

System zwrotnego i lokalnie docelowego transferu hormonów jajnikowych i jego rola w regulacji czynności jajnika, jajowodu i macicy

STANISŁAWA STEFAŃCZYK-KRZYMOWSKA

Zakład Lokalnych Regulacji Fizjologicznych Instytutu Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN,
ul. Tuwima 10, 10-747 Olsztyn

Stefańczyk-Krzymowska S.

System of retrograde and local destination transfer of ovarian hormones and its role the regulation of female reproductive organ functioning

Summary

The article presents the local adjustment of blood and lymphatic vessels, located in the mesovarium, for retrograde transfer and local destination transfer of ovarian hormones, as well as the mechanism of this transfer. The blood and lymphatic vessels form a functional structure – the periovarian vascular complex, which creates a specific environment for numerous regulatory processes. Two processes contribute to the effective retrograde transfer of steroid hormones: 1) direct permeation from the ovarian vein into the adjacent branch of the ovarian artery and 2) indirect permeation consisting of two stages. The first of these stages includes the permeation of hormones from interstitial fluid and lymph leaving the ovary to capillaries and tiny blood vessels of the mesovarium. The venous vessels form the veno-venous network on the branches of the ovarian artery. The second stage includes the permeation of hormones from the veno-venous blood to the ovarian artery. The retrograde transfer of ovarian hormones and peptide regulators, activin and inhibin, may participate in the feedback regulation of ovarian functioning. Through special anastomoses, the supply of the oviduct with the ovarian artery and the connection of the ovarian artery with uterine vasculature produces a local elevation of ovarian hormone concentration in blood, supplying these organs by local destination transfer. Thus, the retrograde transfer of ovarian hormones is involved in the regulation of the functioning of female reproductive organs.

Keywords: reproduction, ovarian hormones, retrograde transfer, destination transfer

Naczynia tętnicze, żyłne i kapilarne oraz naczynia limfatyczne zlokalizowane w krezce jajnika (*mesovarium*) i krezce jajowodu (*mesosalpinx*) są włączone w funkcjonalny system, tworzący środowisko dla szeregu procesów regulacyjnych. Został on wykryty w związku z poszukiwaniem wyjaśnienia mechanizmu bezpośredniego transferu do jajnika wytwarzanej w macicy luteolizyny – prostaglandyny $F_{2\alpha}$. Ten zespół naczyń był określany przez fizjologów jako okołojajnikowy splot naczyniowy (17-20), a w ostatnich latach został nazywany okołojajnikowym kompleksem naczyniowym (25-30). Jak obecnie wiadomo, kompleks ten umożliwia zwrotny transfer hormonów jajnikowych do jajnika oraz docelowy transfer tych hormonów do jajowodu i macicy. W ten sposób okołojajnikowy kompleks naczyniowy uczestniczy w regulacji czynności narządów rozrodczych samicy.

Okołojajnikowy kompleks naczyniowy

Okołojajnikowy kompleks naczyniowy jest obecny u samic zwierząt gospodarskich i laboratoryjnych,

a także naczelných. Stopień rozbudowy okołojajnikowego kompleksu naczyniowego jest u poszczególnych gatunków różny. Szczególnie bogaty jest on u świni. U tego gatunku jest on też najlepiej poznany. Szczegółowa charakterystyka struktury okołojajnikowego kompleksu naczyniowego została przedstawiona w wielu publikacjach (17-19, 27, 28).

Budowa i lokalizacja okołojajnikowego kompleksu naczyniowego wskazują na jego przystosowanie w większym stopniu do lokalnego transferu substancji wydzielanych przez jajnik niż przez macicę. Sugestię tę potwierdzono wstępnie w badaniach przeprowadzonych na owcach. Szczegółowe badania nad przenikaniem do krwi tętniczej zaopatrującej jajnik hormonów steroidowych oraz ich zwrotnym transferem zostały podjęte pod koniec lat 70. przez zespół olsztyński, kierowany przez T. Krzymowskiego. Efektem tych badań było wykazanie zwrotnego transferu kilku głównych hormonów jajnikowych u świni i krowy oraz uzyskanie nowych danych o morfologicznych adaptacjach unaczynienia krezki jajnika (17-19).

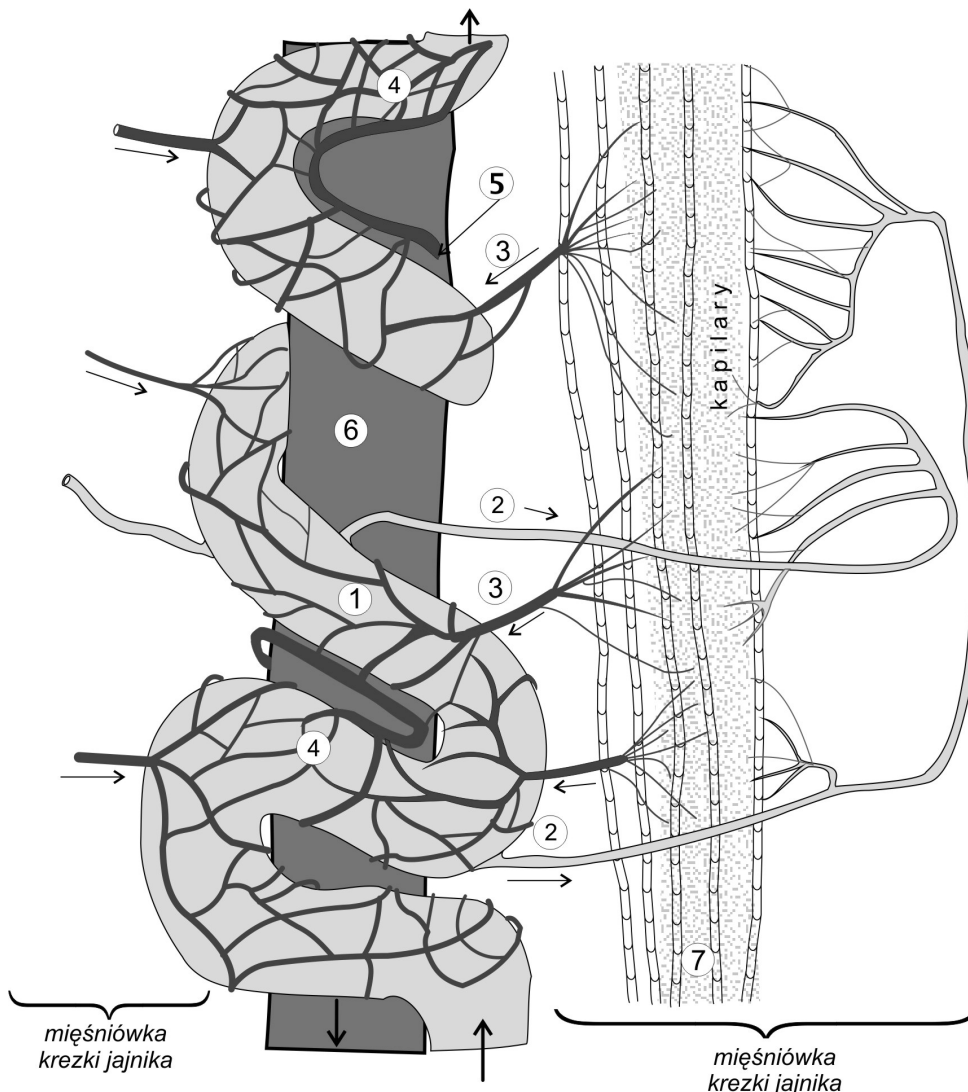
Anastomozy obecne w więzadle szerokim macicy, na granicy krezki jajnika i krezki macicy, u samic wielu gatunków, w tym u krowy, owcy i świni (25) łączą tętnicę jajnikową i tętnicę maciczną, i umożliwiają przepływ krwi między nimi. Regulacja czynności tych anastomoz nie została dotychczas poznana. Wiadomo jednak, że ich czynności są zależne od fazy cyklu. Ponadto, jedna z gałązek tętnicy jajnikowej zaopatruje przyjajnikową część rogu macicy, a jajowód jest zaopatrywany przez gałązki jajowodowe tętnicy jajnikowej. Także naczynia żyłne odprowadzające krew z tego obszaru uchodzą do żyły jajnikowej. Jak wynika z przedstawionych wyżej informacji, unaczynienie krwionośne i limfatyczne jajnika, jajowodu i macicy wykazuje obecność szeregu przystosowań, które umożliwiają lokalne działanie hormonów jajnikowych na narządy rozrodcze.

Mechanizm lokalnego transferu hormonów jajnikowych

Przenikanie cząsteczek pomiędzy dwoma strumieniami krwi, płynącymi w przeciwnych kierunkach, tj. żyłą maciczno-jajnikową i tętnicą jajnikową, zostało wykryte u owcy i nazwane przeciwprądowym przenikaniem (counter-current transfer). Wkrótce wykazano przeciwprądowe przenikanie hormonów steroidowych do krwi tętniczej zaopatrującej jajnik u owcy, świni i krowy (7, 15, 17-19, 20). Badania te wykazały jednak, że do krwi tętniczej przenikają cząsteczki hormonów nie tylko z krwi żyłnej, lecz także z płynu międzykomórkowego i limfy (19), w której stężenie hormonów steroidowych jest średnio 10-krotnie wyższe niż we krwi żyłnej odpływającej z jajnika. Stwierdzono też, że przenikanie hormonów steroidowych do krwi tętniczej jajnikowej jest zależne od wpływu układu adrenergicznego na

naczynia tworzące okołojajnikowy kompleks naczyniowy (25). W świetle omówionych wyżej wyników jest oczywiste, że zwrotny transfer hormonów w krezce jajnika jest złożonym procesem, zależnym od warunków przepływu krwi oraz powstawania i przepływu limfy (ryc. 1).

Na podstawie publikowanych wcześniej przez innych autorów prac anatomicznych i fizjologicznych oraz wyników własnych badań Krzymowski i współautorzy przedstawili koncepcję mechanizmu przenikania do tętnicy jajnikowej hormonów steroidowych z płynu tkankowego krezki jajnika, limfy i krwi żyłnej odpływającej z jajnika (18, 19, 27, 28). Mechanizm ten obejmuje bezpośrednie przenikanie hormonów z krwi żyłnej i limfy odpływającej z jajnika (przenikanie przeciwprądowe) oraz złożone przenikanie z płynu tkankowego z udziałem naczyń limfatycznych i drobnych naczyń żylnych krezki jajnika (18). Złożone przenikanie hormonów odbywa się w dwu etapach (18, 19, 27, 28). W pierwszym etapie steroidy wytwarzane w strukturach jajnika przechodzą do płynu tkankowego i przenikają do naczyń limfatycznych, naczyń włosowatych oraz drobnych naczyń żylnych



Ryc. 1. Schemat przedstawiający przepływ krwi i limfy w naczyniach krezki jajnika, tworzących okołojajnikowy kompleks naczyniowy. 1. jedna z pętli gałązki tętnicy jajnikowej okryta siecią żylną-żylną; 2. odgałęzienie tętnicy jajnikowej zaopatrujące warstwę mięśniową krezki jajnika; 3. drobne żyłki odprowadzające krew z grzbietowej i brzusznej warstwy mięśniowej krezki jajnika; 4. sieć żylna-żylna na gałęzi tętnicy jajnikowej; 5. ujście krwi żyłnej z sieci dziwnej żylna-żylna na gałęzi żyły jajnikowej; 6. jedna z gałęzi żyły jajnikowej; 7. przedkolektorowe i kolektorowe naczynia limfatyczne odchodzące z jajnika, tworzące podjajnikowy splot limfatyczny

krezki jajnika. Drobne naczynia żyłne krezki jajnika łączą się, a powstające żyłki wchodzą na powierzchnię pętlących gałązek tętnicy jajnikowej, gdzie podlegają wtórnemu rozgałęzieniu. Utworzona sieć żyłno-żylna pokrywa 30-70% powierzchni tętnicy jajnikowej, w zależności od ciśnienia przepływającej krwi (28). Przenikanie hormonów jajnikowych z krwi sieci żyłno-żylny do krwi tętnicy jajnikowej jest drugim etapem ich transferu. To wielostopniowe przenikanie hormonów jest procesem złożonym, zależnym od przystosowań morfologicznych oraz od wielu czynników wpływających na czynności naczyń, zlokalizowanych w krezce jajnika. Bezpośrednie przenikanie hormonów z odpływu żylnego do krwi tętnicy jajnikowej oraz złożone, wielostopniowe przenikanie z płynu tkankowego i limfy przebiegają równoległe i wzajemnie się uzupełniają. Ich wynikiem jest znaczący wzrost stężenia hormonów jajnikowych we krwi tętniczej w trakcie jej przejścia przez obszar krezki jajnika (27-29).

Lipofilne cząsteczki steroidów (około 300 Da) łatwo pokonują bariery, jakimi są ściany naczyń limfatycznych i krwionośnych (5). Czas potrzebny na przemieszczenie steroidów z krwi żyłnej lub chłonki do krwi tętniczej wynosi parę minut, ale tylko wolne, niezwiązane z nośnikami białkowymi steroidy mogą podlegać transferowi (7). Wolne cząsteczki hormonów steroidowych pozostają w dynamicznej równowadze z pulą związaną z białkami osocza, limfy i białkami cytoplazmatycznymi. W badaniach przeprowadzonych na loszkach w obu fazach cyklu rujowego wykazano brak prostej zależności między stężeniem hormonów we krwi żyłnej odpływającej z jajnika a wydajnością ich przenikania (29, 30). Znaczący wpływ na przebieg lokalnego transferu hormonów wywiera unerwienie adrenergiczne krezki jajnika, a szczególnie receptory α -adrenergiczne. Zablokowanie receptorów α_1 -adrenergicznych zwiększa efektywność lokalnego transferu hormonów steroidowych do tętnicy jajnikowej (25).

Zwrotnemu transferowi podlegają także wytwarzane w jajnikach hormony peptydowe: oksytocyna (1 kDa) (16) i relaksyna (około 6 kDa) (24). Mechanizm przenikania peptydów nie jest znany, ale wiadomo, że o możliwości transferu nie decyduje wielkość ich cząsteczek. Duże hydrofilne cząsteczki peptydów przenikają przez przestrzenie międzykomórkowe lub są transportowane na drodze zależnej od receptorów endocytozy. Tempo ich transferu jest porównywalne ze steroidami. Graniczna wielkość cząsteczek, które mogą podlegać transferowi nie została określona, jednak albuminy (około 60 kDa) nie przenikają do krwi tętniczej w narządach rozrodczych.

W ostatnich badaniach własnych zespołu (Wąsowska i współpracownicy, dane niepublikowane) wykazano zwrotny transfer do jajnika świni podjednostki α inhibiny (13 kDa) i aktywiny A (~30 kDa). Transfer obydwu peptydów był zależny od fazy cyklu. Intensywność transferu aktywiny była większa w fazie ciała żółtego niż w fazie pęcherzykowej cyklu, odwrot-

nie transfer inhibiny był bardziej intensywny w fazie pęcherzykowej. Podobnie insulina (6 kDa), użyta jako modelowa cząsteczka przenikała do tętniczej krwi jajnikowej w obu fazach cyklu u świni, a efektywność transferu była większa w fazie ciała żółtego. Wyniki te dowodzą, że efektywność transferu peptydów w narządach rozrodczych jest modulowana przez lokalnie wytwarzane czynniki (24) oraz warunki.

Zwrotny transfer hormonów jajnikowych i jego rola regulacyjna

Cząsteczki hormonów, które przenikają z krwi żyłnej i limfy odpływającej z jajnika do krwi tętnicy jajnikowej, są następnie przenoszone przez tę krew z powrotem do jajnika. Zjawisko to jest określane jako zwrotny transfer hormonów jajnikowych (27-29). Zwrotny transfer hormonów steroidowych jajnika wykazano w obu fazach cyklu rujowego u świni (17-19, 28, 29) i krowy (15, 20), w fazie ciała żółtego u owcy (7), a także w ciąży u świni (26). Występowanie tych procesów w różnych stadiach funkcji rozrodczych, pomimo znaczących różnic w funkcjonowaniu naczyń krwionośnych i limfatycznych krezki jajnika (6) świadczy o ich uniwersalnej roli w regulacji czynności narządów rozrodczych.

Odkrycie zwrotnego transferu jajnikowych hormonów steroidowych i peptydowych było możliwe dzięki użyciu hormonów znakowanych radioaktywnym węglem (^{14}C), trytem (^3H) lub jodem (^{125}I , ^{131}I). Metody te miały dużą czułość, dostarczały bezpośrednią i szybką odpowiedź. Radioaktywne cząsteczki hormonów były łatwe do wykrycia, można było zmierzyć ich zawartość w płynach ustrojowych i tkankach. Jednak wokół interpretacji uzyskiwanych wyników powstało wiele nieporozumień. Wydajność transferu hormonów do krwi lub narządu, określana na podstawie stosunku ilości radioaktywnych cząsteczek, jaka dotarła do krwi tętniczej lub tkanek jajnika do ich ilości wprowadzonej do krwi żyłnej wynosiła, odpowiednio, 0,5-2,0% dla hormonów steroidowych i 0,7-3,0% dla peptydowych. W obliczeniach tych nie uwzględniano jednak obecności natywnych cząsteczek hormonów, które były w ogromnej ilościowej przewadze i podlegały tym samym procesom. Przez wiele lat wyniki te były jedynymi danymi o transferze hormonów, a ich błędna interpretacja spowodowała nieprawdziwą ocenę efektywności tego procesu i ugruntowanie nieprawdziwego przekonania o jego niewielkim znaczeniu regulacyjnym.

Określenie wydajności zwrotnego transferu hormonów jajnikowych wymaga przeprowadzenia trudnych technicznie doświadczeń w warunkach *in vivo*, z zachowaniem fizjologicznych warunków krążenia krwi oraz tworzenia i przepływu limfy w krezce jajnika. Wydajność zwrotnego transferu progesteronu, estradiolu i testosteronu wynosi, odpowiednio, w fazie ciała żółtego: 4%, 12% i 2%, a w fazie pęcherzykowej: 6%, 8% i 4% (29, 30). Znaczenie regulacyjne zwrotnego transferu ilustruje jego efektywność, mierzona

ilością hormonu, jaka jest transportowana do jajnika w czasie 1 minuty. Wynosi ona u świni, odpowiednio, dla progesteronu, estradiolu i testosteronu w fazie pęcherzykowej: 270 ng/min., 71 pg/min., 20 pg/min.; w fazie ciała żółtego: 47 ng/min., 169 pg/min., 48 pg/min. (29, 30). Dane te pokazują, że zwrotny transfer hormonów w okołojajnikowym kompleksie naczyniowym jest dla jajnika znaczącym źródłem steroidów. Ich stężenie we krwi zaopatrującej jajnik wzrasta w porównaniu z krwią obwodową, która dociera do początkowej części tętnicy jajnikowej o 80-150% (w zależności od hormonu i stadium cyklu) (29, 30).

Liczne badania przeprowadzone na zwierzętach, na izolowanych pęcherzykach jajnikowych lub skrawkach ciałek żółtych wykazały, że zwiększenie w granicach fizjologicznych stężenia poszczególnych hormonów w jajniku lub płynie inkubacyjnym moduluje przebieg steroidogenezy. Znaczący wpływ zwrotnego transferu hormonów steroidowych na ich stężenie we krwi zaopatrującej jajnik, a tym samym w jajniku, wskazuje na udział systemu zwrotnego transferu w regulacji steroidogenezy na zasadzie sprzężenia zwrotnego pomiędzy okołojajnikowym kompleksem naczyniowym i jajnikiem (krótka pętla regulacyjna) (18, 19, 21, 28).

Steroidy transportowane z krwią do jajnika mogą spełniać rolę substratów do produkcji hormonów lub modulować aktywność poszczególnych enzymów szlaku steroidogenezy i w ten sposób wpływać na jej przebieg lub intensywność. Działanie to może dotyczyć zarówno własnej syntezy, jak i innych steroidów. Wzrost stężenia testosteronu pobudza sekrecję estradiolu w pęcherzykach jajnikowych, zarówno przez zwiększenie ilości substratu, jak i stymulację aromatazy (1). Odwrotnie, progesteron hamuje stymulowaną przez FSH syntezę estradiolu, co jest elementem mechanizmu kontrolującego rozwój pęcherzyków jajnikowych (8). Podawanie estradiolu do jajnika obniża lokalnie sekrecję testosteronu i androstendionu (21), przez hamowanie 17 α -hydroksylacji na zasadzie sprzężenia zwrotnego (22). Sekrecja progesteronu w komórkach warstwy ziarnistej pęcherzyków jajnikowych świni ulega obniżeniu pod wpływem estrogenów i testosteronu (10, 12), natomiast nie podlegający aromatyzacji dihydrotestosteron działa pobudzająco (12). Progesteron obniża też własną syntezę w komórkach warstwy ziarnistej, a szczególnie wrażliwe na progesteron są komórki z młodych pęcherzyków, co może mieć szczególne znaczenie w selekcji pęcherzyków jajnikowych w kierunku ich dalszego rozwoju lub atrezji (8). O lokalnym wpływie hormonów jajnikowych na funkcje sekrecyjne struktur jajnikowych świadczą wyniki uzyskane u kobiet, gdzie hamujący wpływ progesteronu na rozwój pęcherzyków jest znacznie silniejszy w jajniku zawierającym ciało żółte niż w przeciwnym (9). Takie działanie progesteronu może decydować o naprzemiennym funkcjonowaniu jajników u samic wielu gatunków.

Wydzielanie progesteronu przez ciało żółte jest modulowane przez inne wytwarzane tam steroidy. Nawet niewielkie zwiększenie stężenia estradiolu w ciałku żółtym świni silnie stymuluje wydzielanie progesteronu (13). Odwrotnie wpływa estradiol na syntezę progesteronu w bydłym i owczym ciałku żółtym, a mechanizm tego działania polega na hamowaniu aktywności enzymu 3 β -HSD (11). Także estron i estriol obniżają sekrecję progesteronu w bydłych ciałkach żółtych, ale działanie tych estrogenów jest słabsze niż estradiolu (11). Testosteron podawany do tętnicy jajnikowej owcy hamuje działanie dehydrogenazy 3 β -hydroksyteroidowej/ Δ^5 - Δ^4 -izomerazy w ciałku żółtym oraz powoduje obniżenie wydzielania progesteronu, a także testosteronu (3) przez zmniejszenie ilości mitochondrialnego cytochromu P450_{SCC} (11). Hamującą na sekrecję progesteronu w ciałku żółtym wpływa także dihydrotestosteron (11). Progesteron pobudza własną syntezę przez zwiększenie aktywności enzymu 3 β -HSD, a także przez stymulację ekspresji genów dla białka StAR oraz dla enzymu 3 β -HSD i cytochromu P450_{SCC} (23). Sugeruje się też działanie progesteronu na własną sekrecję drogą pozagenomową.

W badaniach *in vivo* wykazano, że dojajnikowa infuzja progesteronu powoduje obniżenie stężenia podjednostki α -inhibiny w płynie pęcherzykowym u świni (Wąsowska i Chłopek, dane niepublikowane), natomiast estradiol pobudza wydzielanie inhibiny w pęcherzyku samicy szczura (4). Jak wiadomo, aktywina i inhibina są regulatorami steroidogenezy w pęcherzyku jajnikowym i ciałku żółtym (14). Powyższe dane wskazują na możliwość udziału inhibiny i aktywiny lub wolnych monomerów tworzących te białka, w sprzężeniu zwrotnym między dostarczonymi do jajnika w podwyższonym stężeniu (w wyniku zwrotnego transferu) hormonami steroidowymi a ich syntezą w jajniku. Wykazanie zwrotnego transferu podjednostki α -inhibiny oraz aktywiny A u świni (Wąsowska i współpracownicy, dane niepublikowane) pozwala przypuszczać, że zwrotny transfer tych białek lub tworzących je podjednostek uczestniczy w ich regulacyjnym działaniu w jajniku.

Jedną z funkcji hormonów steroidowych jajnika, a więc także ich lokalnego transferu, jest udział w regulacji przepływu krwi w naczyniach zaopatrujących narządy rozrodcze. Przepływ krwi w tętnicy jajnikowej jest skorelowany dodatnio ze stężeniem progesteronu we krwi tętniczej i jest on największy w fazie środkowo-lutealnej cyklu, a wraz ze zmniejszaniem wydzielania progesteronu następuje jego obniżenie. Prawidłowe ukrwienie narządów rozrodczych jest podstawowym warunkiem ich funkcjonowania, a zmiana ukrwienia uważana jest za ważny czynnik regulacyjny.

Docelowy transfer hormonów jajnikowych i jego rola regulacyjna

Narządami docelowymi dla hormonów jajnikowych są macica i jajowód. Połączenie unaczynienia tętni-

czego macicy i jajowodu z tętnicą jajnikową umożliwia dopływ do tych narządów krwi z tętnicy jajnikowej i ich dodatkowe zaopatrzenie w hormony jajnikowe. Zaopatrzenie to jest określane jako lokalnie docelowy transfer hormonów. Docelowy transfer hormonów steroidowych jajnika do macicy i jajowodu wykazano u świni w fazie ciała żółtego i pęcherzykowej cyklu rujowego (25, 27) oraz w ciąży (26). Lokalny wzrost stężenia hormonów w tętniczej krwi macicznej był zróżnicowany i we krwi zaopatrującej przyjajnikową część rogu macicy wynosił dla różnych steroidów 40-70% (26, 27) natomiast w części przyległej do trzonu macicy 10-20% (26).

Hormony steroidowe jajnika są włączone do regulacji czynności naczyń krwionośnych jajowodu i macicy. Przepływ krwi przez tętnicę maciczną jest w cyklu rujowym kontrolowany przez unerwienie autonomiczne, którego funkcje są zależne od stosunku stężenia progesteronu i estradiolu w zaopatrującej krwi. Zmiana stężenia progesteronu we krwi wywiera w tętnicy macicznej odwrotny efekt niż w tętnicy jajnikowej. Przepływ krwi w tętnicy macicznej jest największy w czasie rui, a narastające stężenie progesteronu powoduje jego obniżenie w fazie środkowo-lutealnej u świni o 70%. Hormony steroidowe jajnika wpływają na ukrwienie narządów rozrodczych także przez regulację ekspresji receptorów dla czynników kurczących lub relaksujących naczynia (oksytocyny, LH), a także przez syntezę lokalnych czynników (prostaglandyn, endotelin, cytokin) lub ich receptorów. Wpływają też na aktywność enzymów syntezy tlenu azotu.

Stężenie hormonów steroidowych jest we krwi zaopatrującej jajowód podwyższone, a w okresie okołowulacyjnym nawet kilkakrotnie wyższe niż we krwi obwodowej. Ten wzrost stężenia hormonów jest wynikiem ich zwrotnego transferu do tętnicy jajnikowej oraz bezpośredniego przenikania z pęcherzyków jajnikowych i ciałek żółtych do naczyń krwionośnych krezki jajowodu (19). Wysokie stężenie hormonów steroidowych we krwi zaopatrującej jajowód wpływa bezpośrednio na jego aktywność skurczową, a także moduluje aktywność receptorów α - i β -adrenergicznych. W podobny sposób hormony steroidowe wpływają na czynności naczyń krwionośnych jajowodu. Steroidy, a – być może – także peptydy (oksytocyna, relaksyna) mogą przenikać z drobnych naczyń chłonnych i krwionośnych jajnika do krezki jajowodu, a także w przeciwnym kierunku (19), co stwarza możliwość bezpośredniego wzajemnego działania regulacyjnego tych narządów.

Piśmiennictwo

1. Bassini G., Grasselli F., Baratta M., Tamanini C.: Testosterone modulates estradiol-17 β production in bovine granulosa cells cultured in vitro. *J. Reprod. Fertil.* 1994, Abstr. Series, 14, 19-20.
2. Bauersachs S., Blum H., Mallok S., Wenigardkind H., Reif S., Prella K., Wolf E.: Regulation of ipsilateral and contralateral bovine oviduct epithelial cell function in the postovulation period: a transcripting approach. *Biol. Reprod.* 2003, 68, 1170-1177.
3. Caffrey J. L., Nett J. H., Abel J. R., Niswendre G. D.: Activity of 3 β -hydroxy- Δ^5 steroid dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 -isomerase in ovine corpus luteum. *Biol. Reprod.* 1979, 20, 279-287.
4. Campbell B. K.: The modulation of gonadotrophic hormone action on the ovary by paracrine and autocrine factors. *Reprod. Dom. Anim.* 1999, 34, 147-153.
5. Celia G., Osol G.: Uterine venous permeability in the rat is altered in response to pregnancy, vascular endothelial growth factor, and venous constriction. *Endothelium* 2005, 12, 81-88.
6. Doboszyńska T., Zezula-Szpyra A., Jodczyk K. J.: Morphological basis of the vascular paraovarian plexus functioning during the oestrous cycle in pig and sheep. *Roczn. Nauk Rol. Seria D, Monografie* 1991, 223, pp. 96.
7. Einer-Jensen N., McCracken J. A.: The transfer of progesterone in the ovarian vascular pedicle in the sheep. *Endocrinology* 1981, 109, 685-690.
8. Fortune J. E., Vincent S. E.: Progesterone inhibits the induction of aromatase activity in rat granulosa cells in vitro. *Biol. Reprod.* 1983, 28, 1078-1089.
9. Fukuda M., Fukuda K., Yding Andersen C., Byskov A. G.: Does corpus luteum locally affect follicular growth negatively? *Hum. Reprod.* 1997, 12, 1024-1027.
10. Grasselli F., Basini G., Bussolati S., Tamanini C.: Follicle-stimulating hormone-testosterone interaction in modulating steroidogenesis in bovine granulosa cells. I. Effect on progesterone. *Europ. J. Endocrinol.* 1995, 132, 759-764.
11. Guo I. C., Wu L. S., Lin J. H., Chung B. C.: Differential inhibition of progesterone synthesis in bovine luteal cells by estrogens and androgens. *Life Sci.* 2001, 68, 1851-1865.
12. Haney A. F., Schomberg D. W.: Steroidal modulation of progesterone secretion by granulosa cells from large porcine follicles: a role of androgens and estrogens in controlling steroidogenesis. *Biol. Reprod.* 1978, 19, 242-248.
13. Jarry H., Einspainer A., Kanngisser L., Dietrich M., Pitzel L., Holtz W., Wuttke W.: Release and effect of oxytocin on estradiol and progesterone secretion in porcine corpora lutea as measured by an in vivo microdialysis system. *Endocrinology* 1990, 126, 2350-2358.
14. Knight P. G.: Role of inhibins, activins and follistatin in female reproductive system. *Front. Neuroendocrin.* 1996, 17, 476-509.
15. Kotwica J., Williams G. L., Marchello M. J.: Countercurrent transfer of testosterone by the ovarian vascular pedicle of the cow: evidence for a relationship to follicular steroidogenesis. *Biol. Reprod.* 1982, 27, 778-789.
16. Koziorowski M., Stefańczyk-Krzymowska S., Czarnocki J., Krzymowski T.: Counter current transfer of oxytocin in vasculature of cows broad ligament. *Bull. Pol. Acad. Sci. Biol. Sci.* 1989, 37, 109-115.
17. Krzymowski T., Kotwica J., Stefańczyk S.: Venous-arterial counter current transfer of 3 H-testosterone in the vascular pedicle of the sow ovary. *J. Reprod. Fertil.* 1981, 61, 317-323.
18. Krzymowski T., Kotwica J., Stefańczyk S., Czarnocki J., Dębek J.: A sub-ovarian exchange mechanism for the countercurrent transfer of ovarian steroid hormones in the pig. *J. Reprod. Fertil.* 1982, 55, 457-465.
19. Krzymowski T., Kotwica J., Stefańczyk-Krzymowska S.: Uterine and ovarian counter current pathways in the control of ovarian function in the pig. *J. Reprod. Fertil.* 1990, 40, Suppl, 179-191.
20. Krzymowski T., Stefańczyk S., Kotwica J., Czarnocki J., Glazer T., Janowski T., Chmiel J.: 3 H-estradiol-17 β counter current transfer from the ovarian vein into the ovarian artery in cows. *Anim. Reprod. Sci.* 1982, 4, 199-206.
21. Leung P. C. K., Goff A. K., Kenedy T. G., Armstrong D. T.: An intraovarian inhibitory action of estrogen on androgen production in vivo. *Biol. Reprod.* 1978, 19, 641-647.
22. Maggofin D. A., Ericson G. F.: Mechanism by which oestradiol-17 β inhibits ovarian androgen production in rat. *Endocrinology* 1981, 108, 962-969.
23. Rękawiecki R., Nowik M., Kotwica J.: Stimulatory effect of LH, PGE $_2$ and progesterone on STAR protein, cytochrome P450 cholesterol chain cleavage and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene expression in bovine luteal cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005, 78, 169-184.
24. Schramm W., Einer-Jensen N., Schramm G.: Direct venous-arterial transfer of 125I-radiolabelled relaxin and tyrosine in the ovarian pedicle in the sheep. *J. Reprod. Fertil.* 1986, 77, 513-521.
25. Stefańczyk-Krzymowska S., Grzegorzewski W., Skipor J., Wąsowska B., Krzymowski T.: Involvement of α -adrenoceptors in the ovarian vascular pedicle in the regulation of counter current transfer of steroid hormones to the arterial blood supplying the oviduct and uterus. *Brit. J. Pharmacol.* 1997, 120, 763-768.
26. Stefańczyk-Krzymowska S., Grzegorzewski W., Skipor J., Wąsowska B., Krzymowski T.: Local increase of steroid hormone concentrations in blood supplying the oviduct and uterus during early pregnancy of sow. *Theriogenology* 1998, 50, 1071-1080.
27. Stefańczyk-Krzymowska S., Krzymowski T.: Local adjustment of blood and lymph circulation in the hormone regulation in reproduction in the female – facts, conclusions and suggestion for further research. *Reprod. Biol.* 2002, 2, 115-132.
28. Stefańczyk-Krzymowska S., Krzymowski T., Wąsowska B., Chłopek J.: Retrograde transfer of steroid hormones to the ovary in the porcine periovarian vascular complex. *Exp. Physiol.* 2002, 87, 361-367.
29. Stefańczyk-Krzymowska S., Wąsowska B., Chłopek J., Grzegorzewski W.: Retrograde transfer of steroid hormones to the ovary in luteal and follicular phase of porcine oestrous cycle in vivo. *Exp. Physiol.* 2004, 89, 1-5.
30. Wąsowska B., Stefańczyk-Krzymowska S.: Retrograde transfer of testosterone to the porcine ovary in luteal and follicular phase of the oestrous cycle in vivo. *Reprod. Biol.* 2006, 6, 149-159.

Adres autora: prof. dr hab. Stanisława Stefańczyk-Krzymowska, ul. T. Młynka 1, 10-756 Olsztyn; e-mail: skrym@pan.olsztyn.pl