

DARIUSZ SKARŻYŃSKI, MAREK BOGACKI, BEATA STAROSTKA,
GRAŻYNA MISZKIEL, JAN KOTWICA

artykuł przeglądowy

Hormonalne mechanizmy zaburzeń czynności ciała żółtego u bydła

Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk,
Oddział Endokrynologii i Patofizjologii Rozrodu, ul. Prawocheńskiego 5, 10-718 Olsztyn-Kortowo

Ciało żółte (*corpus luteum* – CL) jest gruczołem dokrewnym regulującym czas trwania cyklu płciowego i prawidłowy przebieg ciąży. Gruczoł ten wydziela liczne substancje, z których najważniejszą jest progesteron (P4). Jego synteza i sekrecja zależy od wzajemnego stosunku między czynnikami luteotropowymi i luteolitycznymi. Przewaga kompleksu luteotropowego warunkuje trwanie CL. Natomiast ustąpienie tej dominacji, połączone z równoczesnym pobudzeniem wydzielania PGF 2α prowadzi do luteolizy. Stan ten regulowany jest przez złożone relacje hormonalne, nerwowe i naczyniowe, pomiędzy osią podwzgórzowo-przysadkową, macicą i jajnikiem. Zakłócenia tych współzależności są przyczyną dysfunkcji CL. W opracowaniu tym pominięto zaburzenia czynności jajnika wywoływane przez stany zapalne, które stanowią osobną grupę zagadnień z zakresu patologii rozrodu i zasługują na odrębne potraktowanie. Zmiany hormonalnej funkcji CL mogą wiązać się z zaburzeniami wpływu kompleksu luteotropowego (hormon luteinizujący – LH, prostaglandyna E – PGE, prostaglandyna I 2 – PGI 2 , insulinopodobny czynnik wzrostu – IGF, epidermalny czynnik wzrostu – EGF, fibroblastyczny czynnik wzrostu – FGF, insulina, trofoblastyna, katecholaminy), bądź luteolitycznego wpływu na funkcję jajnika. Działanie to może odbywać się na poziomie: osi podwzgórze-przysadka-jajnik, krótkiej pętli regulacyjnej macica-jajnik oraz na drodze para- i autokrynej regulacji między komórkami CL.

Wpływ osi podwzgórze-przysadka-jajnik

Ciała żółte o zaburzonej, subnormalnej funkcji można podzielić na dwie kategorie. Pierwszą grupę stanowią CL krótkotrwałe (8), o fizjologicznym poziomie sekrecji P4 jednakże ze skróconą o kilka dni fazą lutealną. Do drugiej zaliczyć należy CL o normalnej długości trwania, ale produkujące zredukowaną ilość P4 (7). W warunkach doświadczalnych zahamowanie uwalniania LH poprzez podanie antagonisty GnRH w fazie lutealnej powoduje obniżenie sekrecji P4 (poniżej 1,5 ng/ml osocza) przy

normalnej długości cyklu. W warunkach naturalnych jedną z przyczyn obniżonej sekrecji P4 jest upośledzenie funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej, która w następstwie powoduje: niepełny rozwój pęcherzyków przedowulacyjnych, jak również niedostateczną stymulację luteotropową w czasie fazy lutealnej.

GnRH, syntezowane w jądrach podwzgórza, moduluje sekrecję LH i FSH z komórek wydzielniczych gruczołowej części przysadki mózgowej bydła (19). Wylew LH podczas rui niezbędny jest do prawidłowej owulacji i luteinizacji komórek pęcherzyka jajnikowego. Komórki warstwy ziarnistej i osłonki wewnętrznej podlegają serii strukturalnych i funkcjonalnych zmian, rezultatem których jest ukierunkowanie wewnątrzkomórkowych elementów wydzielających dotąd estradiol, na produkcję P4. LH łączy się w CL ze swoistymi receptorami, których ilość wzrasta po owulacji, osiągając swój najwyższy poziom w środkowej fazie lutealnej cyklu rujowego (10). U bydła LH stymuluje syntezę P4 *in vivo* jak i *in vitro* (36). W warunkach *in vitro* u bydła tylko małe komórki lutealne odpowiadają na LH wzrostem poziomu cAMP i P4. LH jest głównym czynnikiem luteotropowym, wydzielanym w serii pulsów z częstotliwością obniżającą się z jednego pulsu na godzinę w pierwszych dniach cyklu, do jednego pulsu co 3-4 godziny w 12 dniu cyklu (2). Wykazano, iż pulsy LH w czasie fazy lutealnej pojawiają się z większą częstotliwością niż pulsy P4 (52). Badania u owiec wykazały, że wycięcie przysadki miało różne skutki w różnych fazach cyklu rujowego. U zwierząt w 2-5 dniu cyklu następowała regresja CL, jakkolwiek sekrecja P4 utrzymywała się przez dalsze 9 dni. Podobnie, iniekcja antagonisty GnRH we wczesnej fazie lutealnej objawiała się niewielkim obniżeniem sekrecji P4 (2). Natomiast wykonanie hypofyzektomii u zwierząt będących w środkowej fazie lutealnej (10 dzień), jak i iniekcja antagonisty GnRH w 13 dniu cyklu powodowała gwałtowne zaprzestanie sekrecji P4 i regresję CL w ciągu 48 godzin. Cytowane wyniki wskazują, że wczesne CL jest bardziej niezależne od luteotropowego wsparcia ze strony LH. Wyka-

zono ponadto, że jednoczesne podawanie co 4h LH i antagonisty GnRH zapobiega spadkowi uwalniania P4. Niedostateczna stymulacja GnRH z podwzgorza upośledza pulsacyjne uwalnianie LH z przysadki, a w konsekwencji dochodzi do nieprawidłowości w przebiegu steroidogenezy. Ponieważ jednak stężenie P4 we krwi jest ujemnie skorelowane z częstotliwością pulsów LH, przypuszcza się, iż sekrecja P4 nie jest w bezpośredni sposób zależna od tych pulsów, ale może być regulowana przez mechanizmy zależne od LH.

Wpływ krótkiej pętli regulacyjnej macica-jajnik

Zaburzenia w wydzielaniu z macicy $\text{PGF2}\alpha$, głównego czynnika luteolitycznego, stanowią przyczynę wielu zakłóceń cyklu rujowego i ciąży u bydła. Objawiać się to może zmianą długości cyklu, czy też zakłóceniami macicznego rozpoznawania ciąży a nawet wczesną zamieralnością zarodków. Hipotetyczny model kontroli luteolizy zakłada udział P4 i estrogenów, ich macicznych receptorów oraz jajnikowej OT w regulacji uwalniania $\text{PGF2}\alpha$ (26, 33). Ważnym ogniwem w tym procesie jest OT. Stymuluje ona uwalnianie $\text{PGF2}\alpha$ z *endometrium* w późnej fazie lutealnej (45). Infuzje OT w środkowej fazie lutealnej (14, 27) powodują przedłużenie cyklu rujowego. Zaś podanie OT na początku cyklu powoduje jego skrócenie. Jednakże OT nie wydaje się być konieczna do zainicjowania luteolizy u bydła. Wykazano bowiem, że u krów pozbawionych macicy nie obserwuje się wyrzutów OT w dniach cyklu odpowiadających fizjologicznej luteolizie (43). Ponadto usunięcie zmagazynowanej w ciałku żółtym OT w ilości ok. 50% we wczesnej fazie lutealnej (18) bądź ok. 75% w środkowej i późnej fazie lutealnej (23) nie powoduje zmian w długości cyklu rujowego u bydła. Dlatego też słuszność hipotezy zakładającej pierwszoplanową rolę OT jajnikowej w inicjowaniu luteolizy jest dyskusyjna. Zmiany w długości cyklu pod wpływem infuzji OT są zależne raczej od stymulującego wpływu OT na jajnik (37) i od zmian przepływu krwi w jajniku (22), niż od bezpośredniego wpływu OT na sekrecję $\text{PGF2}\alpha$ w *endometrium* (14, 27). Również mechanizm zmieniający czas sekrecji $\text{PGF2}\alpha$ w krótkich cyklach rujowych u bydła jest nieznan (12). W tym przypadku egzogenna OT powoduje uwolnienie $\text{PGF2}\alpha$ już w 5 dniu cyklu (54). Podanie zaś OT w pierwszych dniach cyklu krowom z fizjologicznym przebiegiem rozwoju CL efektu tego nie wywołuje, mimo skrócenia fazy lutealnej (21). OT może jednak odgrywać wspomagającą i modulującą rolę w rozpoczętym już procesie luteolizy, regulując częstotliwość i amplitudę pulsacyjnego uwalniania $\text{PGF2}\alpha$ (46). Ponadto udział OT w regulacji pętli macica-jajnik u bydła wymaga zaangażowania bardzo sprawnego mecha-

nizmu przeciwpłądowego przenikania OT i steroidów jajnikowych w obszarze więzadła szerokiego macicy i krezki jajnika. Warunkiem udziału OT w uwalnianiu $\text{PGF2}\alpha$ z *endometrium* podczas luteolizy jest znaczne, lokalne podniesienie jej stężenia we krwi dopływającej do macicy.

Wykazano, że iniekcje OT zwiększające ponad 20-30-krotnie jej stężenie we krwi, w porównaniu ze stężeniem występującym podczas fizjologicznej luteolizy, powodują uwolnienie do krwi $\text{PGF2}\alpha$ (24). Mechanizm inicjacji luteolizy jest więc kontrolowany przez steroidy jajnika, a przede wszystkim przez P4. Stąd też zmiany sekrecji P4 wydają się odgrywać pierwszoplanową rolę w patogenezie endogennych zaburzeń osi macica-jajnik. P4 jest głównym czynnikiem kontrolującym syntezę receptorów dla OT w macicy (26). Czas ekspozycji *endometrium* na wysokie, lutealne stężenia P4, bez luteotropowego wsparcia ze strony blastocysty może być głównym czynnikiem inicjującym wyrzut prostaglandyny z macicy podczas luteolizy (13). P4 podany na początku cyklu rujowego powoduje wcześniejszą luteolizę u bydła (21) i u owiec (38). P4 kontroluje bowiem syntezę i zawartość $\text{PGF2}\alpha$ w śluzówce macicy. Infuzje antagonisty P4 od 5 do 8 lub od 12 do 16 dnia cyklu u owiec (35) powodują znaczne obniżenie syntezy $\text{PGF2}\alpha$ i hamowanie lutealnej regresji. Było to wynikiem hamowania syntezy $\text{PGF2}\alpha$ w *endometrium*, na co wskazywał brak spontanicznych pulsów PGFM w osoczu oraz brak odpowiedzi *endometrium* na stymulację OT. P4 wzmacnia bowiem w *endometrium* akumulację fosfolipidów oraz syntezę i aktywność enzymów kontrolujących syntezę prostaglandyn (9). Estrogeny pełnią w tym procesie funkcję modulatorów. Kontrolują syntezę receptora dla P4 w *endometrium*, podczas luteolizy powodują wzrost aktywności macicznej syntetazy prostaglandyn (17). Generalnie zaś estrogeny redukują poziom mRNA dla syntetazy prostaglandyn w *endometrium*, co w fazie lutealnej jest powstrzymywane przez P4 (40). Tak więc stałe 10-14-dniowe oddziaływanie P4 w wysokiej, lutealnej koncentracji jest koniecznym warunkiem do akumulacji i syntezy $\text{PGF2}\alpha$ w macicy podczas fizjologicznej luteolizy u bydła. Również podczas wczesnej ciąży odpowiednio wysokie stężenie P4 oddziaływające na *endometrium* jest jednym z najważniejszych warunków właściwego przebiegu rozpoznania ciąży przez matkę.

Głównym zadaniem białek trofoblastu (bTP-1) w hamowaniu luteolizy u bydła jest stabilizacja receptora dla P4 oraz stymulacja endometrialnego inhibitora syntezy prostaglandyn (4). Białko bTP-1 katalizuje dodatkowo enzymy kontrolujące specyficzne przekaźniki uczestniczące w syntezie prostaglandyn i receptora OT w *endometrium*. Podtrzymanie fizjologicznego rozwoju zarodka we wczesnym okresie ciąży zależy od kontrolowanej przez P4 i E2 sekrecji związków peptydowych i lipidowych w *endometrium* (3). W cza-

się maczynego rozpoznania ciąży u bydła zmniejsza się populacja wzrastających pęcherzyków w jajniku, dochodzi do obniżenia sekrecji estrogenów (15). Podanie estrogenów bądź ich nadmierne oddziaływanie w okresie przedowulacyjnym może hamować stopień zapładnialności komórki jajowej (39). Przedłużenie zaś ich oddziaływania na okres po owulacji powoduje nienormalny rozwój zarodka, zakłóca implantację i przyczynia się do pojawiania wczesnej śmierci zarodkowej u bydła (50, 53). To negatywne oddziaływanie estrogenów jest zahamowane gdy wzrasta poziom P4, a za niski poziom tego hormonu po zapłodnieniu może być jedną z przyczyn wczesnej zamieralności zarodków (31, 40). Liczba ciąży w stadzie bydła o niskiej i zaburzonej płodności wzrasta gdy podajemy preparat P4 po inseminacji (29, 41). Zachodzić więc może zależność między ilością P4 oddziaływującego w *endometrium* na własny receptor a prawidłowym przebiegiem luteolizy lub utrzymaniem ciąży (28). Jednakże w dalszym ciągu brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie tej tezy i rozwiązanie tego problemu wymaga dalszych badań.

W zaburzeniach regulacji pętli macica-jajnik należy również uwzględnić zmiany w przepływie krwi oraz zakłócenia w przeciwnym przenikaniu hormonów w obszarze więzadła szerokiego macicy i krezki jajnikowej.

Rola para- i autokrynej regulacji komórek ciała żółtego

W rozważaniach dotyczących hormonalnych mechanizmów zaburzeń funkcji lutealnej u bydła nie należy pomijać roli para- i autokrynej regulacji między komórkami CL. W ciągu ostatnich lat u wielu gatunków zwierząt wykazano możliwość syntezy w CL oprócz związków steroidowych i prostaglandyn (PGE, PG12, PGF2 α) peptydowych czynników wzrostu (IGF, EGF, FGF) (20). Zmiany ich syntezy i sekrecji mogą stanowić przyczynę zaburzeń wpływu kompleksu luteotropowego na funkcję jajnika.

IGF-1 i IGF-2. Są to polipeptydy działające obwodowo a także para- oraz autokrynnie. IGF-1 u bydła wspomaga działanie hormonów przysadkowych na jajnik (32). Oprócz tego wykazano bezpośredni stymulujący wpływ tego czynnika na uwalnianie OT i P4 (44). Natomiast IGF-2 pełni rolę autokrynnego czynnika wzrostu, wpływającego na proliferację i dyferencjację komórek lutealnych u bydła. Brak IGF-2 wyrażać się może zakłóceniami angiogenezy (1), zaś niedobór IGF-1 obniżeniem aktywności cytochromu P-450_{sc}, 17 α -hydroksylazy (30) oraz aromatazy (48), ograniczeniem zdolności wychwytu lipoprotein i obrotu cholesterolu w komórce lutealnej (16).

EGF. Jest czynnikiem wzrostu jajnika. Komórki warstwy ziarnistej i CL posiadają receptory dla EGF i odpowiadają na jego działanie nasiloną proliferacją

i sekrecją. Wykazuje on ponadto pobudzający wpływ na syntezę P4.

FGF. Czynnikiem ten związany jest z siarczanem heparyny w błonie podstawnej naczyń i na powierzchni komórek endotelialnych (49). Stwierdzono stymulujący jego wpływ na poziom mRNA dla cytochromu P-450 (51). FGF ponadto nie tylko stymuluje komórki warstwy ziarnistej do podziałów mitotycznych oraz reguluje ich steroidogenezę, ale także pobudza wytwarzanie tkankowego aktywatora plazminogenu, co ma bezpośrednie działanie regulujące w owulacji i luteinizacji pęcherzyka (11). Jest także ważnym czynnikiem biorącym udział w tworzeniu naczyń krwionośnych we wzrastającym CL.

Prostaglandyny. Funkcję para- i autokrynną pełnią również syntezowane w CL: PG12 i PGE2. Wskazuje na to obecność na małych i dużych komórkach lutealnych miejsc wiążących dla tych prostaglandyn. Stymulują one syntezę P4 w CL we wczesnej fazie lutealnej. PG12 jest silnym czynnikiem rozszerzającym naczynia krwionośne i regulującym przepływ krwi w czasie lutealnego rozwoju. Stymuluje więc sekrecję P4 poprzez bezpośredni wpływ na komórki lutealne lub pośrednio przez zwiększenie lutealnego przepływu krwi, w wyniku czego wzrasta ilość substratów do syntezy P4 oraz luteotropin dostarczanych do CL (34).

Syntezowane w CL czynniki wzrostu, prostaglandyny wspomagają procesy zachodzące w komórkach tego gruczołu. Brak tych czynników, bądź zmiana ich sekrecji, wywołuje wiele zmian w czynności CL. Wyraża się to między innymi zakłóceniami angiogenezy, obniżeniem aktywności cytochromu P-450_{sc}, 17 α -hydroksylazy i aromatazy, ograniczeniem zdolności wychwytu lipoprotein i obrotu cholesterolu w komórkach, co w ostateczności doprowadza do zaburzeń rozwoju i funkcji CL.

Wpływ unerwienia na funkcję ciała żółtego

Zakłócenia w czynności CL mogą powstawać również pod wpływem zmian w unerwieniu adrenergicznym jajnika, konsekwencją których są zaburzenia w prawidłowej syntezie P4 i innych hormonów. Brak stałej stymulacji β -adrenergicznej powoduje obniżenie podstawowej sekrecji P4 (22). U innych gatunków zwierząt (6, 25) jak również u bydła, na co wskazują nasze ostatnie, niepublikowane badania, katecholaminy wpływają na aktywność steroidogenną w CL. Zablokowanie ich działania redukuje sekrecję P4 poprzez hamowanie aktywności 3 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej (HSD). Zaś dodatkowa stymulacja powoduje wzrost aktywności monoooksygenazy peptydylo-glicyno- α -amidowej (5) oraz HSD podnosząc sekrecję OT i P4 u bydła. Ponadto katecholaminy poprzez α -adrenoreceptory naczyniowe wpływają na ciśnienie krwi zwiększając jej przepływ

przez CL (25, 47). Transport z krwią substratów (lipoprotein) do syntezy P4 w dużym stopniu podlega regulacji adrenergicznej. Wraz z wiekiem krów wrażliwość CL na stymulację noradrenergiczną znacznie zmniejsza się, co także może być przyczyną zakłóceń w czynności tego gruczołu. Katecholaminy wraz z prostaglandynami produkowanymi lokalnie w CL oraz komórkowymi czynnikami wzrostu stanowią ważny element lokalnych mechanizmów regulacyjnych w pierwszych dniach rozwoju CL u bydła. Dodatkowo wspomagają CL poprzez zwiększenie przepływu krwi. Razem z bezpośrednim działaniem pobudzającym sterydogenozę stanowi to dodatkowy mechanizm chroniący CL podczas cyklu rujowego jak również ciąży w warunkach wysiłku i stresu zwierzęcia.

Podsumowanie

Zaburzenia w wydzielaniu hormonów oraz innych czynników regulacyjnych, na każdym z omawianych poziomów, doprowadzają w konsekwencji do dysfunkcji CL, które wyrażają się głównie zmianami w długościach cykli (krótkie, długie cykle), powstawaniem CL przetrwałych (*corpus luteum persistens*), CL o normalnym okresie trwania, ale o zmniejszonej sekrecji P4 oraz wczesną zamieralnością zarodków. Nie fizjologiczne poziomy hormonów jajnikowych, zaburzenia w regulacji para- i autokrynej, zaburzenia w unerwieniu i ukrwieniu mogą być powodem bądź pośrednim ogniwem, czy też skutkiem dysfunkcji CL. Możliwe źródło tych przyczyn to: niewłaściwy rozwój pęcherzyków zarówno w okresie przedowulacyjnym jak również podczas fazy lutealnej, zakłócenia wpływu czynników luteotropowych oraz anormalne uwalnianie luteolizyn. Poznanie tych złożonych mechanizmów regulujących CL ma bezpośrednie praktyczne znaczenie w diagnozowaniu i zapobieganiu wczesnej śmierci zarodkowej oraz innych przejawach dysfunkcji jajnika powodujących znaczne straty w hodowli bydła.

Piśmiennictwo

- Amselgruber W., Sinowatz F., Schams D., Skotner A.: J. Reprod. Fert. 101, 445, 1994.
- Baird D. T.: Anim. Reprod. Sci. 28, 95, 1992.
- Bartol F., Thatcher W. W., Bazer F. W., Kimball F. A., Chenault J. R., Wilcox C. J., Robert R. M.: Biol. Reprod. 25, 759, 1981.
- Bazer F. W., Ott T. L., Spencer T. E.: Theriogenology 41, 79, 1991.
- Bogacki M., Skarżyński D., Starostka B., Kotwica J.: J. Physiol. Pharm. 46, Supl. 1, 50, 1995.
- Burden H. W., Lawrence I. E., Louis T. M.: Acta Anat. 122, 193, 1985.
- Coleman D. A., Dailey R. A.: Biol. Reprod. 29, 586, 1983.
- Copelin J. P., Smith M. F., Garverick H. A., Youngquist R. S.: J. Anim. Sci. 64, 1506, 1987.
- Eggleston D. L., Wilken C., Van Kirk E. A., Slaughert R. G., Ji T. T., Murdoch W. J.: Prostaglandins 39, 675, 1990.
- Fitz T. A., Mayan M. H., Sawyer H. R., Niswender G. N.: Biol. Reprod. 27, 703, 1982.
- Galway A. B., Oikawa M., Ny T., Hsueh A. J. W.: Endocrinol. 125, 11, 1989.
- Garverick H. A., Zollers W. G., Smith M. F.: Anim. Reprod. Sci. 28, 111, 1992.
- Geisert R. D., Short E. C., Zavy M. T.: Anim. Reprod. Sci. 28, 287, 1992.
- Gilbert C. L., Lamming G. E., Parkinson T. J., Flint A. P. F., Wathes D. C.: J. Reprod. Fert. 86, 203, 1989.
- Ginther O. J., Bergfelt D. R.: J. Anim. Sci. 66, 1727, 1988.
- Hammond J. M., Mondschein J. S., Samaras S. E., Canning S. F.: J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 40, 411, 1991.
- Husling R. L., Fogwell R. L., Smith W. L.: Biol. Reprod. 21, 589, 1979.
- Jaroszewski J., Kotwica J.: Reprod. Nutr. Dev. 34, 175, 1994.
- Jones P. B. C., Hsueh A. J. W.: Cells, Endocrinol. 5, 1105, 1992.
- Kamiński T., Przala J.: Post. Biol. Kom. 21, 79, 1994.
- Kotwica J., Schams D., Meyer H. H. D., Mittermeier T.: J. Reprod. Fert. 83, 287, 1988.
- Kotwica J., Skarżyński D., Jaroszewski J.: Br. Vet. 147, 189, 1991.
- Kotwica J., Skarżyński D.: J. Reprod. Fert. 97, 411, 1993.
- Kotwica J., Skarżyński D., Jaroszewski J.: J. Reprod. Fert. 12, Abstr. 60, 1993.
- Kotwica J., Jaroszewski J., Bogacki M., Skarżyński D.: Adv. Con. Deliv. Syst. 11, 227, 1995.
- Lau T. M., Gow C. B., Fairclough R. J.: Biol. Reprod. 46, 17, 1992.
- Lutz S. L., Smith M. F., Keister D. H., Garverick H. A.: Dom. Anim. Sci. 8, 573, 1991.
- MacMillan K. L., Asher F. W.: Soc. Anim. Prod. 50, 123, 1990.
- MacMillan K. L., Taufa V. K., Barnes D. R., Day A. M.: Anim. Reprod. Sci. 26, 25, 1991.
- Magoffin D., Kurtz K. M., Erickson G. F.: Molec. Endocrinol. 4, 489, 1990.
- Mann G. E., Lenning G. E.: J. Reprod. Fertil. 104, 1, 1995.
- McArdle C. A., Kohl C., Rieger K., Gröner I., Wehrenberg U.: Mol. Cell. Endocrinol. 78, 211, 1991.
- McCracken J. A., Schram W., Okulicz W. C.: Anim. Reprod. Sci. 7, 31, 1984.
- Milvae R. A., Hansel W.: Prostaglandins 20, 641, 1980.
- Morgan G. L., Geisert R. D., McCann J. P., Bazer F. W., Ott T. L., Miranda M. A., Stewart M.: J. Reprod. Fertil. 98, 451, 1993.
- Niswender G. D., Nett T. M.: The Physiology of Reproduction, Raven Press, New York 1988, s. 489.
- Okuda K., Miyamoto A., Sauerwein H., Schweigert F. J., Schams D.: Biol. Reprod. 46, 1001, 1992.
- Ottobre J. S., Lewis G. S., Thayne W. V., Inskoop E. K.: Biol. Reprod. 23, 1046, 1980.
- Page R. D., Butcher R. L.: Biol. Reprod. 27, 383, 1982.
- Roberts R. M., Cros J. R., Leamond D. W.: Endocrin. Rev. 13, 432, 1992.
- Robinson N. A., Leslie K. E., Welton J. S.: J. Dairy Sci. 72, 202, 1989.
- Salamonsen L. A., Hampton A. L., Clements J. A., Findlay J. K.: J. Reprod. Fert. 92, 393, 1991.
- Schallenger E., Breiting H. J., Oschmann S. J., Schams D., Walters D. L.: Acta Endocrinol. 105, Supl. 264, 71, 1984.
- Schams D.: J. Physiol. Pharmacol. 43, Supl. 1, 117, 1992.
- Silvia W. J., Taylor M. L.: J. Anim. Sci. 67, 2347, 1989.
- Silvia W. J., Raw R. E.: J. Reprod. Fert. 98, 341, 1993.
- Skarżyński D., Kotwica J.: J. Reprod. Fert. 97, 419, 1993.
- Steinkampf N. P., Mendelson C. R., Simpson E. R.: Mol. Cell. Endocrinol. 59, 93, 1988.
- Stern J., Coulam C. B.: Am. J. Reprod. Immun. 27, 136, 1992.
- Stock A. E., Fortune J. E.: Endocrinology 132, 1108, 1993.
- Trzeciak W. H., Duda T., Waterman M., Simpson E. R.: Mol. Cell. Endocrinol. 52, 43, 1987.
- Walters D. L., Schams D., Schallenger E.: J. Reprod. Fertil. 71, 479, 1984.
- Wherman M. E., Roberson M. S., Cupp A. S., Koijima F. N., Stumpf T. T., Werth L. A., Wolfe M. W., Kittok R. J., Kinder J. E.: Biol. Reprod. 49, 214, 1993.
- Zollers W. G. Jr., Garverick H. A., Youngquist R. S., Ottobre J. S., Silcox R. W., Copelin J. P., Smith M. F.: Biol. Reprod. 44, 522, 1991.

Adres autora: dr Dariusz Skarżyński, ul. Dybowskiego 7/05, 10-723 Olsztyn