych wykazano generalnie silną ekspresję tych czynników we wczesnej fazie ciała żółtego z towarzyszącym jej wzrostem stężenia P₄, natomiast znacznie słabszą w późniejszej fazie ciała żółtego, charakteryzowanej przez obniżającą się zawartość

progesteronu. Dane te sugerują, że ekspresja tych czynników, zależna od fazy ciała żółtego, jest istotnym mechanizmem regulacyjnym endokrynną funkcji ciała żółtego (P₄). Ma to głównie miejsce na poziomie biodostępności substratów do produkcji progesteronu, wtórnie zaś dotyczy ich metabolizowania (22). Należy dodać, że czynniki i mechanizmy regulujące ekspresję i aktywność dehydrogenazy 3 β -HSD i białka StAR nie są całkowicie poznane.

Innym czynnikiem istotnym dla funkcji ciała żółtego we wczesnej fazie jego istnienia są prostaglandyny, przy czym sugerowana jest tutaj głównie prostaglandyna E₂ (PGE₂) produkowana lokalnie w tkance lutealnej. Wcześniej istniały doniesienia o luteotropowej funkcji tego hormonu u innych gatunków zwierząt (38, 40), aktualnie takie samo znaczenie w ciałkach żółtych suk jest przypisywane PGE₂ (20). Wykazano silną ekspresję cyklooksygenazy 2, syntazy PGE₂ oraz jej receptora we wczesnej fazie ciała żółtego (10.-20. dzień cyklu), natomiast w okresach późniejszych obserwowano istotne zmniejszenie się ekspresji czynników związanych z aktywnością biologiczną PGE₂. Także u suk ciężarnych zwiększona ekspresja PGE₂ miała miejsce w okresie preimplantacyjnym, później była zaś słabiej wyrażona (18, 20). Wskazuje to na nowy mechanizm luteotropowego oddziaływania PGE₂ na funkcję ciała żółtego u suk ciężarnych i nieciążarnych w okresie do ok. 20. dnia po owulacji. W badaniach *in vitro* na komórkach lutealnych wykazano również, że PGE₂ stymuluje ekspresję białka StAR (20). Dowodzi to luteotropowego oddziaływania PGE₂, a także sugeruje synergizm obu opisanych powyżej mechanizmów regulacyjnych o działaniu podtrzymującym funkcję ciała żółtego.

Przedstawione powyżej badania były prowadzone metodami *in vitro* przy wykorzystaniu komórek lutealnych ciałek żółtych pobieranych w różnych okresach fazy lutealnej lub ciąży. Jak dotąd brak jest dowodów uzyskanych w warunkach przyżyciowych potwierdzających regulacyjną funkcję czynników kontrolujących biosyntezę progesteronu oraz PGE₂ podczas wczesnej fazy ciała żółtego. Lukę tą wypełniają częściowo nieopublikowane jeszcze całkowicie badania własne, w których po aplikacji selektywnego inhibitora cyklooksygenazy 2 (COX-2) firokoksybu u suk do 30. dnia cyklu oceniano sekrecję progesteronu, ekspresję dehydrogenazy 3 β -HSD i zawartość PGE₂ w komórkach lutealnych, a także określano ich aktywność lutealną poprzez pomiar pola jąder komórkowych (15). Obserwowano tendencję do obniżania się koncentracji progesteronu ze szczególnym jego nasileniem w 10. dniu cyklu. Natomiast w tkance lutealnej towarzyszyły temu: istotne zmniejszenie się koncentracji PGE₂, obniżona ekspresja dehydrogenazy 3 β -HSD oraz zmniejszona aktywność komórek lutealnych. Wyniki te dowodzą ważnej, przyżyciowej roli PGE₂ w podtrzymaniu lutealnej funkcji ciała żółtego

we wczesnych fazach jego rozwoju i potwierdzają wcześniejsze badania *in vitro* (20, 23). W badaniach tych obserwowano także obniżenie się ekspresji mRNA receptora prolaktyny, co może dowodzić istnienia zależności między PGE_2 a gonadotropinowym wsparciem ciała żółtego. Wprawdzie w omawianym okresie ten układ regulacyjny nie odgrywa istotniejszej roli, ale wskazuje na wielokierunkowość oddziaływania PGE_2 w luteotropowym wspieraniu ciała żółtego.

Istnieje także inna, ciekawa koncepcja luteotropowego wsparcia ciała żółtego oparta o auto-/parakrynnie oddziaływanie hormonów steroidowych, głównie progesteronu (11, 33). Zakłada ona, że hormon ten łącząc się z własnymi receptorami w komórkach lutealnych, stymuluje własną biosyntezę. Znaczny wzrost receptora P_4 w tkance lutealnej, obserwowany w fazie formowania się ciała żółtego koreluje pozytywnie ze wzrostem poziomu P_4 i wspiera w dużym stopniu tę hipotezę. Innym dowodem są także badania przeprowadzone z użyciem aglepristonu, wybiórczego blokera receptora progesteronowego. Aplikacja tej substancji, ograniczającej biologiczne oddziaływanie endogennego progesteronu, powodowała we wczesnej fazie c.ż. obniżenie stężenia P_4 , przedwczesną sekrecję metabolitu prostaglandyny $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) – PGFM oraz zmiany podobne do luteolizy (18, 19). Sugeruje to duże znaczenie progesteronu i jego receptora dla podtrzymania funkcji ciała żółtego w pierwszej połowie cyklu u suk. Wydaje się, że mechanizm ten może być szczególnie istotny u suk ciężarnych, bowiem u zwierząt w fazie przedimplantacyjnej obserwowano szczególnie wysoką zawartość receptora P_4 w tkance lutealnej (19).

Badano także znaczenie innych czynników dla funkcji ciała żółtego suk. Wymienić tutaj należy układ immunologiczny, głównie limfocyty CD4 i CD8 oraz produkowane przez nie cytokiny IL-8, IL-10, IL-12 i TNF α . Wyniki tych prac nie przyniosły jednak pełnego wyjaśnienia roli tych czynników dla wczesnej funkcji lutealnej c.ż. Pewne znaczenie dla tego procesu przypisywano także takim czynnikom, jak insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) oraz czynnik wzrostu śródbłonki naczyń (VEGF) (27). Podobnie należy chyba traktować udział w regulacji czynności wczesnego ciała żółtego takich czynników, jak glukoza i jej komórkowy transporter, receptory insuliny oraz czynnik hipoksji (HIF) (11, 16, 27). Mają one bez wątpienia istotne znaczenie dla procesu formowania i wczesnej funkcji c.ż. oraz towarzyszącej temu angiogenezy. Wydaje się jednak, że ta grupa czynników cechuje się oddziaływaniem na podstawowe procesy metaboliczne i rozwojowe, bez silnie zaznaczonej specyfiki związanej z fazami cyklu.

Druga połowa fazy lutealnej cyklu lub ciąży

W drugiej połowie fazy lutealnej funkcja ciała żółtego zależna jest w pełni od prolaktyny i częściowo

także od hormonu luteinizującego. Usunięcie przysadki w tym okresie powodowało szybkie i stałe zmniejszanie się koncentracji progesteronu do wartości podstawowych (4, 29). Podobnie, zastosowanie antagonistów GnRH u suk w środkowej fazie ciała żółtego prowadziło do trwałego obniżenia się stężenia progesteronu (36, 37). Efektem podawania przeciwciał przeciwko LH było natomiast tylko przejściowe, trwające 8-10 dni obniżenie koncentracji progesteronu (7). Hamowanie uwalniania prolaktyny za pomocą bromokryptyny lub kabergoliny powodowało stałe obniżenie się koncentracji progesteronu w drugiej połowie fazy lutealnej (7, 28). Onclin i Verstegen (31) wykazali, że hamujący wpływ bromokryptyny na wydzielanie progesteronu przez ciało żółte był znoszony przez podawanie prolaktyny, ale nie przez podawanie LH. Dowodzi to, że główną rolę luteotropową u suk w drugiej połowie fazy ciała żółtego odgrywa prolaktyna, a nie LH.

Podobną zależność od LH i prolaktyny stwierdzono również dla ciała żółtego u ciężarnych suk (7, 31). Wykorzystywane jest to w praktyce klinicznej do indukowania ronicenia w drugiej połowie ciąży za pomocą inhibitorów prolaktyny (30, 39) lub antagonistów GnRH (36).

W drugiej połowie fazy lutealnej lub ciąży u suk występuje wzmoczone uwalnianie LH (14) i obserwowany jest wyraźny wzrost koncentracji prolaktyny, wyższy u zwierząt ciężarnych niż nieciężarnych (3, 31). Przypuszcza się, że zwiększone wydzielanie prolaktyny u suk ciężarnych jest związane ze wzrostem produkcji relaksyny w łożyskach w drugiej połowie ciąży (5).

Mechanizm luteotropowego wpływu prolaktyny i LH u suk nie jest dokładnie poznany. Wykazano, że komórki ciała żółtego zawierają receptory dla obu hormonów. Ekspresja mRNA i białka receptora prolaktyny w komórkach lutealnych zmniejszała się istotnie w drugiej połowie fazy lutealnej lub ciąży (23). Odnośnie do receptorów LH dane są sprzeczne. Fernandes i wsp. (9) stwierdzili stałą zawartość receptorów LH w komórkach ciała żółtego w przebiegu fazy lutealnej, jednak nowsze badania wykazały istotne zmniejszanie się ekspresji mRNA receptora LH w komórkach lutealnych cyklicznych ciałek żółtych w drugiej połowie ich życia. W ciałkach żółtych ciążowych zmiany te były natomiast mniej wyraźne (17). Wydaje się, że oba hormony nie wywierają bezpośredniego wpływu na produkcję progesteronu w ciałku żółtym, ponieważ podawanie zarówno prolaktyny (31), jak i GnRH (14) lub LH (32) nie prowadziło do wzrostu koncentracji progesteronu w krwi. Onclin i Verstegen (32) przypuszczają, że luteotropowa rola prolaktyny polega raczej na podtrzymywaniu funkcji ciała żółtego i spowalnianiu jego regresji. Concannon (5) wykazał w warunkach *in vitro* wzrost produkcji progesteronu przez komórki lutealne ze środkowej fazy lutealnej po dodaniu LH i przypuszcza, że hormon ten

zwiększa ekspresję białka StAR i aktywność enzymów biorących udział w steroidogenezie, jak 3β -HSD i cytochrom P450 odcinający łańcuch boczny cholesterolu (P-450sc).

Pomimo wzrastającej dostępności gonadotropowych czynników luteotropowych (prolaktyna, LH) w drugiej połowie życia ciałek żółtych następuje obniżanie się koncentracji progesteronu. W przypadku suk nieciążarnych koncentracja progesteronu stopniowo obniża się do wartości podstawowych 80.-90. dnia po owulacji, natomiast u suk ciężarnych ma miejsce gwałtowny spadek koncentracji tego hormonu 1-2 dni przed porodem (6, 10). Obniżanie się koncentracji progesteronu w drugiej połowie fazy lutealnej lub ciąży spowodowane jest zmniejszaniem się ekspresji białka StAR i dehydrogenazy 3β -HSD w komórkach lutealnych w tych okresach (18, 21, 22). Według obecnych poglądów lutealna regresja u nieciążarnych suk jest biernym procesem zwyrodnieniowym, zachodzącym bez udziału czynnika luteolitycznego pochodzącego z macicy (17). Wykazano, że odmiennie niż u innych gatunków zwierząt, usunięcie macicy u suk nie przerywa cyklu rujowego (12). Począwszy od 30. dnia po owulacji komórki lutealne wykazują nasilające się zmiany zwyrodnieniowe (gromadzenie się tłuszczu w komórkach, kondensacja chromatyny, pyknoza jąder), aż do rozpadu komórek (8, 34). Przyjmuje się, że głównym mechanizmem regresji ciałek żółtych jest apoptoza, czyli programowana śmierć komórek, jednakże sygnały apoptotyczne w ciałkach żółtych u nieciążarnych suk są stosunkowo słabe (2, 26, 34). Stopniowe zmiany zwyrodnieniowe zachodzą również w ciałku żółtym w drugiej połowie ciąży (1), jednakże szybki spadek koncentracji progesteronu przed porodem jest wynikiem aktywnej luteolizy (17). Poprzedzony jest on wzrostem koncentracji prostaglandyny $F_2\alpha$ w krwi (6, 25). Wykazano, że u ciężarnych suk $PGF_2\alpha$ jest produkowana w płodowej części łożysk, a wzrost jej wydzielania jest wynikiem zwiększonej ekspresji cyklooksygenazy 2 indukowanej spadkiem koncentracji progesteronu poniżej wartości progowej (19). Ekspresja mRNA receptora $PGF_2\alpha$ w komórkach lutealnych ciałek żółtych suk wzrastała do 25. dnia po owulacji, a później utrzymywała się na stałym poziomie, zarówno u suk nieciążarnych (24), jak i ciężarnych (18). Wysoka ekspresja tego receptora w ciałku żółtym w drugiej połowie fazy lutealnej lub ciąży wyjaśnia pojawiającą się wrażliwość ciałek żółtych suk na egzogenną $PGF_2\alpha$ w tych okresach. Fenomen ten umożliwia praktyczne wykorzystanie $PGF_2\alpha$ do skracania aktywności c.ż. (39). Podczas przedporodowej luteolizy występuje istotne obniżenie się ekspresji StAR i 3β -HSD (18) oraz obserwowane są silne sygnały apoptotyczne w komórkach lutealnych (2, 17).

Reasumując, funkcja c.ż. u suk w pierwszej części cyklu i ciąży (< 30. dnia) jest w dużym stopniu niezależna od gonadotropin. Pełną wrażliwość na te czynniki c.ż. uzyskuje dopiero w drugiej części cyklu, powyżej 30. dnia od owulacji. Mechanizmy regulujące funkcje c.ż. w pierwszej fazie cyklu są nadal w dużym stopniu niewyjaśnione, ale wydaje się, że kilka opisanych w artykule lokalnych mechanizmów auto- i parakrynych jest niezwykle istotnych dla powstawania i rozwoju c.ż. oraz sekrecji progesteronu. Należą do nich StAR i 3β -HSD kontrolujące biosyntezę progesteronu, prostaglandyna E_2 oraz autokrynnie oddziaływanie P_4 na komórki lutealne przez własny receptor. Dodać należy, że pomiędzy wymienionymi układami regulującymi istnieje prawdopodobnie powiązanie synergistyczne wzmacniające ich efekt luteotropowy. Wydaje się także, że żaden z tych mechanizmów pojedynczo nie stanowi w pełni funkcjonalnego luteotropowego wsparcia c.ż. w fazie jego rozwoju. Na obecnym etapie badań można także stwierdzić, że w tej fazie nie istnieją duże różnice w regulacji funkcji ciałka żółtego u suk nieciążarnych i ciężarnych. W drugiej połowie fazy lutealnej funkcja ciałka żółtego zależna jest w pełni od gonadotropin. Głównym czynnikiem luteotropowym jest prolaktyna, w mniejszym stopniu LH. Od 30. dnia po owulacji następuje regresja ciałek żółtych pomimo wzrastającej dostępności przysadkowych hormonów luteotropowych (LH, prolaktyna). Koncentracja progesteronu we krwi obniża się stopniowo w wyniku zmniejszania się ekspresji StAR i 3β -HSD i zmian zwyrodnieniowych w komórkach lutealnych. U suk nieciążarnych stężenie progesteronu obniża się powoli do wartości podstawowych 80.-90. dnia po owulacji, natomiast u suk ciężarnych ma miejsce gwałtowny spadek koncentracji tego hormonu 1-2 dni przed porodem. U suk nieciążarnych regresja ciałka żółtego jest biernym procesem, bez udziału czynnika luteolitycznego, natomiast u suk ciężarnych ma miejsce aktywna luteoliza w wyniku uwalniania $PGF_2\alpha$ z części płodowej łożysk po obniżeniu się koncentracji progesteronu do wartości progowej.

Piśmiennictwo

1. Abel J. R., McClellan M. C., Verhage H. G., Niswender G. N.: Subcellular compartmentalization of the luteal cell in the ovary of the dog. *Cell. Tiss. Res.* 1975, 158, 461-480.
2. Aiudi G., Albrizio M., Caira M., Cinone M.: Apoptosis in canine corpus luteum during spontaneous and prostaglandin-induced luteal regression. *Theriogenology* 2006, 66, 1454-1461.
3. Concannon P., Tsutsui T., Shille V.: Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *J. Reprod. Fertil.* 2001, suppl. 57, 169-179.
4. Concannon P. W.: Effects of hypophysectomy and of LH administration on luteal phase plasma progesterone levels in the beagle bitch. *J. Reprod. Fertil.* 1980, 58, 407-410.
5. Concannon P. W.: Endocrinologic control of normal canine ovarian function. *Rep. Dom. Anim.* 2009, 44, suppl. 2, 3-15.
6. Concannon P. W., McCann J. P., Temple M.: Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fertil.* 1989, suppl. 39, 3-25.
7. Concannon P. W., Weinstein P., Whaley S., Frank D.: Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *J. Rep. Fertil.* 1987, 81, 175-180.
8. Dore M. A. P.: Structural aspects of luteal function and regression in the ovary of the domestic dog. *J. Reprod. Fertil.* 1989, suppl. 41, 41-53.

9. *Fernandes P. A., Bowen R. A., Kostas A. C., Sawyer H. R., Nett T. M., Olson P. N.*: Luteal function in the bitch: changes during diestrus in pituitary concentration of and the number of luteal receptors for luteinizing hormone and prolactin. *Biol. Reprod.* 1987, 37, 804-811.
10. *Hoffmann B.*: Investigation on hormonal changes around parturition in the dog and the occurrence of pregnancy-specific non conjugated oestrogens. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1994, 102, 185-189.
11. *Hoffmann B., Buesges F., Engel E., Kowalewski M. P., Papa P. C.*: Regulation of corpus luteum-function in the bitch. *Reprod. Dom. Anim.* 2004, 39, 232-240.
12. *Hoffmann B., Hoveler R., Hasan S. H., Failing K.*: Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. *J. Reprod. Fertil.* 1992, 96, 837-845.
13. *Hoffmann B., Riesenbeck A., Klein R.*: Reproductive endocrinology of the bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 1996, 42, 275-288.
14. *Hoffmann B., Schneider S.*: Secretion and release of luteinizing hormone during the luteal phase of the oestrus cycle in the dog. *J. Reprod. Fertil.* 1993, suppl. 47, 85-91.
15. *Janowski T., Fingerhut J., Kowalewski M. P., Zduńczyk S., Domosławska A., Jurczak A., Boos A., Schuler G., Hoffmann B.*: In-vivo investigations on the luteotropic activity of prostaglandins during early diestrus in the non-pregnant dog. *Theriogenology* 2014 (in press).
16. *Kowalewski M. P.*: Endocrine and molecular control of luteal and placental function in dogs: a review. *Reprod. Dom. Anim.* 2012, 47, suppl. 6, 19-24.
17. *Kowalewski M. P.*: Luteal regression vs. prepartum luteolysis: Regulatory mechanisms governing canine corpus luteum function. *Reprod. Biol.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2013.11.004>
18. *Kowalewski M. P., Beceriklisoy H. B., Aslan S., Agaoglu A. R., Hoffmann B.*: Time related changes in luteal prostaglandin synthesis and steroidogenic capacity during pregnancy, normal and antiprogesterin induced luteolysis in the bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 2009, 116, 129-138.
19. *Kowalewski M. P., Beceriklisoy H. B., Pfarrer C., Aslan S., Kindahl H., Kucukaslan I., Hoffmann B.*: Canine placenta: a source of prepartal prostaglandins during normal and antiprogesterin-induced parturition. *Reproduction* 2010, 139, 655-664.
20. *Kowalewski M. P., Fox B., Gram A., Boos A., Reichler I.*: Prostaglandin E2 functions as a luteotropic factor in the dog. *Reproduction* 2013, 145, 213-226.
21. *Kowalewski M. P., Hoffmann B.*: Molecular cloning and expression of StAR protein in the canine corpus luteum during dioestrus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2008, 116, 158-161.
22. *Kowalewski M. P., Mason J. I., Howie A. F., Morley S. D., Schuler G., Hoffmann B.*: Characterization of the canine 3 β hydroxysteroid dehydrogenase and its expression in the corpus luteum during diestrus. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006, 101, 254-262.
23. *Kowalewski M. P., Michel E., Gram A., Boos A., Guscelli F., Hoffmann B., Aslan S., Reichler I.*: Luteal and placental function in the bitch: spatio-temporal changes in prolactin receptor (PRLr) expression at dioestrus, pregnancy and normal and induced parturition. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011, 9, 109.
24. *Kowalewski M. P., Mutembei H. M., Hoffmann B.*: Canine prostaglandin F2 α receptor (FP) and prostaglandin F2 α synthase (PGFS): molecular cloning and expression in the corpus luteum. *Anim. Reprod. Sci.* 2008, 107, 161-175.
25. *Luz M. R., Bertan C. M., Binelli M., Lopes M. D.*: Plasma concentrations of 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F2 α (PGFM), progesterone and estradiol in pregnant and nonpregnant diestrus cross-bred bitches. *Theriogenology* 2006, 66, 1436-1441.
26. *Luz M. R., Cesario M. D., Binelli M., Lopes M. D.*: Canine corpus luteum regression: apoptosis and caspase-3 activity. *Theriogenology* 2006, 66, 1448-1453.
27. *Mariani T. C., do Prado C., Silva L. G., Paarmann F. A., Lima M. C., Carvalho I., Campos D. B., Artoni L. P., Hernandez-Blazquez F. J., Papa P. C.*: Immunohistochemical localization of VEGF and its receptors in the corpus luteum of the bitch during diestrus and anestrus. *Theriogenology* 2006, 66, 1715-1720.
28. *Okkens A. C., Bevers M. M., Dieleman S. J., Willemse A. H.*: Evidence for prolactin as the main luteotropic factor in the cyclic dog. *Vet. Q.* 1990, 12, 193-201.
29. *Okkens A. C., Dieleman S. J., Bevers M. M., Lubberink A. A., Willemse A. H.*: Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *J. Reprod. Fertil.* 1986, 77, 187-192.
30. *Onclin K., Versteegen J. P.*: Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J. Sm. Anim. Pract.* 1996, 37, 211-216.
31. *Onclin K., Versteegen J. P.*: In vivo investigation of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and -diestrus. *Dom. Anim. Endocrinol.* 1997, 14, 25-38.
32. *Onclin K., Versteegen J. P., Concannon P. W.*: Time-related changes in canine luteal regulation: in vivo effects of LH on progesterone and prolactin during pregnancy. *J. Reprod. Fertil.* 2000, 118, 417-424.
33. *Papa P. C., Hoffmann B.*: The corpus luteum of the dog: source and target of steroid hormones. *Reprod. Dom. Anim.* 2011, 46, 750-756.
34. *Sonnack M., Leiser R., Meyer W., Hoffmann B.*: Morphological changes in the regressing canine corpus luteum and the occurrence of apoptotic events. *Reprod. Dom. Anim.* 2003, 38, 354-355.
35. *Stocco D. M., Clark B. J.*: Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr. Rev.* 1996, 17, 221-244.
36. *Valiente C., Corrada Y., de la Sota P. E., Blanco P. G., Arias D., Gobello C.*: Comparison of two doses of the GnRH antagonist, acyline, for pregnancy termination in bitches. *Reprod. Dom. Anim.* 2009, 44, suppl. 2, 156-159.
37. *Vickery B. H., Mc Rae G. I., Goodpasture J. C., Sanders L. M.*: Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination. *J. Reprod. Fertil.* 1989, 39, 175-187.
38. *Weems Y. S., Bridges P. J., Tanaka Y., Sasser R. G., LeaMaster B. R., Vincent D. L., Weems C. W.*: PGE1 or PGE2 not LH regulates secretion of progesterone in vitro by the 88-90 day ovine corpus luteum of pregnancy. *Prostaglandins* 1997, 53, 337-353.
39. *Wiebe V. J., Howard J. P.*: Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Top Companion Anim. Vet.* 2009, 24, 71-99.
40. *Wiltbank M. C., Ottobre J. S.*: Regulation of intraluteal production of prostaglandins. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003, 1, 91.

Adres autora: prof. dr hab. Tomasz Janowski, ul. Oczapowskiego 14, 10-719 Olsztyn; e-mail: jantom@uwm.edu.pl