

# Endometrosis u klaczy

SYLWESTER ZAJĄC, MARIA KATKIEWICZ, MACIEJ WITKOWSKI,  
ZDZISŁAW BORYCZKO, MARCIN PAWLAK

Zakład Rozrodu Zwierząt, Andrologii i Biotechnologii Rozrodu Katedry Nauk Klinicznych  
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Zajac S., Katkiewicz M., Witkowski M., Boryczko Z., Pawlak M.

## Endometrosis in mares

### Summary

The article reviews the current opinions on mare endometrosis: the types of the degenerative changes observed in the endometrium of mares and mechanisms of its origin. Conclusions based on both literature and our own observation indicate the fibrosis of the stroma and disorders in differentiation and proliferation of the glandular epithelium play major roles in the process of mare endometrosis. These processes damage the proper functioning of the glandular and superficial epithelium making implantation and embryo development impossible. It has not been explained why these degenerative changes in the endometrium occur.

**Keywords:** endometrosis, mare

*Endometrosis* to termin wprowadzony przez Kenneya w 1992 r, określający zwyrodnienie błony śluzowej macicy klaczy, dawniej opisywany jako przewlekłe uszkodzające zapalenie macicy (*chronic degenerative endometritis*). Uważa się, że *endometrosis* jest jedną z głównych przyczyn wczesnej obumieralności zarodków, co stanowi istotny problem w rozrodzie koni. Chorobę tę stwierdza się u około 30% klaczy jałowiejących (22).

W piśmiennictwie istnieją różne opinie na temat etiopatogenezy *endometrosis*. Wielu autorów uważa, że proces ten występuje głównie u klaczy starszych, w wieku powyżej 14 lat i jest wynikiem zmian starczych w macicy oraz konsekwencją licznych stanów zapalnych macicy (9, 14, 21, 22). Bracher i wsp. (4) uważają, że różne stopnie nasilenia zmian zwyrodnieniowych w *endometrium* klaczy w tym samym wieku i z podobną liczbą przeżytych ciąży należy tłumaczyć uwarunkowaniami genetycznymi, a wiek, w którym pojawiają się objawy *endometrosis* stanowi cechę osobniczą danej klaczy. Inni autorzy na podstawie obserwacji klinicznych wnioskują, że występowanie tego schorzenia jest uwarunkowane tylko liczbą przeżytych ciąży (10, 21, 22). Istnieją również doniesienia na temat wpływu hormonów na powstawanie zmian zwyrodnieniowych błony śluzowej macicy. W badaniach własnych przeprowadzonych na klaczach poddanych hiperimmunizacji zaobserwowano powstające i nasilające się w czasie, typowe dla *endometrosis* zmiany w błonie śluzowej macicy, polegające na włóknieniu zrębu łącznotkankowego. Zmiany te mogą sugerować

istotną rolę zaburzeń immunologicznych w przebiegu tego procesu (8). Raila i wsp. oraz Schoon i wsp. wyrażają pogląd, że *endometrosis* jest schorzeniem macicy o nie poznanej dotąd etiologii (19, 26). Bader i wsp. podaje, że w przebiegu *endometrosis* zmienia się wydzielanie maciczne, głównie substancji białkowych, co stanowi poważną przeszkodę w implantacji zarodka i prawidłowym rozwoju płodu (2).

Reasumując, etiopatogeneza *endometrosis* nie jest całkowicie poznana i w wielu ośrodkach badawczych trwają intensywne prace zmierzające do rozwikłania tego problemu.

### Zmiany w *endometrosis*

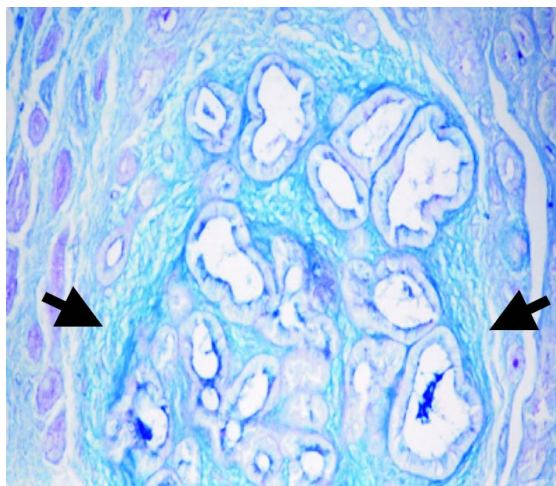
W przebiegu *endometrosis* można wyróżnić następujące typy zmian histopatologicznych: włóknienie tkanki łącznej zrębu, tworzenie się torebek włóknistych okołogruzołowych i okołonaczyniowych, zaburzenia w różnicowaniu i proliferacji nabłonka gruczołowego, powstawanie torbieli gruczołowych, nacieki komórek procesu zapalnego, powstawanie rozstrzeni naczyń limfatycznych, ubytki i zaburzenia budowy nabłonka powierzchniowego. Wymienione zmiany degeneracyjne prowadzą do powstawania zaburzeń w budowie makroskopowej macicy w postaci torbieli limfatycznych, torbieli gruczołowych, woreczkowatości macicy oraz zrostów w świetle macicy (8, 10). Konsekwencją wymienionych zmian jest jałowienie klaczy i brakowanie tych zwierząt z hodowli. Duża dostępność macicy klaczy umożliwi przyżyciową diagnostykę *endometrosis* przy użyciu ultasonografu, endoskopu oraz ba-

dania histopatologicznego wycinków błony śluzowej macicy. Należy podkreślić, że pełne rozpoznanie możliwe jest tylko dzięki badaniu histopatologicznemu.

### Włóknienie zrębu łącznotkankowego błony śluzowej macicy

Dominującym procesem chorobowym w *endometrosis* jest włóknienie zrębu, jednak czynniki inicjujące ten proces nie są dokładnie poznane (9, 23, 26). Proces włóknienia obserwuje się w zrębie łącznotkankowym, zazwyczaj wokół gruczołów macicznych i naczyń krwionośnych lub pod nabłonkiem powierzchniowym. Fibrocyty blaszki właściwej błony śluzowej macicy kłaczy w warunkach fizjologicznych nie wykazują tendencji do produkcji kolagenu, natomiast w niewyjaśnionych dotychczas warunkach patologicznych proces ten zostaje zainicjowany i prowadzi do włóknienia. Wielu autorów uważa, że włóknienie zrębu łącznotkankowego może być związane z procesem starzenia się (4, 22). Indukcję procesu włóknienia może wywołać wiele czynników, takich jak: infekcje bakteryjne, toksyny, drażniące czynniki fizyczne czy uszkodzające działanie kompleksów immunologicznych. Czynniki te indukują wytwarzanie cytokin, które wpływają na aktywację makrofagów i limfocytów, stymulując je do wydzielania interleukiny 1 (IL-1), oraz czynnika nekrotycznego nowotworów (TNF). Substancje te, działając na fibroblasty, aktywizują je do proliferacji i wzmożonej syntezy włókien kolagenowych (w macicy głównie kolagen IV) (6, 16). Podczas zapalenia dochodzi również do wzmożonego wydzielania glikozaminoglikanów. Są one odpowiedzialne za wydzielanie czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) oraz transformującego czynnika wzrostowego (TGF), które to czynniki również mają wpływ na aktywację fibroblastów (11). Występowanie procesu zapalnego może stanowić czynnik inicjujący wzmożoną syntezę kolagenu, natomiast uważa się, iż proces włóknienia w przebiegu *endometrosis* ma odmienną, nie wyjaśnioną dotąd etiopatogenezę (24).

Współzależność procesów włóknienia w macicy i działania hormonów płciowych wykazali Ricketts i Barrelet (22), którzy obserwowali nasilone włóknienie zrębu łącznotkankowego w *endometrium* kłaczy z objawami hiperestrogenizmu. U samców obserwowano proces włóknienia prostaty, wywołany eks-



Ryc. 1. Włóknienie zrębu łącznotkankowego. Widoczna torebka włóknista wokół gniazda gruczołowego. Barwienie AB/PAS pow. 100 ×

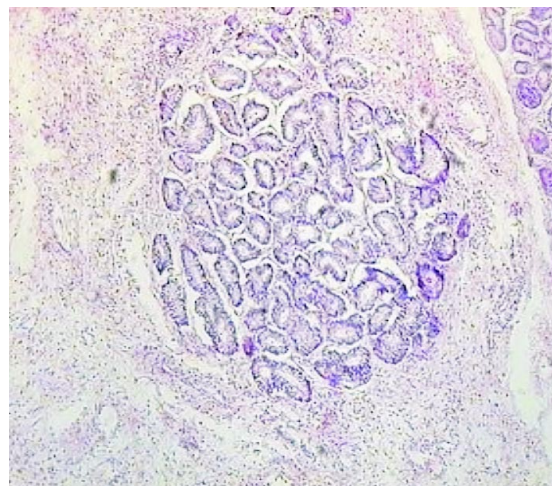
perymentalnie u kastrowanych zwierząt. Uważa się, iż estrogeny pobudzają włóknienie prostaty, a progesteron hamuje ten proces (11).

W badaniach Auperle i wsp. (1) oceniano ekspresję mikrofilamentów komórkowych, takich jak cytokeratyna, wimentyna i desmina. Wykazali oni, że ekspresja wimentyny zarówno w torebce włóknistej gniazd, jak również w komórkach nabłonka gruczołów w gniazdach jest bardzo duża w porównaniu do pozostałych komórek *endometrium*. Podobnie obserwowano wysoką ekspresję desminy w komórkach zrębu łącznotkankowego u kłaczy z *endometrosis*.

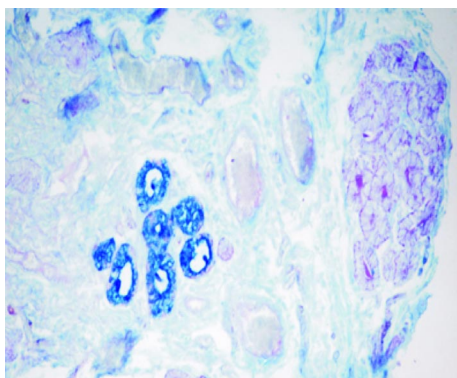
Opisane procesy włóknienia zrębu łącznotkankowego prowadzą do włóknienia okołogruczołowego w błonie śluzowej macicy kłaczy zapoczątkowanego naciekaniem fibroblastów i fibrocytów wokół cew gruczołowych, oraz produkowaniem przez te komórki włókien kolagenowych (18, 19) (ryc. 1). Włóknienie może dotyczyć poszczególnych gałęzi gruczołów, jak również kilku gruczołów, w wyniku czego powstają tzw. gniazda gruczołowe (odmienne od gniazd fizjologicznie powstających w rui). Gniazda te, w zależności od nasilenia procesu włóknienia, mogą być otoczone nawet kilkunastoma warstwami koncentrycznie ułożonych włókien kolagenowych, fibroblastów i fibrocytów (ryc. 2). Liczba tych warstw stanowi podstawę stosowanej na świecie kwalifikacji stopnia uszkodzenia *endometrium* zaproponowanej przez Kenneya (9, 10).

### Zaburzenia w różnicowaniu i funkcji komórek nabłonka gruczołowego

Włóknieniu okołogruczołowemu towarzyszą równoczesne zaburzenia w różnicowaniu i funkcji komórek nabłonka gruczołowego. Wyrazem tych zaburzeń jest powstawanie gniazd gruczołowych, utworzonych przez pleomorficzne komórki nabłonka gruczołowego (18). W gniazdach gruczołowych obserwuje się, obok gruczołów wysłanych nabłonkiem atroficznym z niewielką ilością wydzieliny, gruczoły wysłane na-



Ryc. 2. Gniazdo gruczołów macicznych. Barwienie HE, pow. 100 ×

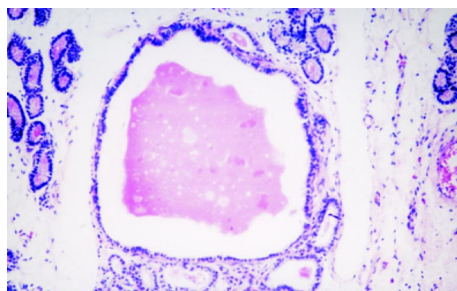


Ryc. 3. Zaburzenia w wydzielaniu gruczołów macicznych. Wydzielanie glikosaminoglikanów kwaśnych (różowe) oraz glikosaminoglikanów zasadowych (niebieskie). Barwienie AB/PAS, pow. 100 ×

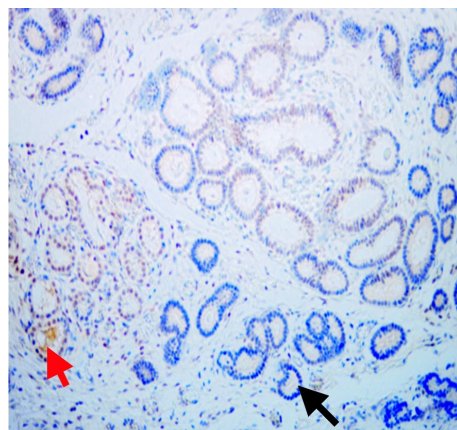
blonkiem hipertroficznym z dużą ilością wydzieliny, zalegającą w ich świetle. Istotne różnice występują również w zachowaniu się gruczołów w gniazdach w stosunku do gruczołów poza tymi strukturami. Polegają one na zmianie charakteru wydzielanych przez nie substancji, odbiegającej od aktualnej fazy cyklu płciowego. Obserwuje się w gniazdach gruczoły maciczne o budowie typowej dla fazy rujowej, podczas gdy pozostałe gruczoły znajdują się pod wpływem działania progesteronu typowej dla fazy ciała żółtego (1, 8, 12, 18, 27).

W badaniach własnych wykazano istnienie korelacji pomiędzy stopniem nasilenia zmian zwyrodnieniowych w *endometrium* kłaczy a nasileniem się sekrecji glikozaminoglikanów kwaśnych (GAG/AB+). Wykazano sekrecję dużego stopnia GAG/AB+ w komórkach nabłonka gruczołowego gniazd. W *endometrium* kłaczy wykazującym zmiany zwyrodnieniowe obserwowano również intensywne zabarwienie GAG/AB+ torebek włóknistych otaczających gniazda gruczołowe, oraz w ścianach wielu naczyń krwionośnych, co wskazywało na wysoką zawartość glikozaminoglikanów kwaśnych w tych strukturach (ryc. 3) (25). Nasuwa się więc wniosek, że glikozaminoglikany kwaśne biorą udział w procesach zwyrodnieniowych, głównie w procesie włóknienia zrębu łącznotkankowego w *endometrium*. Podobne obserwacje poczynił Causey i wsp., który wykazał, że wydzielanie substancji AB+ w gniazdach gruczołowych było znacznie większe niż w sąsiadujących z nimi gruczołach (5).

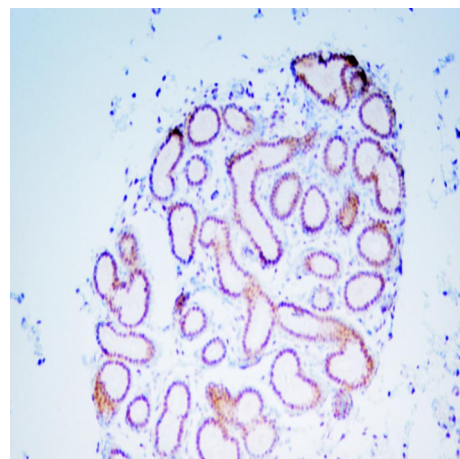
Inni autorzy (19) opisali zmiany w błonie śluzowej macicy polegające na zaburzeniu różnicowania komórek nabłonka i zrębu łącznotkankowego. Zmiany te polegają na asynchronizacji komórek nabłonka gruczołowego w gniazdach, podczas gdy komórki gruczołowe poza gniazdami „działają prawidłowo” (19).



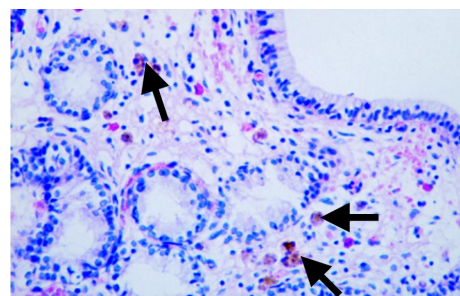
Ryc. 4. Torbiel gruczołowa z homogeną wydzielaną w świetle. Barwienie HE pow. 100 ×



Ryc. 6. Zaburzenia ekspresji receptorów estrogenowych (ER). Widoczne komórki nabłonka gruczołowego w gniazdach z silną ekspresją ER (czerwona strzałka), obok widoczne komórki nabłonka gruczołowego bez ekspresji ER (czarna strzałka). Barwienie immunocytochemiczne ER, pow. 100 ×



Ryc. 5. Naciek komórek procesu zapalnego, widoczne granulocyty obojętnochłonne, limfocyty i makrofagi. Barwienie HE, pow. 200 ×



Ryc. 7. Zaburzenia ekspresji receptorów estrogenowych (ER). Widoczne komórki nabłonka gruczołowego w gnieździe z silną ekspresją ER. Barwienie immunocytochemiczne ER, pow. 100 ×

W badaniach własnych również wykazano, że w komórkach nabłonka gruczołów w gniazdach, które wysłane były wysokim nabłonkiem, o cechach silnej sekrecji, gęstość receptorów dla estrogenów (ER) była wysoka. Natomiast w sąsiadujących gruczołach poza gniazdami, ekspresja ER w jądrach komórek nabłonka gruczołowego była mała lub jej nie stwierdzano (ryc. 6 i 7). Ekspresja ER w komórkach nabłonka gruczołowego wydaje się więc odmienna od fizjologicznej ekspresji tych receptorów w *endometrium* w przebiegu cyklu płciowego (8, 28, 29).

Opisane powyżej zaburzenia wskazują, że komórki nabłonka gruczołowego tworzącego gniazda nie podlegają prawidłowej endogennej stymulacji hormonalnej. Bracher i wsp. wykazali, że w *endometrosis* większość zmienionych gruczołów nie ulega cyklicznym przemianom tak jak ma to miejsce w błonie śluzowej zdrowych kłaczy, co związane jest z zaburzeniem środowiska w macicy i obniżoną płodnością tych kłaczy (4). Gniazda gruczołowe w zależności od nasilenia procesu włóknienia mogą być otoczone nawet kilkunastoma warstwami koncentrycznie ułożonych włókien kolagenowych, fibroblastów i fibrocytów. Włóknienie tkanki łącznej zrębu z pewnością zaburza prawidłowe funkcjonowanie komórek gruczołowych

w gniazdach, ale w świetle dotychczasowych badań nie jest pewne, że włóknienie jest pierwotne w stosunku do zaburzeń funkcjonowania gruczołów.

Obserwowana różnorodność stanu funkcjonalnego komórek nabłonka gruczołowego tworzącego gniazda świadczy o zaburzeniach w różnicowaniu się gruczołów, spowodowanego przypuszczalnie upośledzeniem wrażliwości tych komórek na bodźce hormonalne. Niejedolite różnicowanie się komórek gruczołów *endometrium*, niezależne od fazy cyklu płciowego, uważane jest przez wielu autorów za dominującą cechę w *endometrosis*, ponieważ uszkadza prawidłową czynność nabłonka gruczołowego i powierzchownego, a tym samym uniemożliwia implantację i rozwój zarodka.

Wydaje się więc, że komórki nabłonka gruczołowego w gniazdach podlegają odrębnej regulacji hormonalnej niż komórki nabłonka gruczołowego poza gniazdami. Jak dotąd nie znaleziono racjonalnego wytłumaczenia dla tego zjawiska.

### Torbiele błony śluzowej macicy

Włóknienie okołogruzołowe obserwowane w przebiegu *endometrosis* w sposób mechaniczny może doprowadzić do powstawania torbieli gruczołowych poprzez utrudnienie odpływu wydzieliny (10). W *endometrium* klaczy rozróżnia się dwa rodzaje torbieli: gruczołowe i limfatyczne. Torbielowate rozszerzenia gruczołów macicznych i ich przewodów często obserwowane u klaczy mogą być wyrazem ucisku spowodowanego włóknieniem okołogruzołowym, spadkiem napięcia warstwy mięśniowej, połączonego z przedłużającym się *anestrus* lub zmianami związanymi z wiekiem oraz hipersekrecją komórek nabłonka gruczołowego (10, 13, 14).

Torbiele gruczołowe zwykle nie przekraczają wielkości 10 mm, natomiast torbiele limfatyczne mogą osiągać nawet kilka centymetrów średnicy (10). Torbiele limfatyczne powstają w wyniku zastojów limfy, jako skutek osłabienia napięcia warstwy mięśniowej, co związane jest głównie z liczbą przeżytych ciąży, a nie z wiekiem klaczy (4). Stwierdzenie obecności w badaniu ultrasonograficznym lub histeroskopowym jednej lub kilku torbieli zazwyczaj koreluje z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi *endometrium* obserwowanymi w badaniu histopatologicznym (3, 4, 21). Duże torbiele mogą stanowić przeszkodę w przemieszczaniu się zarodka przed implantacją, jak również zwiększają niebezpieczeństwo upośledzenia mechanizmu rozpoznawania ciąży przez matkę (9, 12).

Obecność torbieli gruczołowych poza gniazdami świadczy o ich silnym stałym pobudzeniu i wyłączeniu ich działania poza regulację neurohormonalną (ryc. 4). Współzależność procesów włóknienia w macicy i działania hormonów płciowych wykazali Ricketts i Barrelet (22), którzy obserwowali nasilone włóknienie zrębu łącznotkankowego w *endometrium* klaczy z objawami hiperestrogenizacji.

### Naciek komórek procesu zapalnego

W przebiegu *endometrosis* obserwuje się ogniskowe lub rozsiane nacieki komórkowe złożone głównie z limfocytów i mniej licznych komórek tłuszcznych i eozynofików. Komórki te występują w skupiskach wokół gniazd gruczołowych i okołonaczyniowo, jak również są rozsiane w zrębie łącznotkankowym. Obecność eozynofików i komórek tłuszcznych ogranicza się głównie do miejsc proliferacji włókien kolagenowych, co może świadczyć o roli tych komórek w inicjowaniu procesu włóknienia (ryc. 5). W licznych publikacjach wykazano, że komórki tłuszczne uwalniając mediatorzy, tj. histaminę, tryptazę czy nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF), wywierają istotny wpływ na funkcję fibroblastów (15). Efektem działania wymienionych mediatorów jest pobudzenie proliferacji fibroblastów i zwiększenie produkcji włókien kolagenowych. Ostatnio wykazano, że komórki tłuszczne także mogą produkować kolagen typu IV (24). Eozynofile są komórkami biorącymi udział, między innymi, w reakcjach alergicznych organizmu, których następstwem często jest włóknienie tkanek (30).

Włóknienie zrębu łącznotkankowego stanowi najpoważniejszy typ zmian w *endometrosis*, ponieważ uszkadza prawidłową czynność nabłonka gruczołowego i powierzchownego, a tym samym uniemożliwia implantację i rozwój zarodka.

### Rozstrzenie naczyń limfatycznych

Innym typem zmian w przebiegu *endometrosis* są licznie występujące rozstrzenie naczyń limfatycznych w błonie śluzowej macicy. Stwierdzenie obecności tych charakterystycznych zmian jest wyraźnie powiązane z obecnością płynu w świetle macicy. Bezpośrednią przyczyną powstawania rozstrzenia jest nieprawidłowa kurczliwość mięśniówki macicy, zaburzająca krążenie chłonki w macicy (12, 14, 17, 26).

### Zaburzenia w wydzielaniu hormonów płciowych

W doniesieniach dotyczących diagnostyki i leczenia zalegania płynu w świetle macicy obserwowano również hiperplazję *endometrium* klaczy. Zmiany te związane były z obniżeniem stężenia progesteronu w surowicy związanego z dysfunkcją komórek luteinowych (12, 17, 20). Wykazano istotnie niższy poziom progesteronu w surowicy krwi klaczy ze śluzomaciczem w 3., 5. i 8. dniu cyklu niż u klaczy zdrowych. Wymienieni autorzy nie obserwowali różnicy w wysokości nabłonka powierzchownego i gruczołowego pomiędzy klaczami zdrowymi i z objawami hydromukometry, wykazali natomiast obecność istotnie większych wartości pola powierzchni i obwodu gruczołów macicznych. Na tej podstawie wnioskowali, że zaburzona regulacja hormonalna może prowadzić do hipersekrecji gruczołów *endometrium* i gromadzenia się płynu w macicy. Wykazali ponadto obecność znacznej korelacji pomiędzy stopniem nasilenia zmian zwy-

rodnieniowych w *endometrium* a obecnością płynu w świetle macicy. W badaniach własnych obserwowano w błonie śluzowej macicy klaczy z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi znaczne różnice w wysokości nabłonka powierzchniowego i gruczołowego w stosunku do klaczy zdrowych. Statystycznie istotne były również różnice wielkości pola powierzchni i obwodu gruczołów macicznych pomiędzy klaczkami zdrowymi i chorymi (9). Kropp (12) oraz Rasch i wsp. (20) wykazali, że ekspresja ER i PR w *endometrium* klaczy, u których obserwowano objawy hydromukometry, była większa niż u klaczy zdrowych. Podobne wyniki badań uzyskał Özgen i wsp. (17). Cytowani badacze uważają, że brak hamowania ekspresji ER i PR u klaczy z hydromukometrą, spowodowany niskim poziomem progesteronu podczas fazy lutealnej jest przyczyną nadmiernej gęstości receptorów dla hormonów płciowych. Wzmożona ekspresja receptorów u klaczy z hydromukometrą jest przyczyną nadmiernej sekrecji komórek nabłonka gruczołowego, czego skutkiem jest gromadzenie się płynu w świetle macicy.

Większość charakterystycznych dla *endometrosis* zmian zwyrodnieniowych można zdiagnozować tylko w badaniu mikroskopowym materiału pochodzącego z biopsji błony śluzowej macicy (7, 10, 22). Powszechnie uważa się, że zmiany występujące w przebiegu *endometrosis* są nieodwracalne (10, 22). Znane są jednak doniesienia, w których autorzy podają, że tzw. curettage (zabieg fizycznego lub chemicznego złuszczenia błony śluzowej macicy) powoduje odnowę *endometrium*, z jednoczesnym znacznym złagodzeniem lub nieobecnością zmian zwyrodnieniowych obserwowanych przed zabiegiem (4, 14, 22).

Prace licznych ośrodków naukowych nad rozwikłaniem etiopatogenezy *endometrosis* niosą nadzieję na rozwikłanie tego problemu i umożliwią profilaktykę i leczenia tego schorzenia.

### Piśmiennictwo

- Auperle H., Schoon D., Schoon H. A.: Physiological and pathological expression of intermediate filaments in the equine endometrium. *Res. in Vet. Sci.* 2004, 76, 249-255.
- Bader H., Kremer H., Vogt C., Schoon H. A., Beier-Hellwig K.: Investigations on the protein patterns of the equine uterine secretions as functional parameter of the endometrium. *Pferdeheilkunde* 1997, 13, 544.
- Bartman C. P., Schöning A., Brickwedel I., Ohnesorge B., Klug E.: Hysteroskopie und minimal invasive endouterine Chirurgie bei der Stute. *Pferdeheilkunde* 1997, 13, 474-482.
- Bracher V., Gestenberg C., Allen W. R.: Influence of age and parity on the equine endometrium. *Pferdeheilkunde* 1997, 13, 549.
- Casey R. C., Ginn P. S., LeBlanc M. M.: Mucus production of the equine endometrium: effect of cycle stage and susceptibility to equine endometritis. *Pferdeheilkunde* 1997, 13, 543-544.
- Jaffe E. A., Ruggiero J. T., Leung L. K., Doyle M. J., McKeown-Longo P. J., Moshier D. F.: Cultured human fibroblast synthesize and secrete trombospondin and incorporate it into extracellular matrix. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1983, 80, 998-1002.
- Katkiewicz M., Zajac S., Boryczko Z.: Biopsja błony śluzowej macicy klaczy – metoda diagnostyczna w patologii rozrodu. *Medycyna Wet.* 1997, 53, 603-606.
- Katkiewicz M., Zajac S., Tischner M., Boryczko Z.: The effects of antigenic stimulation on the histochemical findings in uterine biopsies from mares. *Tierärztliche Umschau* 1998, 7, 454-456.
- Kenney R. M.: Chronic degenerative endometritis (CDE) (endometrosis). *Equine endometritis: John P. Hughes International Workshop. Equine Vet. J.* 1993, 25, 184-194.
- Kenney R. M., Doig P. A.: *Equine endometrial biopsy*, [w:] D. A. Morrow (ed.): *Current Therapy in Theriogenology 2*. Saunders W. B., Philadelphia, Pa. 1986, 726-729.
- Klyszejko-Stefanowicz L.: *Cytobiochemia*. Wyd. nauk. PWN Warszawa 1995, 188-190.
- Kropp G.: Ätiopathogenetische Faktoren der Hydromucometra sowie Beurteilung des therapeutischen Effektes von Oxitocin bei östrischen Stuten. *Praca doktorska, Tierärztliche Hochschule, Hannover* 1996.
- Kusy R., Bochniarz M., Smiech A., Wawron W.: An attempt to interpret fertility disturbances in mares. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 562-566.
- Ley W. B.: Treating endometritis in mare. *Vet. Med.* 1994, 648, 778-788.
- Levi-Schaffer F., Rubinchike E.: Activated mast cell are fibrogenic for 3T3 fibroblast. *J. Invest. Dermatol.* 1995, 104, 999-1003.
- Mansour G. D., Henry M., Ferreira A. M. R.: Immunohistochemical Study of Equine Endometrial Extracellular Matrix during the Oestrous Cycle. *J. Comp. Path.* 2003, 129, 316-319.
- Özgen S., Rasch K., Kropp G., Schoon H. A., Auperle H., Sieme H., Klug E.: Aetiopathogenesis and therapy of equine hydromucometra. *Pferdeheilkunde* 1997, 13, 533-534.
- Raila G., Schoon H. A., Schoon D., Özgen S., Auperle H., Klug E., Strankmeyer O.: The equine endometrial cycle: a morphometrical, ultrastructural, enzyme- and immunohistological investigation. *J. Anim. Sci.* 1997, 75, Suppl. 1, 231-233.
- Raila G., Auperle H., Menger H., Schoon D., Schoon H. A.: Ultrastructural characterization of equine endometrial stromal cells during the cycle and endometrosis. *Reprod. Dom. Anim.* 1999, 34, 28-35.
- Rasch K.: Einfluß von Oxitocin auf den uterinen Efflux und die Fertilität bei östrischen Stuten. *Praca doktorska, Tierärztliche Hochschule, Hannover* 1994.
- Ricketts S. W., Alonso S.: The effect of age and parity on the development of chronic endometrial disease. *Equine Vet. J.* 1991, 23, 189-192.
- Ricketts S. W., Barrelet A. A.: Retrospective review of the histopathological features seen in a series of 4241 endometrial biopsy samples collected from UK Thoroughbred mares over a 25 year period. 1997, 13, 525-530.
- Ricketts S. W., Young A.: Thoroughbred mare fertility. *Vet. Rec.* 1990, 126, 68.
- Ruoss S. J., Hartman T., Caughey G. H.: Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblast. *J. Clin. Invest.* 1991, 88, 496-499.
- Ruoslahti E., Yamaguchi Y.: Proteoglycans as modulators of growth factor activities. *Cell.* 1991, 64, 867-869.
- Schoon H. A., Schoon D., Klug E.: Die Endometriumbiopsie bei der Stute im klinischgynäkologischen Kontext. *Pferdeheilkunde* 1997, 13, 453-464.
- Schoon H. A., Wiegandt I., Schoon D., Auperle H., Bartmann C. P.: Functional disturbances in the endometrium of barren mares: a histological and immunohistological study. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 2000, 56, 381-391.
- Vesanen M.: Bovine uterine, cervical and ovarian cytosol estrogen and progesterone receptor concentrations in cystic ovarian disease. *Acta Vet. Scand.* 1993, 34, 35-43.
- Watson E. D., Skolnik S. B., Zanechosky H. G.: Progesterone and estrogen receptor distribution in the endometrium of the mare. *Theriogenology* 1992, 38, 575-580.
- Yamashita Y., Nakagomi K., Takeda T., Hasegawa S., Mitsui Y.: Effect of heparin on pulmonary fibroblast and vascular cells. *Thorax* 1992, 47, 634-639.

Adres autora: Sylwester Zajac, ul. Gromadzka 11, Henryków Urocze, 04-504 Zlotoklos; e-mail: sylwester\_zajac@sggw.pl