

AGATA MITAN, MAŁGORZATA GRZESIAK

*Zakład Endokrynologii
Instytut Zoologii
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków
E-mail: m.e.grzesiak@uj.edu.pl*

CIAŁKO ŻÓŁTE – MAŁY GRUCZOŁ O WIELKIM ZNACZENIU*

WSTĘP

Począwszy od XVI w. wielu badaczy, tj. Gabriele Falloppio, Regnier de Graaf i Marcello Malpighi, obserwowało w jajniku obecność nieznanych kulistych struktur, którym ten ostatni nadał łacińską nazwę *corpus luteum* (dosłownie „ciałko żółte”). Dopiero wiek XX przyniósł odpowiedź na pytanie, jaka jest ich fizjologiczna rola. Wykazano zależność pomiędzy ilością ciałek żółtych a liczbą płodów oraz udowodniono, że ich obecność jest konieczna do utrzymania ciąży (BOWEN-SHAUVER i GIBORI 2004). Ciałko żółte jest gruczołem dokrewnym występującym w jajnikach dojrzałych płciowo samic, zarówno podczas cyklu płciowego, jak i ciąży. Powstaje ono cyklicznie w wyniku luteinizacji komórek owulującego pęcherzyka jajnikowego. Jeżeli nie dojdzie do zapłodnienia, ciałko żółte w ściśle określonym dla danego gatunku czasie ulega degeneracji (luteolizie). W przypadku zapłodnienia, gruczoł ten funkcjonuje dalej jako ciałko żółte ciążowe. Ciałko żółte produkuje progesteron, którego działanie jest wielokierunkowe i polega m.in. na indukcji owulacji,

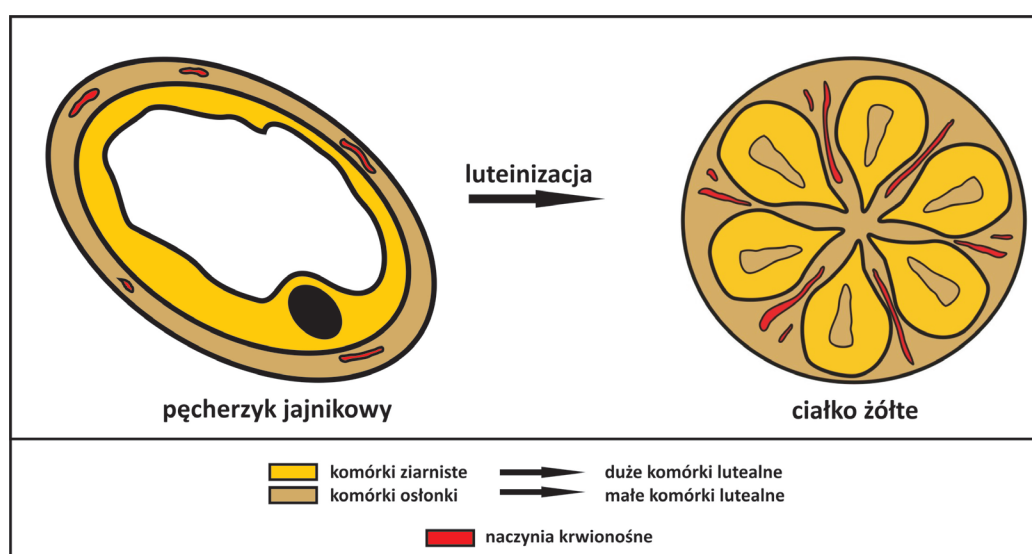
przygotowaniu błony śluzowej macicy do zagnieżdżenia zarodka oraz podtrzymywaniu jego dalszego rozwoju, a także oddziaływaniu na nabłonek przewodów gruczołu mlekowego. Zaburzenia w przebiegu luteinizacji i luteolizy prowadzą do wielu patologii tkanki lutealnej u człowieka i zwierząt, np. niewydolności w wydzielaniu progesteronu, a tym samym do poronień lub przedwczesnych porodów (DĄBKOWSKA-HUĆ i współaut. 2004). W świetle najnowszych badań wiadomo również, że stale zwiększająca się grupa środowiskowych czynników zaburzających procesy endokrynne (ang. endocrine disrupting chemicals, EDCs) wpływa na funkcjonowanie tkanki lutealnej. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie budowy oraz funkcji ciałka żółtego ssaków, ze szczególnym uwzględnieniem różnic międzygatunkowych. Ponadto, podsumujemy aktualny stan wiedzy na temat wpływu agonistów i antagonistów endogennych hormonów steroidowych na funkcje ciałka żółtego.

FORMOWANIE CIAŁKA ŻÓŁTEGO

Ciałko żółte rozwija się z komórek ściany pęcherzyka jajnikowego w procesie zwanym luteinizacją. Komórki ziarniste pęcherzyka

jajnikowego przekształcają się w duże komórki lutealne, natomiast komórki osłonki wewnętrznej stają się małymi komórkami luteal-

*Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu Narodowego Centrum Nauki, ze środków projektu badawczego przyznanego na podstawie decyzji numer DEC-2011/03/D/NZ4/00303 (M. Grzesiak).



Ryc. 1. Formowanie ciała żółtego z komórek przedowulacyjnego pęcherzyka jajnikowego u świni.

W wyniku luteinizacji z komórek ziarnistych pęcherzyka jajnikowego powstają duże komórki lutealne, a z komórek osłonki wewnętrznej powstają małe komórki lutealne ciała żółtego (wg MURPHY i współaut. 2001, zmieniona).

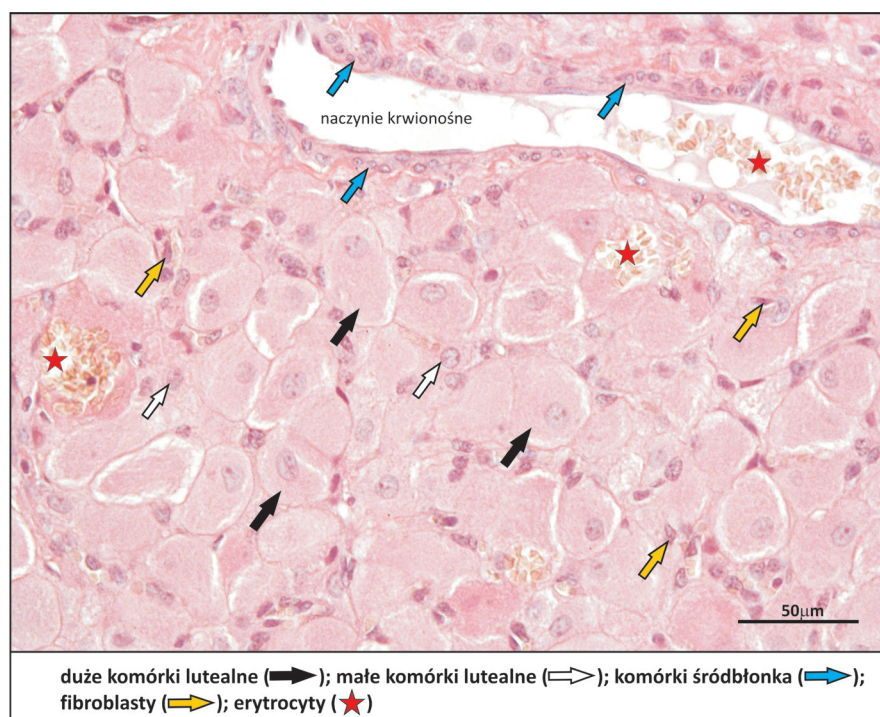
nymi. Podczas luteinizacji zapadają się ściany pękniętego pęcherzyka jajnikowego, a błona podstawna pomiędzy osłonką wewnętrzną i warstwą ziarnistą rozpada się w wyniku działania enzymów proteolitycznych. Umożliwia to tym samym wnikanie naczyń krwionośnych do nieunaczynionej dotąd warstwy ziarnistej oraz przenoszenie dośrodkowo komórek osłonki wewnętrznej, które mieszają się z komórkami ziarnistymi. Typowa luteinizacja zachodzi m.in. u świni (Ryc. 1). Interesującym jest fakt, że u psa zapadanie się ścian pęcherzyka jajnikowego i inwazja naczyń krwionośnych rozpoczyna się na dzień przed owulacją. U człowieka natomiast komórki lutealne pochodzące z komórek osłonki wewnętrznej nie mieszają się z komórkami warstwy ziarnistej i pozostają ostatecznie na brzegach gruczołu. Przynajmniej u dwóch gatunków, konia i marmozety, ciało żółte zbudowane jest tylko z jednego typu komórek lutealnych pochodzących z warstwy ziarnistej, ponieważ komórki osłonki wewnętrznej ulegają degeneracji w okresie

okołoowulacyjnym (MURPHY 2004). Wzrost ciała żółtego jest następstwem hipertrofii komórek ulegających luteinizacji, których objętość u świni może zwiększać się aż ośmiokrotnie, w porównaniu do ich rozmiarów w stadium przedowulacyjnym. Co więcej, luteinizacja komórek ziarnistych wiąże się z ekspresją inhibitorów cyklu komórkowego (białka p27^{kip1} i p27^{cip1}), które blokują działanie kinaz zależnych od cyklin i zatrzymują cykl komórkowy w fazie G₁. U owcy i świni tylko komórki lutealne pochodzące z osłonki wewnętrznej pęcherzyka jajnikowego wykazują zdolność do proliferacji (MURPHY 2000). W luteinizujących komórkach wzrasta ekspresja białek zaangażowanych w syntezę progesteronu, natomiast hamowana jest częściowo lub całkowicie aktywność enzymów odpowiedzialnych za produkcję androgenów i estrogenów (MURPHY i współaut. 2001, MURPHY 2004). Pomimo znaczących różnic międzygatunkowych w formowaniu ciała żółtego, jego główna funkcja, synteza progesteronu, pozostaje wspólna dla wszystkich ssaków.

BUDOWA CIAŁKA ŻÓŁTEGO

Ciało żółte ma budowę heterogenną. W jego obrębie występują przede wszystkim komórki lutealne o aktywności steroidogennej, których lokalizacja w gruczole jest zależna

od gatunku. Ponadto, wyróżnia się komórki związane z siecią naczyń krwionośnych (komórki śródbłonna, pericyty), komórki tkanki łącznej (fibroblasty) oraz układu immunolo-



Ryc. 2. Przekrój przez ciało żółte ciąży świni z widocznymi dużymi i małymi komórkami lutealnymi oraz typami komórek nielutealnych (barwienie hematoksyliną i eozyną; fot. M. Grzesiak).

gicznego (makrofagi, limfocyty, eozynofile, neutrofile) (Ryc. 2). Wymienione komórki „nielutealne” ciała żółtego stanowią ważne źródło hormonów, czynników wzrostu i cytokin, mających zarówno luteotropowy, jak i luteolityczny wpływ na komórki steroidogenne, a także modulujących własną aktywność. Wzajemne interakcje pomiędzy poszczególnymi populacjami komórek są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania ciała żółtego (GRAZUL-BILSKA i współaut. 1997).

KOMÓRKI LUTEALNE

W ciałku żółtym większości gatunków ssaków występują duże i małe komórki lutealne. Aktywniejsze wydzielniczo są duże komórki lutealne, które posiadają bardziej rozwiniętą gładką i szorstką siateczkę śródplazmatyczną oraz aparat Golgiego, liczniejsze mitochondria oraz krople lipidowe. Duże komórki lutealne charakteryzują się regularnym, sferycznym jądrem komórkowym oraz obfitą cytoplazmą. Choć są one głównym źródłem progesteronu w ciałku żółtym, pozostają niewrażliwe lub wrażliwe w niewielkim tylko stopniu na działanie lutropiny (LH), głównego czynnika luteotropowego. Małe komórki lutealne mają bardziej nieregularne jądro komórkowe i mniej obfitą cytoplazmę. Są one wrażliwsze na zmiany stężenia

LH i odpowiadają kilkunastokrotnym zwiększeniem produkcji progesteronu na wysoki poziom LH w osoczu krwi. Związanie LH do jego receptora w błonie małych komórek lutealnych prowadzi do aktywacji cykazy adenylanowej i wzrostu stężenia cAMP w cytoplazmie komórki oraz aktywacji kinazy białkowej A (ang. protein kinase A, PKA). Ostatecznym efektem uruchomienia szlaku cAMP/PKA jest zwiększona synteza progesteronu (NISWENDER 2002). Oba typy komórek lutealnych posiadają receptory dla prostaglandyny $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), jednak u zwierząt gospodarskich jest ich znacznie więcej w błonie dużych komórek lutealnych (STOUFFER 2004). Przyłączenie $PGF_{2\alpha}$ do receptorów skutkuje aktywacją fosfolipazy C (ang. phospholipase C, PLC) i produkcją wtórnych przekazników (diacyloglicerolu, inozytolo-3-fosforanu), które z kolei powodują odpowiednio wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i pobudzenie aktywności kinazy białkowej C (ang. protein kinase C, PKC). Uruchomienie tego szlaku prowadzi do zahamowania syntezy progesteronu w dużych komórkach lutealnych oraz ich apoptozy (NISWENDER 2002). Warto podkreślić, że komórki lutealne nie tylko produkują progesteron, ale także same na niego odpowiadają, ponieważ mają receptory progesteronowe. Ostatnie badania pod-

kreślają działanie progesteronu jako lokalnego modulatora funkcji ciała żółtego zarówno na drodze genomowej, jak i pozagenomowej (REKAWIECKI i współaut. 2008).

KOMÓRKI ŚRÓDBŁONKA

Komórki śródbłonna (endotelialne) formują ściany naczyń krwionośnych. Najlepiej scharakteryzowane zostały komórki endotelialne, wyizolowane z ciała żółtego krowy. U tych zwierząt wyróżniono 5 typów komórek śródbłonna, które różnią się pod względem morfologii, ekspresji niektórych enzymów i powierzchniowych białek adhezyjnych, organizacji cytoskieletu, tempa proliferacji, zdolności przyciągania leukocytów i wrażliwości na czynniki regulujące ich funkcje (DAVIS i współaut. 2003). Komórki endotelialne produkują i wydzielają czynniki regulujące funkcje komórek lutealnych, komórek układu odpornościowego oraz innych komórek śródbłonna. Syntetyzują czynniki proangiogenne, tj. naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF) i czynnik wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor, FGF), stymulując tym samym własną proliferację i migrację. Są także źródłem cytokin o działaniu chemotaktycznym. Ponadto, na ich powierzchni występuje szereg cząsteczek adhezyjnych umożliwiających zatrzymanie unoszonych z prądem krwi leukocytów. Przykładem produktów komórek śródbłonna są endotelina-1 i angiotensyna II. Endotelina-1 może hamować produkcję progesteronu i stymulować syntezę $\text{PGF}_{2\alpha}$ w komórkach lutealnych (MEIDAN i LEVY 2002). Angiotensyna II wywiera negatywny wpływ na aktywność steroidogenną komórek lutealnych w czasie regresji ciała żółtego (DAVIS i współaut. 2003).

PERICYTY

Z naczyniami krwionośnymi związane są także komórki zwane pericytami. Pericyty otaczają z zewnątrz komórki śródbłonna naczyń włosowatych i żyłek postkapilarnych. Są spłaszczone i mają dwie główne wypustki ułożone równolegle do długiej osi naczynia. Od wypustek głównych odchodzą liczne wypustki drugorzędowe, oplatające obwód naczynia. Pericyty pokryte są własną blaszką podstawną, która zlewa się z blaszką komórek endotelialnych (LITWIN 2009). U owcy komórki te stanowią znaczny odsetek populacji komórek proliferujących we wczesnym ciałku żółtym. W trakcie luteinizacji pericyty jako jedne z pierwszych zasiedlają warstwę

ziarnistą pękniętego pęcherzyka jajnikowego i syntetyzują czynnik proangiogeny VEGF, który indukuje migrację i podziały komórek endotelialnych (REDMER i współaut. 2001). Wydzielają one również metaloproteiny rozkładające elementy substancji międzykomórkowej, ułatwiając w ten sposób ruch komórek śródbłonna. W dojrzałym ciałku żółtym pericyty stabilizują naczynia krwionośne i dzięki zdolności do kurczenia się regulują przepływ krwi przez naczynia (GALVÃO i współaut. 2013).

FIBROBLASTY

Fibroblasty produkują składniki substancji międzykomórkowej (np. włókna kolagenowe, lamininę, fibronektynę) i kontrolują ich rozmieszczenie przestrzenne. Wytwarzają także metaloproteiny odpowiedzialne za rozkład tych związków. Są komórkami niezbędnymi w trakcie przebudowy tkanki lutealnej w procesach luteinizacji i luteolizy. Fibroblasty mogą przekształcać się w tzw. miofibroblasty, charakteryzujące się obecnością w cytoplazmie aparatu kurczliwego, dzięki któremu wykazują zdolność do skurczu. Miofibroblasty kurcząc się zbijają włókna kolagenowe i zmniejszają obszar zajmowany przez substancję międzykomórkową, ułatwiając w ten sposób redukcję rozmiarów ciała żółtego w trakcie jego regresji (MARONI i DAVIS 2012).

KOMÓRKI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Do komórek układu odpornościowego występujących na terenie ciała żółtego należą m.in. makrofagi, monocyty, neutrofile, eozynofile i limfocyty T (Th, Tc, $T\gamma\delta$, Treg). Liczba i rodzaj komórek układu immunologicznego zależy od etapu fazy lutealnej i stanu fizjologicznego samicy. Co ciekawe, liczba makrofagów zasiedlających ciałko żółte ciążowe jest znacznie mniejsza niż w ciałku żółtym cyklicznym. Komórki układu odpornościowego rekrutowane są na teren gruczołu w trakcie jego formowania i luteolizy. Głównymi wydzielanymi przez nie cytokinami są: czynnik martwicy nowotworu α (ang. tumor necrosis factor α , $\text{TNF-}\alpha$), interleukina 1β ($\text{IL-1}\beta$) oraz interferon γ ($\text{INF-}\gamma$). Cytokiny wydzielane przez leukocyty podczas regresji ciała żółtego odpowiadają za hamowanie syntezy progesteronu oraz indukcję apoptozy komórek lutealnych i endotelialnych. Ponadto, leukocyty wytwarzają wolne rodniki, które wywierają destrukcyjny wpływ na tkankę lutealną. Obecne w ciałku żółtym makrofagi fagocytują

Tabela 1. Przykłady markerów specyficznych dla komórek nielutealnych ciała żółtego u różnych gatunków ssaków.

Typy komórek nielutealnych w ciałku żółtym	Przykłady specyficznych markerów	Badany gatunek	Literatura
Komórki śródbłonka	CD31	człowiek	MAYBIN i DUNCAN 2004
		mysz	TURNER i współaut. 2011
		świnia	BASINI i współaut. 2014
Pericyty	α -SMA (ang. α -smooth muscle actin)	człowiek	MAYBIN i DUNCAN 2004
		owca	VONNAHME i współaut. 2006
		krowa	BEINDORFF i współaut. 2010
Fibroblasty	kolagen typu 1	owca	VONNAHME i współaut. 2006
Makrofagi	F4/80	mysz	TURNER i współaut. 2011
	CD68	człowiek	GAYTÁN i współaut. 1998
Leukocyty	CD45	mysz	TURNER i współaut. 2011

komórki apoptotyczne i usuwają składniki substancji międzykomórkowej. Uważa się, że w funkcjonalnym ciałku żółtym aktywność komórek układu odpornościowego zostaje wyciszona przez limfocyty Treg oraz wysokie stężenie syntetyzowanego przez komórki lutealne progesteronu, który wykazuje działanie immunosupresyjne i zapobiega przedwczesnej regresji ciała żółtego (WALUSIMBI i PATE 2013). Jednakże w hodowlach *in vitro* komórek lutealnych obserwuje się zarówno luteotropowy jak i luteolityczny wpływ leukocytów na komórki lutealne. Świadczy to, że mogą one również stanowić źródło czynników podtrzymujących syntezę

progesteronu. Wydaje się więc, że rola komórek układu odpornościowego zależy od: etapu fazy lutealnej, liczby i typu rezydujących w gruczole komórek, stopnia ich aktywności oraz rodzaju i wzajemnego wpływu wydzielanych przez komórki lutealne i nielutealne hormonów, czynników wzrostu i cytokin (PATE i KEYES 2001). Wprawdzie komórki lutealne ciała żółtego są odpowiedzialne za syntezę progesteronu, ale to mało doceniane komórki nielutealne decydują o integralności strukturalnej i kondycji fizjologicznej tkanki lutealnej. W Tabeli 1 przedstawiono przykłady specyficznych markerów komórek nielutealnych u różnych gatunków ssaków.

RODZAJE CIAŁEK ŻÓŁTYCH

Ze względu na czas trwania, aktywność hormonalną tkanki lutealnej oraz stan fizjologiczny samicy wyróżnia się 4 typy ciałek żółtych: cykliczne, ciążowe, pseudociążowe oraz okresu laktacji. Jedynie ciało żółte ciążowe występuje u wszystkich gatunków ssaków. Obecność każdego z wymienionych typów jest charakterystyczna tylko dla gryzoni (STOCCO i współaut. 2007).

Ciało żółte cykliczne powstaje po owulacji, a fazę cyklu jajnikowego charakteryzującą się jego obecnością określa się jako fazę lutealną. Jej długość jest stała i typowa dla danego gatunku, np. u kobiet trwa około 14 dni (STOUFFER 2003). Progesteron produkowany przez ciało żółte cykliczne u naczelnnych, szczura i świni hamuje wzrost kolejnych pęcherzyków jajnikowych. Natomiast u owcy,

konია i krowy mogą w tym okresie rozwijać się falowo następne grupy pęcherzyków (SZOŁTYS 2000). Aby u gryzoni (szczura, myszy, chomika), rozwinęło się w pełni funkcjonalne ciało żółte, po owulacji musi dojść do kopulacji. Podrażnienie mechanoreceptorów szyjki macicy stanowi impuls inicjujący sekrecję prolaktyny z przysadki mózgowej, która u tych zwierząt jest ważnym czynnikiem luteotropowym. Jeśli samice nie kopulowały, wówczas w ich jajnikach rozwijają się нефункционалне ciała żółte, które po kilku dniach degenerują. Jeżeli zaś kopulacja miała miejsce, a nie doszło do zapłodnienia, to powstają ciała żółte pseudociążowe, zdolne do syntezy progesteronu (MURPHY 2000). W przypadku zapłodnienia, ciało żółte cykliczne przekształca się w ciało żółte ciążowe, które pozostaje czynne przez cały okres ciąży lub do momentu, gdy łożysko nie przejmie jego funkcji. Przy braku zapłodnienia ciało żółte ulega regresji.

Ciało żółte cykliczne nie powstaje u ssaków z indukowaną owulacją (królik, kot). U tych zwierząt występują ciała żółte pseudociążowe i ciążowe. Typ pierwszy rozwija się, gdy pomimo kopulacji nie doszło do zapłodnienia, i funkcjonuje przez krótki czas, po czym ulega degeneracji. Po zapłodnieniu

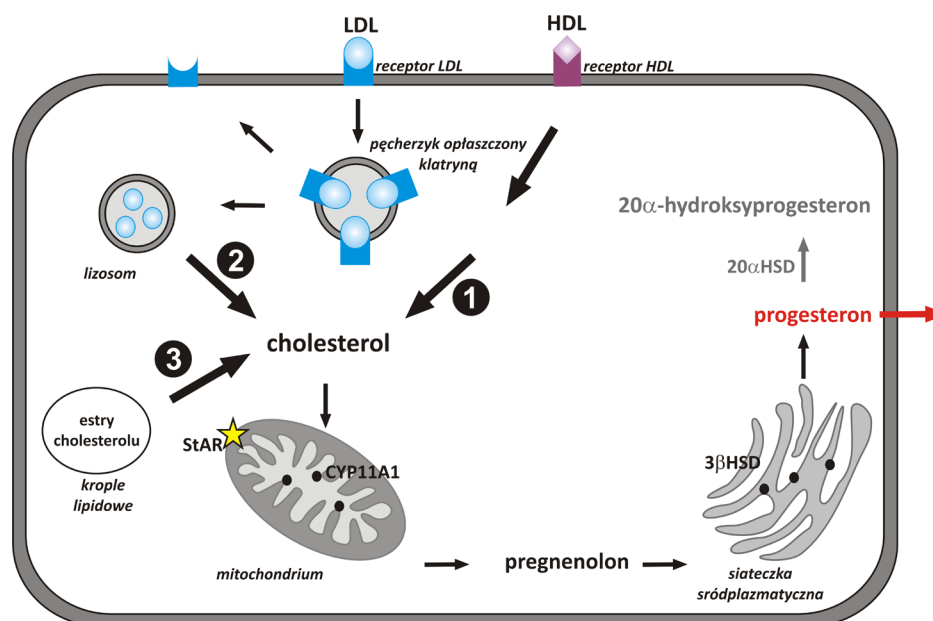
natomiast powstaje ciało żółte ciążowe o znacznie dłuższym okresie aktywności hormonalnej (STOUFFER 2006).

U gryzoni, świń, kóz, krów i psów ciało żółte pozostaje najważniejszym źródłem progesteronu przez cały okres ciąży (GRZESIAK i KNAPCZYK-STWORA 2014). Co ciekawe, u szczura w początkowej fazie ciąży można zaobserwować przynajmniej trzy generacje ciałek żółtych. Są to nowopowstałe ciała żółte ciążowe, starsze ciała żółte utworzone w poprzedniej owulacji oraz najstarsze ciała żółte pochodzące z jeszcze wcześniejszej owulacji. Te najstarsze ciała żółte są ważnym źródłem przedimplantacyjnego progesteronu. Co więcej, u gryzoni występują ciała żółte laktacyjne. Jeśli karmiąca samica nie jest w ciąży, funkcjonują one przez ok. 3 tygodnie. Gdy karmiąca samica zostanie zapłodniona w rui poporodowej, wtedy ich czynność znacznie się wydłuża (SZOŁTYS i współaut. 2007). U człowieka i kota ciało żółte ciążowe jest funkcjonalne w pierwszej połowie ciąży, zaś w drugiej połowie jego funkcję przejmuje łożysko. Łožysko świni i bydła również produkuje progesteron, jednakże nie jest ono zdolne do podtrzymania ciąży bez funkcjonalnego ciała żółtego.

SYNTEZA PROGESTERONU W CIAŁKU ŻÓŁTYM

Podstawową funkcją ciała żółtego u wszystkich zwierząt jest produkcja progesteronu (Ryc. 3). Częsteczką prekursorową do jego syntezy jest cholesterol pochodzący głównie z lipoprotein o niskiej (ang. low density lipoprotein, LDL) lub wysokiej (ang. high density lipoprotein, HDL) gęstości. LDL wychwytywany jest z krążenia przez specyficzne dla siebie receptory (LDLr) znajdujące się w błonie komórek lutealnych, a następnie transportowany w pęcherzykach otoczonych klatryną do lizosomów. Selekttywne wychwytywanie i transport HDL odbywa się natomiast za pomocą receptorów SR-B1 (ang. scavenger receptor class B, type I). Co ciekawe, gryzonie i przeżuwacze wykorzystują przede wszystkim HDL, a u naczelnych i świń podstawowym źródłem cholesterolu w komórkach lutealnych jest LDL. Cholesterol może być także syntetyzowany *de novo* z octanów lub pozyskiwany z estrów cholesterolu zmagazynowanych w kroplach lipidowych (CHRISTENSON i DEVOTO 2003). Pierwszy etap steroidogenezy ma miejsce w mitochon-

driach. Transport cholesterolu z cytoplazmy do mitochondriów odbywa się przy udziale elementów cytoszkieletu i specyficznych białek przenośnikowych. Następnie cholesterol zostaje związany przez białko StAR (ang. steroidogenic acute regulatory protein), które odpowiada za jego transport z zewnętrznej na wewnętrzną błonę mitochondrium. Jest to etap decydujący o tempie syntezy progesteronu w komórkach lutealnych. W proces ten zaangażowane jest również białko PBR (ang. peripheral-type benzodiazepine receptor) oraz jego endogenny ligand, endozepina. Uważa się, że białko StAR przekazuje cholesterol białku PBR, które prawdopodobnie służy jako kanał transportujący dla tego steroidu, otwierający się po związaniu endozepiny (NISWENDER 2002). Na wewnętrznej błonie mitochondrium zlokalizowany jest kompleks enzymatyczny cytochrom P450_{scc} (CY-P11A1), który katalizuje reakcję odszczepienia bocznego łańcucha cholesterolu, prowadząc do powstania nieaktywnego biologicznie pregnenolonu. Pregnenolon jest następ-



Ryc. 3. Biosynteza progesteronu w komórce lutealnej.

Substratem do syntezy progesteronu jest cholesterol, który może pochodzić z trzech głównych źródeł: (1) lipoprotein o wysokiej (HDL) lub (2) niskiej (LDL) gęstości oraz (3) estrów cholesterolu magazynowanych w kroplach lipidowych. Wolny cholesterol jest transportowany z cytoplazmy do mitochondrium przy udziale m.in. białka StAR. Na wewnętrznej błonie mitochondrium znajduje się kompleks enzymatyczny cytochromu P450_{scc} (CYP11A1), który odszczepia boczny łańcuch cholesterolu prowadząc do powstania pregnenolonu. Ostateczna synteza progesteronu odbywa się w gładkiej siateczce śródplazmatycznej przy udziale dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej (3 β -HSD). Progesteron opuszcza komórkę lutealną lub ulega inaktywacji do 20 α -hydroksyprogesteronu przez dehydrogenazę 20 α -hydroksysteroidową (20 α -HSD) (wg NISWENDER 2002, zmieniona).

nie przenoszony do gładkiej siateczki śródplazmatycznej, gdzie odbywa się izomeryzacja wiązania podwójnego Δ^5 do Δ^4 oraz utlenienie jego grupy 3-hydroksylowej do grupy ketonowej. W ten sposób powstaje progesteron, za którego biosyntezę odpowiada enzym dehydrogenaza 3 β -hydroksysteroidowa (3 β -HSD) (NISWENDER i współaut. 2000). W tkance lutealnej wielu gatunków ssaków wykazano obecność enzymu dehydrogenazy

20 α -hydroksysteroidowej (20 α -HSD), który metabolizuje progesteron do nieaktywnego biologicznie 20 α -hydroksyprogesteronu (GRZESIAK i KNAPCZYK-STWORA 2014). Warto podkreślić, że oprócz progesteronu, ciało żółte ssaków syntetyzuje również inne hormony steroidowe (androgeny, estrogeny), które działają lokalnie poprzez swoje receptory i modulują funkcje tkanki lutealnej.

REGULACJA CZYNNOŚCI CIAŁKA ŻÓŁTEGO

Ciało żółte jest autonomicznym gruczołem pozostającym jednakże pod kontrolą wielu czynników wydzielanych przez przysadkę mózgową, jajnik, macicę, łożysko i zarodek. Mają one działanie luteotropowe i/lub luteolityczne, a swój efekt wywierają głównie poprzez regulację ekspresji i aktywności białek zaangażowanych w transport cholesterolu i steroidogenezę. U większości gatunków ssaków głównym czynnikiem luteotropowym jest LH, podczas gdy u gryzoni i królików

funkcję tę pełni prolaktyna (BOWEN-SHAUVER i GIBORI 2004). LH podtrzymuje funkcję zarówno ciała żółtego cyklicznego, jak i ciążowego u przeżuwaczy i świń (MURPHY i współaut. 2001). U człowieka LH stanowi czynnik luteotropowy w trakcie cyklu płciowego, natomiast podczas ciąży rolę LH przejmują ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. human chorionic gonadotropin, hCG) syntetyzowana przez zarodek i syncytiotrofoblast rozwijającego się łożyska (STOUFFER

2003). U koni występuje podobny związek, końska gonadotropina kosmówkowa (ang. equine chorionic gonadotropin, eCG), wydzielana w początkowym okresie ciąży (BOWEN-SHAUVER i GIBORI 2004).

U szczurów kopulacja w fazie estrus cyklu płciowego pobudza sekrecję prolaktyny z przysadki mózgowej. Prolaktyna w pierwszym tygodniu ciąży lub w okresie pseudociąży jest najważniejszym czynnikiem luteotropowym u tych zwierząt. LH stymuluje natomiast w tkance lutealnej produkcję androgenów, które są następnie przekształcane do estrogenów, kolejnych ważnych hormonów luteotropowych. Od 7 dnia ciąży u szczurów rozpoczyna się sekrecja prolaktyny przez doczesną i łożysko. Około 12 dnia po zapłodnieniu przysadka mózgowa i łożysko produkują coraz mniej prolaktyny,

a także LH traci znaczenie. W komórkach trofoblastu rozpoczyna się wówczas synteza laktogenu łożyskowego 1 (ang. placental lactogen-1, PL-1), który przejmuje rolę prolaktyny. Działanie PL-1 zastępowane jest kolejno przez laktogen łożyskowy 2 (ang. placental lactogen-2, PL-2) (BOWEN-SHAUVER i GIBORI 2004).

Oprócz wyżej wspomnianych, istnieje szereg innych związków współdziałających z głównymi czynnikami luteotropowymi, które działają na drodze auto- i parakrynowej. Należą do nich m.in. prostaglandyna E_2 , insulina, insulinopodobne czynniki wzrostu, hormon wzrostu, noradrenalina, estrogeny, androgeny oraz sam progesteron (MURPHY i współaut. 2001, TOMAC i współaut. 2011).

LUTEOLIZA

Podczas rozwoju ciała żółte przechodzi szereg zmian morfologicznych i funkcjonalnych, w wyniku których w okresie pełnej dojrzałości jego metabolizm nastawiony jest na produkcję progesteronu. Jeżeli nie dojdzie do zapłodnienia, ciało żółte zaczyna produkować coraz mniej progesteronu i ulega regresji, nazywanej luteolizą. Wyróżnia się luteolizę funkcjonalną (utrata funkcji steroidogennych, spadek syntezy progesteronu) oraz następującą po niej luteolizę strukturalną, obejmującą zmiany morfologiczne (gromadzenie kropli lipidowych, zanikanie naczyń krwionośnych, degradacja komórek lutealnych) (KRZYMOWSKI i STEFAŃCZYK-KRZYMOWSKA 2004, WILTBANK i współaut. 2012). Zjawisko regresji obserwuje się również w ciałku żółtym ciążowym. U człowieka luteoliza ma miejsce we wczesnej ciąży, ponieważ produkcję progesteronu przejmuje łożysko. Jednak u wielu gatunków (tj. świnia, szczur, koza), u których gruczoł ten jest głównym źródłem progesteronu niezbędnym przez cały okres ciąży, jego wczesna regresja może prowadzić do poronień lub przedwczesnych porodów (STOCCO i współaut. 2007). Luteoliza ciała żółtego cyklicznego zachodzi znacznie szybciej niż ciążowego. Dodatkowo, prolaktyna syntetyzowana w okresie laktacji może odpowiadać za tzw. „odmłodzenie” ciała żółtego w tym okresie (STOUFFER 2006).

Regresja ciała żółtego u wielu gatunków ssaków, tj. gryzoni, przeżuwaczy, świń, jest inicjowana przez produkowaną w macicy $\text{PGF}_{2\alpha}$ (STOUFFER 2006, JANOWSKI i ZDUŃCZYK 2007). Luteolityczne działanie egzogennej $\text{PGF}_{2\alpha}$ występuje w określonych dniach cyklu estralnego (u świń po 12–13 dniu cyklu), w których tkanka lutealna posiada wystarczającą ilość receptorów dla $\text{PGF}_{2\alpha}$ i jest na nią wrażliwa (ZIECIK 2002). Dodatkowo, u bydła i świń $\text{PGF}_{2\alpha}$ pochodząca z macicy stymuluje lokalną syntezę $\text{PGF}_{2\alpha}$ w ciałku żółtym (WILTBANK i współaut. 2012). U naczelnych natomiast $\text{PGF}_{2\alpha}$ nie jest głównym czynnikiem luteolitycznym, a inicjacja regresji ciała żółtego następuje wskutek niewystarczającej stymulacji przez LH (WILTBANK i współaut. 2012). Ciekawym przykładem jest luteoliza ciała żółtego u psa. U tych zwierząt proces regresji tkanki lutealnej nie zależy od $\text{PGF}_{2\alpha}$ podczas cyklu estralnego, natomiast jest przez nią indukowany przed porodem (KOWALEWSKI 2014). W czasie ciąży ma miejsce zwiększony katabolizm $\text{PGF}_{2\alpha}$, co prowadzi do zahamowania luteolitycznego działania tego związku (PATE i współaut. 2012). Drugim ważnym czynnikiem luteolitycznym jest oksytocyna. Podczas regresji ciała żółtego u przeżuwaczy i świń obserwuje się wzrost stężenia oksytocyny w osoczu krwi, co koreluje ze zwiększoną sekrecją $\text{PGF}_{2\alpha}$

Tabela 2. Przykłady działania wybranych czynników zaburzających procesy endokrynne na formowanie i funkcjonowanie ciała żółtego ssaków.

Badany związek i jego działanie	Źródło w środowisku	<i>In vivo</i> / <i>in vitro</i>	Gatunek	Obserwowany efekt w ciałku żółtym (CL)	Literatura
Metoksychlor (MXC) – estrogenne	pestycydy	<i>in vivo</i>	szczur	brak CL	GRAY i współaut. 1989
		<i>in vivo</i>	mysz	brak owulacji, brak CL	EROSCHENKO i współaut. 1995
HPTE (metabolit MXC) – ?	pestycydy	<i>in vitro</i>	szczur	↓ progesteron	AKGUL i współaut. 2011
Bisfenol A (BPA) – estrogenne	plastiki	<i>in vitro</i>	człowiek	↓ progesteron	ROMANI i współaut. 2013
Ftalaty – estrogenne	plastiki	<i>in vitro</i>	człowiek	↓ progesteron	ROMANI i współaut. 2014
				↓ prostaglandyna E ₂	
Di(2-etylheksyl) ftalat (DEHP) – estrogenne	plastiki	<i>in vivo</i>	królik	↓ progesteron	PARILLO i współaut. 2014
		<i>in vitro</i>		↓ liczba CL	
				↓ progesteron	
				↓ aktywność 3-HSD	
				↑ prostaglandyna F _{2α}	
Winklozolina – anty-androgenne	fungicydy	<i>in vivo</i>	szczur	↑ wakuolizacja CL	MATSUURA i współaut. 2005
Flutamid – anty-androgenne	antyandrogen, lek	<i>in vivo</i>	świnia	↓ progesteron	DURLEJ i współaut. 2011
				cysty CL	
		<i>in vivo</i>	świnia	↓ progesteron	GRZESIAK i współaut. 2014a
		<i>in vivo</i>	świnia	↑ androgeny	GRZESIAK i współaut. 2014b
				↑ estron	

↑ – wzrost; ↓ – spadek

z macicy. Oksytocyna, działając przez swoje receptory w endometrium macicy, pobudza pulsacyjną sekrecję PGF_{2α} zarówno podczas cyklu estralnego, jak i ciąży. Zatem synchronizacja pulsów oksytocyny i PGF_{2α} odgrywa ważną rolę w inicjacji luteolizy ciała żółtego ssaków (ZIECIK 2002). Procesy zapoczątkowane przez PGF_{2α} prowadzą do zahamowania produkcji progesteronu w komórkach lutealnych. Następnym obniżonej aktywności steroidogennej są zmiany apoptotyczne w komórkach ciała żółtego,

prowadzące do jego degeneracji (STOCCO i współaut. 2007). Najnowsze badania wskazują, że komórki lutealne podczas regresji ciała żółtego ulegają również procesowi autofagii. CHOI i współaut. (2011) wykazali, że autofagia komórek lutealnych szczura jest bezpośrednio zaangażowana w luteolizę poprzez indukcję apoptozy. Jednakże dokładne określenie roli autofagii w regresji ciała żółtego u ssaków wymaga dalszych szczegółowych badań.

WPLYW CZYNNIKÓW ZABURZAJĄCYCH PROCESY ENDOKRYNNE NA FUNKCJONOWANIE CIAŁKA ŻÓŁTEGO

Jak wynika z powyższych rozważań, procesy luteinizacji i luteolizy oraz synteza progesteronu są ściśle regulowane przez hormony produkowane w przysadce mózgowej, liczne czynniki działające lokalnie w ciałku żółtym, a także steroidy (androgeny, estrogeny). Wiadomo, że androgeny stymulują biosyntezę progesteronu i przeciwdziałają apoptozie komórek lutealnych, natomiast estrogeny głównie indukują procesy związane z unaczynieniem ciałka żółtego (SACHMS i BERISCHA 2002). W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się czynnikom środowiskowym (pochodzącym z działalności człowieka oraz naturalnym), które naśladują i/lub antagonizują działanie endogennych hormonów steroidowych. Grupę tę określa się mianem czynników zaburzających procesy endokryne (EDCs). Mechanizm działania EDCs pole-

ga na ich wiązaniu się do wewnątrzkomórkowych receptorów hormonów steroidowych i wywieraniu efektu estrogennego, anty-estrogennego, androgennego lub anty-androgennego, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia prawidłowego przebiegu procesów fizjologicznych, w tym rozrodczych (UZUMCU i ZACHOW 2007). Ponieważ ciałka żółte wielu gatunków ssaków wykazują ekspresję receptorów estrogenowych i androgenowych, tkanka lutealna staje się tym samym potencjalnym miejscem działania EDCs. Warto podkreślić, że znaczna grupa tych związków działa również na poziomie podwzgórza i przysadki, zaburzając wydzielanie hormonów gonadotropowych (BELLINGHAM i współaut. 2012). W tabeli 2 przedstawiono efekty wybranych EDCs na formowanie i funkcjonowanie ciałka żółtego ssaków.

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA CIAŁKA ŻÓŁTEGO

Głównym zaburzeniem funkcji tkanki lutealnej jest obniżona produkcja progesteronu. Niewydolność ciałka żółtego stanowi jedną z najczęstszych jego patologii. Powoduje ona nieprawidłowy wzrost endometrium macicy oraz zaburza zdolności wydzielnicze jego gruczołów podczas fazy lutealnej cyklu płciowego. Przyczynia się to do całkowitego braku implantacji lub wczesnych poronień (BOWEN-SHAUVER i GIBORI 2004). Prawidłowe funkcjonowanie ciałka żółtego ciążowego jest niezwykle ważne u tych gatunków, u których jest ono źródłem progesteronu przez

cały okres trwania ciąży (np. świnia, krowa, koza). Kolejnymi znanymi patologiami ciałka żółtego są: luteinizacja niepękniętego pęcherzyka jajnikowego oraz torbiele ciałka żółtego. W pierwszym przypadku nie dochodzi do owulacji, co jest w rezultacie przyczyną niepłodności. W drugim, komórki niepękniętego pęcherzyka ulegają przerostowi i tworzą torbiele. Przyczyną braku owulacji jest nadmierna stymulacja przez gonadotropiny, lecz bez przedowulacyjnego wyrzutu LH (DĄBKOWSKA-HUĆ i współaut. 2004).

PODSUMOWANIE

Pomimo tego, że ciałko żółte jest gruczołem dokrewnym występującym w cyklu płciowym i ciąży, jego obecność jest niezbędna do implantacji zarodka oraz prawidłowego rozwoju ciąży. Występuje u wszystkich ssaków, jednak można zauważyć ogromną różnorodność w jego budowie i funkcjonowaniu pomiędzy gatunkami. Regulacja czynności tkanki lutealnej przez hormony pochodzenia przysadkowego oraz lokalnie produkowane czynniki i hormony steroidowe jest kluczowa w prawidłowej luteinizacji i luteolizie. Zatem wpływ czynników zaburza-

jących te procesy może powodować dysfunkcję ciałka żółtego, manifestującą się zmniejszoną produkcją progesteronu, a w konsekwencji obniżoną płodnością. Dane literaturowe wskazują, że ciałko żółte jest gruczołem o ogromnym znaczeniu w rozrodczości ssaków. Poznanie nowych czynników regulujących funkcje tkanki lutealnej i mechanizmów ich działania jest niezwykle ważne z uwagi na coraz częstsze zaburzenia płodności człowieka oraz zwierząt gospodarskich wynikające z dysfunkcji ciałka żółtego.

CIAŁKO ŻÓŁTE – MAŁY GRUCZOŁ O WIELKIM ZNACZENIU

Streszczenie

Ciałko żółte jest gruczołem dokrewnym, którego główna funkcja polega na produkcji progesteronu. Powstaje ono po owulacji w wyniku luteinizacji komórek pęcherzyka jajnikowego i podlega ciągłej przebudowie podczas okresu swojego trwania, aż ostatecznie ulega luteolizie. W zależności od gatunku ciało żółte jest aktywne przez cały okres ciąży lub do czasu, gdy łożysko przejmie jego funkcję. Pozostaje pod kontrolą szeregu czynników luteotropowych i luteolitycznych syntetyzowanych przez przysadkę mózgową, jajnik, macicę, łożysko i zarodek. Ciałko żółte zbudowane jest z aktywnych steroidogennych

komórek lutealnych oraz komórek nielutealnych. Do tych ostatnich zalicza się komórki śródbłonna, pericyty, fibroblasty oraz komórki układu odpornościowego. Wzajemne interakcje pomiędzy wszystkimi typami komórek są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania tkanki lutealnej. Niniejszy artykuł przedstawia budowę i funkcję ciała żółtego ssaków z uwzględnieniem różnic międzygatunkowych. Ponadto podsumowuje aktualne dane literaturowe oraz nasze najnowsze badania dotyczące wpływu czynników zaburzających procesy endokrynne na funkcję ciała żółtego.

CORPUS LUTEUM – A SMALL ENDOCRINE GLAND OF GREAT IMPORTANCE

Summary

The corpus luteum is an endocrine gland that secretes mainly progesterone. It is formed after ovulation during luteinization of ovarian follicle cells and undergoes tissue remodeling through the whole lifespan until luteolysis. Depending on the species, the corpus luteum is the major source of progesterone throughout the entire gestation or becomes replaced with placenta. Its activity is controlled by numerous luteotropic and luteolytic factors derived from pituitary gland, ovary, uterus, placenta and embryo. The corpus luteum is comprised of distinct

cell types: luteal (steroidogenic) cells and nonluteal cells such as endothelial cells, pericytes, fibroblasts and immune cells. The mutual interactions between each cell type determine adequate functioning of the luteal tissue. The aim of this article is to describe the structure and function of mammalian corpus luteum with emphasis put on differences that occur between species. Furthermore, we have summarized the current knowledge and our recent findings related to the influence of endocrine disrupting chemicals on the luteal function.

LITERATURA

- AKGUL Y., DERK R. C., MEIGHAN T., RAO K. M., MURONO E. P., 2011. *The methoxychlor metabolite, HPTE, inhibits rat luteal cell progesterone production*. Reprod. Toxicol. 32, 77–84.
- BASINI G., FALASCONI I., BUSSOLATI S., GROLI S., RAMONI R., GRASSELLI F., 2014. *Isolation of endothelial cells and pericytes from swine corpus luteum*. Domest. Anim. Endocrinol. 48, 100–109.
- BEINDORFF N., NAGAI K., SHIRASUNA K., HERZOG K., HOFFMANN K., SASAKI M., BOLLWEIN H., MIYAMOTO A., 2010. *Vascular changes in the corpus luteum during early pregnancy in the cow*. J. Reprod. Dev. 56, 263–270.
- BELLINGHAM M., FIANDANESE N., BYERS A., COTINOT C., EVANS N. P., POCAR P., AMEZAGA M. R., LEA R. G., SINCLAIR K. D., RHIND S. M., FOWLER P. A., 2012. *Effects of exposure to environmental chemicals during pregnancy on the development of the male and female reproductive axes*. Reprod. Dom. Anim. 47 (Suppl 4), 15–22.
- BOWEN-SHAUVER J. M., GIBORI G., 2004. *The corpus luteum of pregnancy*. [W:] *The Ovary*. LEUNG P. C. K., ADASHI E. Y. (red.). Elsevier Inc., San Diego, California, 201–230.
- CHOI J. Y., JO M. W., LEE E. Y., CHOI D. S., 2011. *The role of autophagy in corpus luteum regression in the rat*. Biol. Reprod. 85, 465–472.
- CHRISTENSON L. K., DEVOTO L., 2003. *Cholesterol transport and steroidogenesis by the corpus luteum*. Reprod. Biol. Endocrinol. 1, 90.
- DAVIS J. S., RUEDA B. R., SPANEL-BOROWSKI K., 2003. *Microvascular endothelial cells of the corpus luteum*. Reprod. Biol. Endocrinol. 1, 89.
- DĄBKOWSKA-HUĆ A., SKALBA P., CHELMICKI Z., 2004. *Ciałko żółte: fizjologia i patologia*. Ginek. Prakt. 12, 49–53.
- DURLEJ M., KNAPCZYK-STWORA K., DUDA M., KOPERA-SOBOTA I., HEJMEJ A., BILINSKA B., SŁOMCZYŃSKA M., 2011. *Prenatal and neonatal exposure to the antiandrogen flutamide alters connexin 43 gene expression in adult porcine ovary*. Domest. Anim. Endocrinol. 40, 19–29.
- EROSCHENKO V. P., ABUEL-ATTA A. A., GROBER M. S., 1995. *Neonatal exposures to technical methoxychlor alters ovaries in adult mice*. Reprod. Toxicol. 9, 379–387.
- GALVÃO A. M., FERREIRA-DIAS G., SKARZYŃSKI D. J., 2013. *Cytokines and angiogenesis in the corpus luteum*. Mediators Inflamm. 2013, 420186.
- GAYTÁN F., MORALES C., GARCÍA-PARDO L., REYMUNDO C., BELLIDO C., SÁNCHEZ-CRIADO J. E., 1998. *Macrophages, cell proliferation, and cell death in the human menstrual corpus luteum*. Biol. Reprod. 59, 417–425.
- GRAY L. E. JR., OSTBY J., FERRELL J., REHNBERG G., LINDER R., COOPER R., GOLDMAN J., SLOTT V., LASKEY J., 1989. *A dose-response analysis of methoxychlor-induced alterations of reproductive development and function in the rat*. Fundam. Appl. Toxicol. 12, 92–108.

- GRAZUL-BILSKA A. T., REDMER D. A., REYNOLDS L. P., 1997. *Cellular interactions in the corpus luteum*. Semin. Reprod. Endocrinol. 15, 383–393.
- GRZESIAK M., KNAPCZYK-STWORA K., 2014. *Rola dehydrogenazy 20 α -hydroksysteroidowej podczas ciąży u ssaków – nowe aspekty*. Post. Biol. Kom. 41, 229–242.
- GRZESIAK M., KNAPCZYK-STWORA K., CIERESZKO R. E., GOLAS A., WIECIECH I., SŁOMCZYŃSKA M., 2014a. *Androgen deficiency during mid- and late pregnancy alters progesterone production and metabolism in the porcine corpus luteum*. Reprod. Sci. 21, 778–790.
- GRZESIAK M., KNAPCZYK-STWORA K., CIERESZKO R. E., WIECIECH I., SŁOMCZYŃSKA M., 2014b. *Alterations in luteal production of androstenedione, testosterone, and estrone, but not estradiol, during mid- and late pregnancy in pigs: Effects of androgen deficiency*. Theriogenology 82, 720–733.
- JANOWSKI T., ŻDUŃCZYK S., 2007. *Ciąża, poród i okres poporodowy*. [W:] *Biologia rozrodu zwierząt*. KRZYMOWSKI T. (red.). Wydawnictwo Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Olsztyn, 365–390.
- KOWALEWSKI M. P., 2014. *Luteal regression vs. prepartum luteolysis: Regulatory mechanisms governing canine corpus luteum function*. Reprod. Biol. 14, 89–102.
- KRZYMOWSKI T., STEFAŃCZYK-KRZYMOWSKA S., 2004. *The oestrous cycle and early pregnancy – a new concept of local endocrine regulation*. Vet. J. 168, 285–296.
- LITWIN J. A., 2009. *Układ naczyniowy*. [W:] *Kompendium histologii*. CICHOCKI T., LITWIN J. A., MIRECKA J. (red.). Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 212–227.
- MARONI D., DAVIS J. S., 2012. *Transforming growth factor beta 1 stimulates profibrotic activities of luteal fibroblasts in cows*. Biol. Reprod. 87, 1–11.
- MATSUURA I., SAITOH T., ASHINA M., WAKO Y., IWATA H., TOYOTA N., ISHIZUKA Y., NAMIKI M., HOSHINO N., TSUCHITANI M., 2005. *Evaluation of a two-generation reproduction toxicity study adding endpoints to detect endocrine disrupting activity using vinclozolin*. J. Toxicol. Sci. 30, 163–188.
- MAYBIN J. A., DUNCAN C. W., 2004. *The human corpus luteum: which cells have progesterone receptors?* Reproduction 128, 423–431.
- MEIDAN R., LEVY N., 2002. *Endothelin-1 receptors and biosynthesis in the corpus luteum: Molecular and physiological implications*. Domest. Anim. Endocrinol. 23, 287–298.
- MURPHY B. D., 2000. *Models of luteinization*. Biol. Reprod. 63, 2–11.
- MURPHY B. D., 2004. *Luteinization*. [W:] *The Ovary*. LEUNG P. C. K., ADASHI E. Y. (red.). Elsevier Inc., San Diego, California, 185–200.
- MURPHY B. D., GÉVRY N., RUIZ-CORTÉS T., COTÉ F., DOWNEY B. R., SIROIS J., 2001. *Formation and early development of the corpus luteum in pigs*. Reprod. Suppl. 58, 47–63.
- NISWENDER G. D., 2002. *Molecular control of luteal secretion of progesterone*. Reproduction 123, 333–339.
- NISWENDER G. D., JUENGEL J. L., SILVA P. J., ROLLYSON M. K., MCINTOSH E. W., 2000. *Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum*. Physiol. Rev. 80, 1–29.
- PARILLO F., MARANESI M., BRECCHIA G., GOBBETTI A., BOITI C., ZERANI M., 2014. *In vivo chronic and in vitro acute effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on pseudopregnant rabbit corpora lutea: possible involvement of peroxisome proliferator-activated receptor gamma*. Biol. Reprod. 90, 1–14.
- PATE J. L., JOHNSON-LARSON C. J., OTTOBRE J. S., 2012. *Life or death decisions in the corpus luteum*. Reprod. Dom. Anim. 47, 297–303.
- PATE J. L., KEYES P. L., 2001. *Immune cells in the corpus luteum: friends or foes?* Reproduction 122, 665–676.
- REDMER D. A., DORAISWAMY V., BORTNEM B. J., FISHER K., JABLONKA-SHARIFF A., GRAZUL-BILSKA A. T., REYNOLDS L. P., 2001. *Evidence for a role of capillary pericytes in vascular growth of the developing ovine corpus luteum*. Biol. Reprod. 65, 879–889.
- REKAWIECKI R., KOWALIK M. K., SŁONINA D., KOTWICA J., 2008. *Regulation of progesterone synthesis and action in bovine corpus luteum*. J. Physiol. Pharmacol. 59 Suppl 9, 75–89.
- ROMANI F., TROPEA A., SCARINCI E., DELLO RUSSO C., LISI L., CATINO S., LANZONE A., APA R., 2013. *Endocrine disruptors and human corpus luteum: in vitro effects of phenols on luteal cells function*. J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev. 31, 170–180.
- ROMANI F., TROPEA A., SCARINCI E., DELLO RUSSO C., LISI L., CATINO S., LANZONE A., APA R., 2013. *Endocrine disruptors and human reproductive failure: the in vitro effect of phthalates on human luteal cells*. Fertil. Steril. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.041.
- SCHAMS D., BERISHA B., 2002. *Steroids as local regulators of ovarian activity in domestic animals*. Domest. Anim. Endocrinol. 23, 53–65.
- STOCCO C., TELLERIA C., GIBORI G., 2007. *The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression*. Endocr. Rev. 28, 117–149.
- STOUFFER R. L., 2003. *Progesterone as a mediator of gonadotrophin action in the corpus luteum: beyond steroidogenesis*. Hum. Reprod. Update 9, 99–117.
- STOUFFER R. L., 2004. *The functions and regulation of cell populations comprising the corpus luteum during the ovarian cycle*. [W:] *The Ovary*. LEUNG P. C. K., ADASHI E. Y. (red.). Elsevier Inc., San Diego, California, 169–184.
- STOUFFER R. L., 2006. *Structure, function, and regulation of the corpus luteum*. [W:] *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Neill J. D. (red.). Elsevier Inc., San Diego, California, 475–526.
- SZOŁTYŚ M., 2000. *Hormonalna regulacja procesu rekrutacji, selekcji i dominacji w rozwoju pęcherzyków jajnikowych ssaków*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.
- SZOŁTYŚ M., SŁOMCZYŃSKA M., GALAS J., DUDA M., SAKIEWICZ A., 2007. *Expression of androgen receptor and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in corpora lutea during pregnancy in the rat*. Reprod. Fertil. Dev. 19, 356–365.
- TOMAC J., CEKINOVIĆ D., ARAPOVIĆ J., 2011. *Biology of the corpus luteum*. Period. Biol. 113, 43–49.
- TURNER E. C., HUGHES J., WILSON H., CLAY M., MYLONAS K. J., KIPARI T., DUNCAN W. C., FRASER H. M., 2011. *Conditional ablation of macrophages disrupts ovarian vasculature*. Reproduction 141, 821–831.
- UZUMCU M., ZACHOW R., 2007. *Developmental exposure to environmental endocrine disruptors: Consequences within the ovary and on female reproductive function*. Reprod. Toxicol. 23, 337–352.
- VONNAHME K. A., REDMER D. A., BOROWCZYK E., BILSKI J. J., LUTHER J. S., JOHNSON M. L., REYNOLDS L. P., GRAZUL-BILSKA A. T., 2006. *Vascular composition, apoptosis, and expression of angiogenic factors in the corpus luteum during prostaglandin F2 α -induced regression in sheep*. Reproduction 131, 1115–1126.

- WALUSIMBI S. S., PATE J. L., 2013. *Role of immune cells in the corpus luteum*. J. Anim. Sci. 91, 1650–1659.
- WILTBANK M. C., SALIH S. M., ATLI M. O., LUO W., BORMANN C. L., OTTOBRE J. S., VEZINA C. M., MEHTA V., DIAZ F. J., TSAI S. J., SARTORI R., 2012. *Comparison of endocrine and cellular mechanisms regulating the corpus luteum of primates and ruminants*. Anim. Reprod. 9, 242–259.
- ZIECIK A. J. 2002. *Old, new and the newest concepts of inhibition of luteolysis during early pregnancy in pig*. Domest. Anim. Endocrinol. 23, 265–275.