

Abanico Veterinario. Enero-Diciembre 2019; 9:1-21. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2019.924>

Artículo Original. Recibido: 06/02/2019. Aceptado: 28/10/2019. Publicado: 05/11/2019.

Revisión: Función y regresión del cuerpo lúteo durante el ciclo estral de la vaca

Review: Function and regression of the corpus luteum during the estrous cycle

Aréchiga-Flores Carlos* , **Cortés-Vidauri Zimri** , **Hernández-Briano Pedro** ,
Flores-Flores Gilberto , **Rochín-Berumen Fabiola** , **Ruiz-Fernández Eduardo** 

¹Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México. *Autor responsable y de correspondencia: Aréchiga-Flores Carlos. Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Zacatecas; Jardín Juárez No. 147, Col. Centro, Zacatecas, Zacatecas, México, CP 98000. arechiga.uaz@gmail.com, mvzzcv@hotmail.com, phbriano@gmail.com, doktorflores@yahoo.com.mx, fabiolauaz@outlook.com, halcon58@hotmail.com

RESUMEN

El cuerpo lúteo (CL) es una estructura ovárica que produce progesterona para mantener la gestación, inicia su crecimiento a partir del tercer día de iniciado el estro creciendo hasta el décimo octavo día. Si, el CL es fertilizado la formación del embrión producirá el interferón τ (IFN- τ) sustancia responsable del reconocimiento materno de la gestación (RMG) en los bovinos durante toda su gestación. Al no ser fertilizado el CL el endometrio uterino secreta prostaglandinas F2 α (PGF2 α) causando la lisis del cuerpo lúteo. Los niveles séricos de la progesterona disminuyen generando desbloqueo del hipotálamo y secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para activar el eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal que desarrolla folículos nuevos de 48 a 72 h posteriores e inicia un nuevo estro. La presente revisión bibliográfica detalla los mecanismos fisiológicos involucrados en la formación del cuerpo lúteo durante el ciclo estral de los bovinos.

Palabras clave: bovinos, cuerpo lúteo, progesterona, prostaglandinas, luteolisis.

ABSTRACT

The corpus luteum (CL) is an ovarian structure made up of small cells and large cells. The function of CL is to produce progesterone, the hormone responsible for maintaining pregnancy. The CL begins its growth and development from day 3 of the estrous cycle (i.e., d 0 = day of estrus) and continues to grow until day 17 or 18 of the estrous cycle. If the fertilization and the formation of the embryo are carried out, this CL will remain throughout the gestation. Otherwise, if there is no pregnancy, the uterine endometrium will begin to secrete prostaglandins F2 α (PGF2 α), responsible for the destruction of the corpus luteum (luteolysis). The serum levels of progesterone decrease, generating an unblocking of the hypothalamus, with the subsequent secretion of the gonadotropin-releasing hormone, better known as GnRH. This generates the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the development of new follicles to have an ovulatory follicle in a period of 48 to 72 hours after the onset of luteolysis. A new estrus or estrus begins to favor a possible gestation. A literature review was made with the purpose of knowing the physiological mechanisms involved in the function and regression of the corpus luteum during the estrous cycle of cows.

Key words: bovine, corpus luteum, progesterone, prostaglandins, luteolysis.

INTRODUCCIÓN

En las vacas el CL se desarrolla a partir de las células de la teca y de la granulosa, ambos componentes del folículo ovulatorio que alojan al ovocito. A partir de estas estructuras se forman células pequeñas y grandes para formar el CL que produce la hormona progesterona (P4), pero en hembras no gestantes sufre regresión al finalizar el ciclo estral (Niswender *et al.*, 1985). (Cortés-Vidauri *et al.*, 2018). La progesterona ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo e hipófisis para reducir la secreción de las gonadotropinas (hormonas FSH y LH), e impedir se presenten ovulaciones subsecuentes (Stevenson y Britt, 1972; Ireland y Roche, 1982; Wiltbank *et al.*, 2002); y no se descarta la posible participación de otros factores (Gosselin *et al.*, 2000).

La regresión del cuerpo lúteo disminuye la secreción de progesterona a niveles previos a la formación del CL. La vaca presenta otro celo con ovulación y una nueva oportunidad para aparearse y concebir (Hansel *et al.*, 1973; Juengel *et al.*, 1993; Miyamoto *et al.*, 2009). La prostaglandina F2 α (PGF2 α) producida en el endometrio uterino realiza la regresión del CL al disminuir el flujo sanguíneo hacia el ovario, disminuye la adenosin monofosfato cíclico (AMPC), conocida como el segundo mensajero y la acción esteroidogénica; causa una disminución en el número de receptores hormonales para la hormona luteinizante así como la presencia y acción del óxido nítrico. En la actualidad existe información relacionada con la regresión del CL generada por distintos grupos de investigadores, pero se encuentra dispersa. Por lo tanto, la presente revisión bibliográfica tiene como propósito analizar y discutir, en forma sucinta, la función del CL, así como la participación de la PGF2 α en su regresión funcional y estructural.

CUERPO LÚTEO

El cuerpo lúteo (CL) es una glándula transitoria productora de progesterona, en la vaca se forma a partir de las células formadoras del folículo ovulatorio (la teca y granulosa). Esta hormona regula la duración del ciclo estral y suprime la ovulación, con lo cual se reduce la función cíclica (Rodgers *et al.*, 1988). Pero en las hembras preñadas mantiene la gestación, proporcionando al embrión las condiciones uterinas adecuadas para su desarrollo y el de la glándula mamaria (Niswender *et al.*, 2000).

El CL se compone de células parénquimales esteroidogénicas, secretoras de progesterona y células no parenquimales; células vasculares endoteliales, fibroblastos linfocitos y macrófagos (O'Shea *et al.*, 1989; Lei *et al.*, 1991; Reynolds y Redmer, 1999). La mayoría de las células esteroidogénicas se localizan adyacentes a los capilares (Zheng *et al.*, 1993). La angiogénesis se compone de vasculatura sanguínea condensada y se desarrolla bajo la influencia de factores angiogénicos, estimulados por el factor vascular de crecimiento endotelial A y el factor de crecimiento fibroblástico básico, entre otros (Connolly, 1991; Ferrara y Davis-Smyth, 1997; Reynolds y Redmer, 1999; Berisha y Schams, 2005). Estos factores y sus receptores presentan elevada expresión génica

durante el desarrollo del CL, pero se reduce en la parte media de la fase lútea (Berisha *et al.*, 2000; 2008). En el CL existen 2 tipos celulares: 1) células lúteas grandes (CLG), originadas a partir de las células de la granulosa del folículo ovárico), y 2) células lúteas pequeñas (CLP), originadas a partir de las células de la teca interna del folículo ovárico que ovula después del estro y forma una estructura de transición llamada cuerpo hemorrágico (CH). Posteriormente se forma el cuerpo lúteo con ambos tipos celulares, que sintetizan progesterona (P4); hormona responsable de la gestación.

Las CLG poseen receptores para la hormona FSH y las CLP; poseen receptores para la hormona LH. Por lo tanto, la hormona progesterona (P4) se sintetiza por la influencia de la hormona luteinizante (LH); pero la progesterona se estimula también por su propia secreción de bio-reguladores autócrinos y parácrinos (Skarzynski y Okuda, 1999; Duras *et al.*, 2005). Además, estimula la producción de prostaglandinas (F2 α y E2) y oxitocina al inicio del ciclo, pero inhibe la secreción de prostaglandina F2 α en la parte media (Sarzynski y Okuda, 1999; Okuda *et al.*, 2004). Por lo tanto, la progesterona intraluteal promueve la supervivencia del CL mediante la estimulación de su propia secreción (Juengel *et al.*, 1993; Rueda *et al.*, 1997a,b; Okuda *et al.*, 2004).

El CL en la vaca, produce factores vasoactivos para regular el flujo sanguíneo, como es la producción de progesterona, óxido nítrico (ON) (Skarzynski *et al.*, 2000a, b; Zerani *et al.*, 2007; Kowalczyk-Zieba *et al.*, 2014), endotelina-1 (Girsh *et al.*, 1995; 1996a, b; Miyamoto *et al.*, 1997), angiotensina-II (Hayashi *et al.*, 2000) y prostaglandina F2 α (Shemesh y Hansel, 1975a, b; Miyamoto *et al.*, 1993). Pero en el ganado bovino la secreción de progesterona incrementa conforme se presenta la angiogénesis y la proliferación de las células lúteas durante los primeros 6 días después de la ovulación. El incremento puede ir de 1 ng/ml tres días después de la ovulación, a 3 ng/ml a los 6 días postovulación; alcanzando la mayor concentración sanguínea de los 10 a los 14 días. Posteriormente hay reducción de progesterona después del día 16, hasta registrar el nivel que tenía al principio del ciclo causado por la prostaglandina F2 α , hormona encargada de su regresión (Skarzynski *et al.*, 2003a; b).

SÍNTESIS DE LA PROGESTERONA

La progesterona (P4) es sintetizada a partir del colesterol, la célula lútea los obtiene de la circulación sanguínea unido a lipoproteínas de baja (LDLP) y alta densidad (HDLP) (Grumer y Carroll, 1988; Carroll *et al.*, 1992). Si es necesario la célula lútea sintetiza colesterol a partir del acetato que se almacena dentro de la célula como ester de colesterol, por la acción de la acil CoA colesterol acil transferasa. La enzima colesterol esterasa neutra transforma el ester de colesterol en colesterol cuando se requiere (Grumer y Carroll, 1988).

Para iniciar la síntesis de esteroides, el colesterol debe penetrar en la mitocondria y transformarse en pregnenolona. En respuesta a un estímulo esteroidogénico, la proteína reguladora aguda de los esteroides (STAR) transporta el colesterol al interior de la mitocondria y la enzima fragmentadora de la cadena lateral del citocromo P450, lo transforma en pregnenolona (Stocco y Ascoli, 1993; Stocco, 1997; 2001). Finalmente, en el retículo endoplásmico liso la pregnenolona se transforma en progesterona bajo la acción de la enzima 3 β -hidroxi esteroide dehidrogenasa (Holt, 1989; Rabiee *et al.*, 1999; Niswender, 2002).

La progesterona puede promover su propia secreción en la célula lútea o actuar sobre su órgano blanco (Niswender y Nett, 1994; Niswender *et al.*, 1994). La LH incrementa simultáneamente la expresión de los genes codificadores para la síntesis de la proteína StAR y las enzimas fragmentadoras de la cadena lateral P450 y 3 β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa (Kotwica *et al.*, 2004; Rekawiecki *et al.*, 2005). Otros factores que promueven la síntesis de progesterona a través de enzimas que participan en la síntesis de progesterona, son la propia progesterona, noradrenalina y la prostaglandina E2 (PGE2) (Kotwica *et al.*, 2002; 2004; Rekawiecki *et al.*, 2005; Freitas de Melo y Ungerfeld, 2016; Berisha *et al.*, 2018). La progesterona a su vez, estimula también la secreción lútea de PGE2 (Kotwica *et al.*, 2004) y la noradrenalina la síntesis de oxitocina (Bogacki y Kotwica, 1999).

La P4 ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis de GnRH producido por las neuronas hipotálamicas; por lo anterior, GnRH, FSH y LH son suprimidas. La P4 reduce la cantidad de receptores de GnRH para la hipófisis anterior (adenohipófisis). Por otro lado, la P4 ejerce una influencia positiva sobre el endometrio uterino y favorece la secreción de materiales hacia el lumen uterino; aunque también inhibe al miometrio, reduce las contracciones y la tonicidad; Incluso la P4 promueve el desarrollo alveolar en la glándula mamaria durante la gestación.

REGRESIÓN DEL CL

Durante la regresión del CL, es muy importante que el ovario mantenga su mismo tamaño y desaparezcan las células lúteas. La prostaglandina F2 α endógena promueve la regresión del cuerpo lúteo (luteólisis) al final del ciclo estral (Niswender *et al.*, 1976; McCracken *et al.*, 1981; Lindell *et al.*, 1982; Acosta *et al.*, 2002). El proceso inicia del día 17 al 19 del ciclo (McCracken *et al.*, 1999). La secreción de progesterona se reduce hasta niveles basales, desaparece la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis; en consecuencia inicia otro ciclo estral, la vaca presenta una nueva oportunidad para concebir.

La prostaglandina F2 α se produce en el endometrio uterino, debido a la interacción estradiol-oxitocina (Hansel *et al.*, 1975; Ham *et al.*, 1975; Hansel y Blair, 1996; Burns *et al.*, 1997). El estradiol aumenta la secreción de prostaglandina F2 α y estimula la síntesis de receptores para la oxitocina en el endometrio; la oxitocina actúa sobre el endometrio uterino, estimulando la secreción de prostaglandina F2 α en forma pulsátil. La prostaglandina F2 α de origen uterino estimula la secreción de la F2 α en las células lúteas, en un proceso de auto-amplificación para completar la luteólisis (Kumagai *et al.*, 2014).

La acción de la prostaglandina F2 α sobre el cuerpo lúteo es tanto funcional como estructural; en ambas participan las especies reactivas de oxígeno (ROS), que incluyen al óxido nítrico (NO), superóxido y el hiperóxido anión del metabolismo del O₂ (Juengel *et al.*, 1993; Pate, 1994; Rueda *et al.*, 1997a, b; Meidan *et al.*, 1999). Las especies reactivas son compuestos con una molécula de oxígeno, portando un electrón sin aparear (Aruoma, 1999; Aruoma *et al.*, 1999; Young and Woodside, 2001). Entidades químicas inestables, reactivas y vida efímera, con capacidad para combinarse con la mayoría de las moléculas que forman parte de la estructura celular; carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (Attaran *et al.*, 2000; Szczpanska *et al.*, 2003; Van Langendonck *et al.*, 2002).

La PGF estimula la síntesis de ON en las células endoteliales del CL, estimulando la producción intraluteal de PGF (Acosta *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2009; Lao *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2009; Skarzynski *et al.*, 2003a; b; Lee *et al.*, 2010). La PGF2 α se une a sus receptores en la membrana plasmática de las células lúteas, la formación del complejo PGF2 α y receptor; abren los canales de Ca⁺⁺, permitiendo su entrada al espacio intracelular, iniciando los procesos de apoptosis en células lúteas. El CL es un órgano vascularizado con células endoteliales abundantes que producen óxido nítrico (ON), inhibiendo la síntesis y secreción de progesterona (Lei *et al.*, 1991; Lao *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2009) (Korzekwa *et al.*, 2004, 2006; 2007; 2014; Skarzynski y Okuda, 2000); así como la apoptosis de las células lúteas (Korzekwa *et al.*, 2006; 2014).

La unión del complejo prostaglandina F2 α - receptor estimula la síntesis de la proteína-kinasa tipo C (PK-C), que inhibe de manera simultánea la síntesis de P4. Funcionalmente el cuerpo lúteo reduce la secreción de progesterona, en su estructura se genera la degradación del tejido lúteo, apoptosis y necrosis; hasta que disminuye su volumen y desaparece (Niswender *et al.*, 1976; McCracken *et al.*, 1999; Acosta *et al.*, 2002; Stocco *et al.*, 2007). La luteólisis funcional se realiza 12 h después de la inyección de PGF2 α , y 12 h posteriores se lleva a cabo la luteolisis estructural (Neuvas *et al.*, 2004a;b; Mishra *et al.*, 2018).

REGRESIÓN FUNCIONAL DEL CL

El ON impide la síntesis y secreción de progesterona por medio de la inhibición de la expresión de la proteína StAR, así como las enzimas fragmentadoras de la cadena lateral citocromo P450scc y 3-βHSD (Sessa *et al.*, 1994; Sawada y Carlson, 1996; Skarzynski y Okuda, 2000; Korzekwa *et al.*, 2004, 2006; 2007; 2014; Girsh *et al.*, 1995; 1996a,b; Skarzynski *et al.*, 2003a,b; Rekawiecki *et al.*, 2005). En consecuencia, el colesterol no puede ingresar a la mitocondria y el colesterol disponible dentro de ella no se transformará en pregnenolona, y no se convertirá en progesterona. El nivel de la progesterona disminuye a una concentración basal y se retirará la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis, se presentará otro celo y una nueva oportunidad para empadrarse y concebir.

REGRESIÓN ESTRUCTURAL DEL CL

La regresión estructural del CL se realiza por apoptosis y necrosis fisiológica de las células lúteas esteroideogénicas (Juengel *et al.*, 1993; Rueda *et al.*, 1995, 1997a,b; Tilly, 1996; Korzekwa *et al.*, 2006; Park *et al.*, 2017).

Apoptosis

Apoptosis es la muerte celular programada en un modelo fisiológico, donde la célula diseña y ejecuta su propia muerte. Se efectúa a través de colapso celular codificado genéticamente con encogimiento celular; desintegración de proteínas, condensación de la cromatina y degradación del ADN; además de la fragmentación celular y formación de cuerpos apoptóticos. Finalmente, las células vecinas como los fibroblastos o células epiteliales, fagocitan los cuerpos apoptóticos sin desencadenar una reacción inflamatoria (Compton, 1992).

La apoptosis se realiza por medio de las caspasas (Clarke, 1990; Clark y Lampert 1990; Tilly, 1996; Carambula *et al.*, 2002); las cuales se han considerado como sus ejecutoras que participan como iniciadoras y ejecutoras del proceso (Cohen, 1997). La lutéolisis se lleva a cabo en las células lúteas esteroideogénicas (SLC) y en las células lúteas endoteliales (LEC) (Juengel *et al.*, 1993; Rueda *et al.*, 1995; 1997a,b). Su actividad la llevan a cabo principalmente a través de una vía extrínseca, por un dominio de muerte o receptor, y por vía intrínseca de tipo mitocondrial.

Vía Extrínseca

La vía extrínseca se ejecuta por gran variedad de factores involucrados en la apoptosis (Friedman *et al.*, 2000; Petroff *et al.*, 2001; Taniguchi *et al.*, 2002; Okuda *et al.*, 2004; Korzekwa *et al.*, 2006; Hojo *et al.*, 2010; 2016) como el factor de necrosis tumoral α (TNF), interferón-γ (IFNG), ligando de FAS (FASL) y óxido nítrico (NO) (Friedman *et al.*, 2000; Petroff *et al.*, 2001; Nakamura y Sakamoto, 2001; Taniguchi *et al.*, 2002; Korzekwa *et al.*, 2006; Hojo *et al.*, 2010; 2016). Estos factores también se han encontrado que participan

en la regresión vascular del CL; por ejemplo, el receptor TNF tipo 1 (TNFR1); así como la proteína relacionada llamada Fas (CD95) y su ligando (Fas ligando); disponen de dominios de muerte intracelulares que reclutan proteínas adaptadoras como el dominio de muerte asociado al receptor TNF (TRADD) y al dominio de muerte asociado a Fas (FADD); además, a cisteína-proteasas como las caspasas. La unión del ligando de muerte con su receptor correspondiente conlleva a la formación de un sitio de unión para la proteína adaptadora, como consecuencia se forma un complejo ligando-receptor-adaptador conocido como DISC (complejo de señalización que induce la muerte). Este ensambla y activa la pro-caspasa 8, con la subsiguiente constitución de caspasa-8, forma activa de la enzima que constituirá la caspasa iniciadora y estableciendo la cascada de caspasas. En el CL de la vaca se localiza el TNF (Sakumoto *et al.*, 2011), e induce el interferón- γ y Fas en el proceso de apoptosis, mediante el incremento de la activación de caspasa-3 (Taniguchi *et al.*, 2002); que es finalmente la molécula efectora (Nagata, 1997; Muzio *et al.*, 1998).

Vía Intrínseca

La vía intrínseca se inicia dentro de la célula por medio de estímulos internos como hipoxia; durante la apoptosis a nivel mitocondria se activa la caspasa, lo que estimula la unión de caspasa pro-apoptosis con la mitocondria, e inhibe la asociación de anti-apoptosis Bcl-2. Esto conduce a la filtración de citocromo-c de la mitocondria hacia el citosol, el cual promueve la formación de apoptosoma y desencadena la activación del efector Caspasa (Scaffidi *et al.*, 1998). En la familia Bcl se encuentran dos grupos; proteínas pro-apoptóticas, como Bax y anti-apoptóticas, como Bcl-2. Su función como se anotó, se relaciona con la liberación de citocromo-c, para la formación de apoptosoma, y activar la caspasa. Las pro- y las anti-apoptóticas liberan y frenan la liberación de citocromo-c de la mitocondria hacia el citoplasma, respectivamente. Con base en lo anterior, la activación de la ruta mortal involucra la liberación de citocromo-c dentro del citosol, que a su vez promueve la formación del apoptosoma y activación del efector caspasa-3, con la subsiguiente fragmentación del ADN (Thorneberry y Lazebnik, 1998), en el paso final de la apoptosis (Scaffidi *et al.*, 1998).

La participación de ON se realiza a través de la estimulación de la expresión proapoptotica de Bax, sin efecto en la expresión de ARNm de Fas y Bcl-2 (Korzekwa *et al.*, 2006). En consecuencia, disminuye la proporción de Bcl-2 a bax, proporción ARNm Bcl-2 y ARNm Bax en el CL del bovino, disminuye en la luteólisis; además, en estas células *in vitro* el ON estimula la expresión y la actividad de la caspasa-3 (Skarzynski *et al.*, 2005; Korzekwa *et al.*, 2006). También el ON incrementa la producción de PGF2 α intraluteal y reduce la expresión de ARNm superóxido dismutasa (SOD) y su proteína en cultivo de 24 horas de LECs bovinas (Lee *et al.*, 2010). El incremento de la PGF intraluteal constituye un sistema de amplificación, donde un pequeño estímulo desencadena una serie de reacciones que aumentan la respuesta celular; de esta manera aumenta su

función, y la reducción de SOD para incrementar el súper óxido intraluteal. La reducción de SOD a las 24 h podría incrementar la acumulación intraluteal de SO para la promoción de la luteólisis estructural (Nakamura y Sakumoto, 2001; Buttke y Sandstrom, 1994; Rothstein *et al.*, 1994; Suhara *et al.*, 1998). El SOD cataliza la dismutación de superóxido a H₂O₂ y oxígeno, y como consecuencia mantiene bajo el nivel de superóxido (Fridovich, 1995).

Necroptosis

La apoptosis se puede realizar por un mecanismo independiente a las caspasas, como una ruta alterna para la muerte celular o necroptosis y se lleva a cabo por los receptores que interactúan con la proteína quinasa (RIPK) como el 1 (RIPK1) y 3 (RIPK3) (Festjens *et al.*, 2007; Hitomi *et al.*, 2008; Degterev *et al.*, 2008; Degterev *et al.*, 2008; Declercq *et al.*, 2009; Cho *et al.*, 2009; He *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2009; Christofferson y Yuan, 2010; Vandenabeele *et al.*, 2010). El RIPK1 se une a la membrana de TNFR1 y FAS; receptores del ligando inductores de apoptosis TNF1 (TRAILR1) y 2 (TRAILR2), para desencadenar la ruta necroptótica de los miembros de la súper familia de receptores TNF (Holler *et al.*, 2000). El RIPK3 es un modulador necesario para la necroptosis, pero particularmente el TNFR1 y FAS. (Taniguchi *et al.*, 2002; Cho *et al.*, 2009; He *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2009; Vanlangerakker *et al.*, 2012). (Zhang *et al.*, 2009; Vanlangerakker *et al.*, 2012; Moujalled *et al.*, 2013). Las RIPKs dependientes de necroptosis participan en la luteólisis estructural bovina (Christofferson y Yuan, 2010; Vandenabeele *et al.*, 2010).

IRRIGACIÓN SANGUÍNEA

La prostaglandina F₂ α participa en la vasodilatación y en la vasoconstricción del CL (Wiltbank *et al.*, 1995; Díaz *et al.*, 2002); en la luteólisis espontánea y aplicación de prostaglandina F₂ α exógena continúa un incremento del flujo sanguíneo en la periferia del cuerpo lúteo (Acosta *et al.*, 2002; Miyamoto *et al.*, 2005; Ginther *et al.*, 2007; Miyamoto y Shirasuna, 2009; Shirasuna *et al.*, 2012). Esto se debe al ON que tiene capacidad vasodilatadora e inhibe directamente la secreción de la progesterona, induciendo la apoptosis de las células lúteas (Skarzynski *et al.*, 2003a, b; Shirasuna *et al.*, 2008a, b,c; Shirasuna *et al.*, 2012). El efecto de la prostaglandina sobre la secreción de ON y el incremento agudo del flujo sanguíneo en la periferia del cuerpo lúteo se ha considerado el primer indicador fisiológico de la luteólisis (Shirasuna *et al.*, 2008a,b,c; 2010; 2012). La influencia de la prostaglandina F₂ α sobre el óxido nítrico se ha comprobado mediante su efecto sobre productos intermedios.

La aplicación de prostaglandina F₂ α estimula la expresión endotelial del óxido nítrico sintasa (enzima encargada de transformar la L-arginina en óxido nítrico) en el cuerpo lúteo, 30 minutos después de su aplicación, con el correspondiente incremento de flujo sanguíneo luteal (Shirasuna *et al.*, 2008a,b,c). Por otro lado, el efecto del óxido nítrico sobre el flujo sanguíneo se ha demostrado por medio de su promoción e inhibición. El

abastecedor de óxido nítrico (S-nitroso-*N*-acetyl-D,L-pellicilamine) en el cuerpo lúteo, induce incremento agudo del flujo sanguíneo y acorta el ciclo estral. Además, la inyección del inhibidor de óxido nítrico sintasa (L-NG-nitroarginine methyl ester) dentro del cuerpo lúteo suprime completamente el incremento agudo del flujo sanguíneo provocado por la prostaglandina F2 α , y retarda el inicio de la luteólisis (Shirasuma *et al.*, 2008b).

La prostaglandina F2 α , después de su efecto vasodilatador, limita el suministro de oxígeno y nutrientes al cuerpo lúteo para culminar la luteólisis por medio de inhibición de angiogénesis, angiólisis y vasoconstricción (Guilbault *et al.*, 1984; Acosta *et al.*, 2002). Treinta minutos posteriores a la inyección de prostaglandina F2 α en la parte media del ciclo; se ha observado regulación a la baja de la expresión del ARNm del factor vascular de crecimiento endotelial y del factor de crecimiento trofoblástico básico; así como la expresión proteica del factor vascular de crecimiento endotelial A (Berisha *et al.*, 2008; Shirasuna *et al.*, 2010). Con esto la prostaglandina F2 α inhibe el desarrollo de los vasos sanguíneos delgados y posteriormente los gruesos (Hojo *et al.*, 2009).

La prostaglandina F2 α estimula la biosíntesis de endotelina-1 (EDN1) y la expresión de su ARNm; así como angiotensina II (Ang II) y la expresión de la enzima convertidora-angiotensina, tanto *in vivo* como *in vitro* (Girsh *et al.*, 1996b; Miyamoto *et al.*, 1997; Hayashi y Miyamoto, 1999). Estos son potentes vasoconstrictores que operan en respuesta a la prostaglandina F2 α para reducir el suministro sanguíneo, y por consiguiente disminuir la disponibilidad de oxígeno y nutrientes al cuerpo lúteo durante la luteólisis (Girsh *et al.*, 1996a; Miyamoto *et al.*, 1997; Hayashi y Miyamoto, 1999). EDN1 y Ang II también se han encontrado que inhiben la secreción de progesterona en el cuerpo lúteo *in vitro* (Stirling *et al.*, 1990; Girsh *et al.*, 1996a; Miyamoto *et al.*, 1997), lo cual los ubica como factores que participan en la luteólisis funcional.

Las concentraciones circulantes de progesterona están determinadas por un balance entre la producción primaria de P4, por parte del CL; y el metabolismo de la P4, por parte del hígado. El volumen del tejido lúteo, el número y funcionalidad de las células lúteas grandes son los principales factores que determinan la producción de la hormona progesterona (Gregson *et al.*, 2016). La tasa metabólica de la P4 generalmente está determinada por el flujo sanguíneo hepático y puede ser muy importante, especialmente en vacas lecheras, para determinar las concentraciones circulantes de progesterona (P4).

Al realizar la inseminación artificial a tiempo fijo (IATF), se ha logrado incrementar las concentraciones de P4, al incrementar el número de CL's, inducir la aparición de un CL accesorio, ó al suplementar fuentes exógenas de la hormona P4. Controlar la dieta también puede modificar las concentraciones de P4; sin embargo aún no se cuenta con estrategias prácticas que permitan alterar a la P4 en la dieta a nivel de campo y de manera práctica. Al elevar la P4 antes de la inseminación artificial a tiempo fijo (IATF),

generalmente se reducen las ovulaciones dobles y se incrementa la fertilidad de la inseminación a tiempo fijo. Al elevar la P4 al momento de la IA, genera incrementos ligeros de la P4 circulante, posiblemente debido a una regresión lútea inadecuada que pudiera comprometer la fertilidad en respuesta a la IA. Al elevar la P4 después de la IA, los niveles circulantes de P4 son críticos para el crecimiento embrionario y el establecimiento y mantenimiento de la gestación. Varios estudios han intentado incrementar la fertilidad aumentando los niveles circulantes de P4 después de la IATF. Existe un meta-análisis que indica un ligero incremento de la fertilidad (3 a 3.5%), principalmente en vacas de primer parto (Wiltbank *et al.*, 2014). La investigación a futuro deberá centrarse en manipular la P4 en la vaca para garantizar un mayor éxito en la función reproductiva.

CONCLUSIÓN

El cuerpo lúteo ovárico es una glándula de vida efímera que produce la hormona progesterona. La progesterona ejerce retroalimentación negativa sobre el hipotálamo e hipófisis para reducir la secreción de gonadotropinas para evitar ovulaciones. En las vacas que no conciben la PGF2 α , realiza su regresión con lo que se reduce la secreción de progesterona a niveles que se registraban antes de su formación. La regresión del cuerpo lúteo es funcional y estructural. En la regresión funcional se impide la síntesis y secreción de progesterona, pero la regresión estructural se realiza por medio de apoptosis y necroptosis de las células lúteas esteroideogénicas. La PGF2 α participa en la irrigación del cuerpo lúteo aportando nutrientes.

Por lo tanto, en futuras investigaciones se debe concentrar la manipulación de prostaglandinas circulantes para garantizar un mayor éxito reproductivo, principalmente cuando se aplican programas de inseminación a tiempo fijo o predeterminado en hembras bovinas.

LITERATURA CITADA

ACOSTA E, Peña Ó, Naftolin F, Avila J, Palumbo A. 2009. Angiotensin II induces apoptosis in human mural granulosa-lutein cells, but not in cumulus cells. *Fertility and Sterility*. 91(5):1984-1989. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.026>

ACOSTA TJ, Bah MM, Korzekwa A, Woclawek-Potocka I, Markiewicz W, Jaroczewski JJ, Okuda K, Sharzynski DJ. 2009. Acute changes in circulating concentrations of progesterone and nitric oxide and partial pressure of oxygen during prostaglandin F $_{2\alpha}$ -induced luteolysis in cattle. *Journal of Reproduction and Development*. 55(2):149-155. <https://doi.org/10.1262/jrd.20133>

ACOSTA TJ, Yoshizawa N, Ohtani M, Miyamoto A. 2002. Local changes in blood flow within the early and midcycle corpus luteum after prostaglandin F $_{2\alpha}$ injection in the cow. *Biology of Reproduction*. 66(3):651-658. <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.3.651>

ARUOMA OI. 1999. Antioxidant actions of plant foods: use of oxidative DNA damage as a tool for studying antioxidant efficacy. *Free Radical Research*. 30(6):419-427. <https://doi.org/10.1080/10715769900300461>

ARUOMA OI, Spencer JPE, Mahmood N. 1999. Protection against oxidative damage and cell death by the natural antioxidant ergothioneine. *Food and Chemical Toxicology*. 37(11):1043-1053. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00098-8](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00098-8)

ATTARAN M, Pasqualotto E, Falcone T, Goldberg JM, Miller KF, Agarwal A, Sharma RK. 2000. The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization. *International Journal of Fertility and Women's Medicine*. 45(5):314-320. (PMID:11092702).

BERISHA B, Schams D. 2005. Ovarian function in ruminants. *Domestic Animal Endocrinology*. 29(2):305-317. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.02.035>

BERISHA B, Schams D, Kosman M, Amselgruber W, Einspanier R. 2000. Expression and tissue concentration of vascular endothelial growth factor, its receptors, and localization in the bovine corpus luteum during estrous cycle and pregnancy. *Biology of Reproduction*. 63(4):1106-1114. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.4.1106>

BERISHA B, Schams D, Rodler D, Sinowat, F, Pfaffl MW. 2018. Changes in the expression of prostaglandin family members in bovine corpus luteum during the oestrous cycle and pregnancy. *Molecular Reproduction and Development*. 85(7):622-634. <https://doi.org/10.1002/mrd.22999>

BERISHA B, Steffl M, Welter H, Kliem H, Meyer HH, Schams D, Amselgruber W. 2008. Effect of the luteinising hormone surge on regulation of vascular endothelial growth factor and extracellular matrix-degrading proteinases and their inhibitors in bovine follicles. *Reproduction, Fertility and Development*. 20(2):258-268. <https://doi.org/10.1071/RD07125>

BOGACKI M, Kotwica J. 1999. Influence of noradrenaline on progesterone synthesis and posttranslational processing of oxytocin synthesis in the bovine corpus luteum. *Theriogenology*. 52(1):91-102. [https://doi.org/10.1016/S0093-91X\(99\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0093-91X(99)00112-0)

BURNS PD, Spitzer JC, Henricks DM. 1997. Effect of dietary energy restriction on follicular development and luteal function in nonlactating beef cows. *Journal of Animal Science*. 75(4):1078-1086. <https://doi.org/10.2527/1997.7541078x>

BUTTKE TM, Sandstrom PA. 1994. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunology Today*. 15(1):7-10. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90018-3)

CARAMBULA SF, Matikainen T, Lynch MP, Flavell RA, Dias Gonçalves PB, Tilly JL, Rueda BR. 2002. Caspase-3 is a pivotal mediator of apoptosis during regression of the ovarian corpus luteum. *Endocrinology*. 143(4):1495-1501. <https://doi.org/10.1210/endo.143.4.8726>

CARROLL DJ, Grummer RR, Mao FC. 1992. Progesterone production by cultured luteal cells in the presence of bovine low-and high-density lipoproteins purified by heparin affinity chromatography. *Journal of Animal Science*. 70(8):2516-2526. <https://doi.org/10.2527/1992.7082516x>

CHO Y, Challa S, Moquin D, Genga R, Ray TD, Guildford M, Chan FKM. 2009. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*. 137(6):1112-1123. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.037>

CHRISTOFFERSON DE, Yuan J. 2010. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. *Current Opinion in Cell Biology*. 22(2):263-268. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.12.003>

CLARK DM, Lampert IA. 1990. Apoptosis is a common histopathological finding in myelodysplasia: the correlate of ineffective haematopoiesis. *Leukemia & Lymphoma*. 2(6):415-418. <https://doi.org/10.3109/10428199009069295>

CLARKE PG. 1990. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anatomy and Embriology*. 181(3):195-213. <https://doi.org/10.1007/BF00174615>

COHEN GM. 1997. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochemistry Journal*. 326(1):1-16. DOI: 10.1042/bj3260001

COMPTON MM. 1992. A biochemical hallmark of apoptosis: internucleosomal degradation of the genome. *Cancer and Metastasis Reviews*. 11(2):105-119. <https://doi.org/10.1007/BF00048058>

CONNOLLY DT. 1991. Vascular permeability factor: a unique regulator of blood vessel function. *Journal of Cellular Biochemistry*. 47(3):219-223. <https://doi.org/10.1002/jcb.240470306>

CORTÉS-VIDAURI Z, Aréchiga-Flores C, Rincón-Delgado M, Rochín-Berumen F, López-Carlos M, Flores-Flores G. 2018. Revisión: El Ciclo Reproductivo de la Yegua. *Abanico Veterinario*. 8(3):14-41. ISSN-e 2007-428X, ISSN 2448-6132. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2018.83.1>

DECLERCQ W, Berghe TV, Vandenabeele P. 2009. RIP kinases at the crossroads of cell death and survival. *Cell*. 138(2):229-232. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.07.006>

DEGTEREV A, Hitomi J, Germanscheid M, Ch'en IL, Korkina O, Teng X, Abbott D, Cuny GD, Yuan C, Wagner G, Hedrick SM, Gerber SA, Lugovskoy A, Yuan J. 2008. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nature Chemical Biology*. 4(5):313-321 <https://doi.org/10.1038/nchembio.83>

DÍAZ FJ, Anderson LE, Wu YL, Rabot A, Tsai SJ, Wiltbank MC. 2002. Regulation of progesterone and prostaglandin F2 α production in the CL. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 191(1): 65-80. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00056-4](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00056-4)

DURAS M, Mlynarczuk J, Kotwica J. 2005. Non-genomic effect of steroids on oxytocin-stimulated intracellular mobilization of calcium and on prostaglandin F2 α and E2 secretion from bovine endometrial cells. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 76(1-4):105-116. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2005.02.001>

FERRARA N, Davis-Smyth T. 1997. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Reviews*. 18(1):4-25. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0287>

FESTJENS N, Berghe TV, Cornelis S, Vandenabeele P. 2007. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die. *Cell Death and Differentiation*. 14(3):400-410. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402085>

FREITAS-DE-MELO A, Ungerfeld R. 2016. Progesterona y respuesta de estrés: mecanismos de acción y sus repercusiones en rumiantes domésticos. Revisión. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*. 7(2):185-199. Versión On-line ISSN 2448-6698. Versión impresa ISSN 2007-1124. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-11242016000200185&lng=es&nrm=iso

FRIDOVICH I. 1995. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual Review of Biochemistry*. 64(1):97-112. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000525>

FRIEDMAN A, Weiss S, Levy N, Meidan R. 2000. Role of tumor necrosis factor α and its type I receptor in luteal regression: induction of programmed cell death in bovine corpus luteum-derived endothelial cells. *Biology of Reproduction*. 63(6):1905-1912. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.6.1905>.

GINTHER OJ, Silva LA, Araujo RR, Beg MA. 2007. Temporal associations among pulses of 13, 14-dihydro-15-keto-PGF $_{2\alpha}$, luteal blood flow, and luteolysis in cattle. *Biology of Reproduction*. 76(3):506-513. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.057653>

GIRSH E, Greber Y, Meidan R. 1995. Luteotrophic and luteolytic interactions between bovine small and large luteal-like cells and endothelial cells. *Biology of Reproduction*. 52(4):954-962. <https://doi.org/10.1095/biolreprod52.4.954>

GIRSH E, Milvae RA, Wang W, Meidan R. 1996a. Effect of endothelin-1 on bovine luteal cell function: role in prostaglandin F $_{2\alpha}$ -induced antisteroidogenic action. *Endocrinology*. 137(4):1306-1312. <https://doi.org/10.1210/en.137.4.1306>

GIRSH E, Wang W, Mamluk R, Arditi F, Friedman A, Milvae RA, Meidan R. 1996b. Regulation of endothelin-1 expression in the bovine corpus luteum: elevation by prostaglandin F $_{2\alpha}$. *Endocrinology*. 137(12):5191-5196. <https://doi.org/10.1210/endo.137.12.8940334>

GOSSELIN N, Price CA, Roy R, Carriere PD. 2000. Decreased LH pulsatility during initiation of gonadotropin superovulation treatment in the cow: evidence for negative feedback other than estradiol and progesterone. *Theriogenology*. 54(4): 507-521. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(00\)00366-6](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(00)00366-6)

GREGSON E, Webb R, Sheldrick EL, Campbell BK, Man GE, Liddell S, Sinclair KD. 2016. Molecular determinants of a competent bovine corpus luteum: first vs final wave dominant follicles. *Reproduction*. REP-15-0415 Online ISSN: 1741-7899. Print ISSN: 1470-1626.

GRUMMER RR, Carroll DJ. 1988. A Review of lipoprotein cholesterol metabolism: importance to ovarian function. *Journal of Animal Science*. 66(12):3160-3173. <https://doi.org/10.2527/jas1988.66123160x>

GRUMMER RR, Carroll DJ. 1991. Effects of dietary fat on metabolic disorders and reproductive performance of dairy cattle. *Journal of Animal Science*. 69(9):3838-3852. <https://doi.org/10.2527/1991.6993838x>

GUILBAULT LA, Thatcher WW, Foster DB, Caton D. 1984. Relationship of 15-Keto-13, 14-Dihydro-Prostaglandin F $_{2\alpha}$ concentrations in peripheral plasma with local uterine production of F series prostaglandins and changes in uterine blood flow during the early postpartum period of cattle. *Biology of Reproduction*. 31(5):870-878. <https://doi.org/10.1095/biolreprod31.5.870>.

HAM EA, Cirillo VJ, Zanetti ME, Kuehl FA. 1975. Estrogen-directed synthesis of specific prostaglandins in uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 72(4):1420-1424. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.4.1420>

HANSEL W, Concannon PW, Lukaszewska J. 1973. Corpora lutea of the large domestic animals. *Biology of Reproduction*. 8(2):222-245. ISSN 0006-3363; EISSN 1529-7268

HANSEL W. 1975. "Luteal regression in domestic animals". En: *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*. 15(2):147-160. EDP Sciences. ISSN: 0003-388X.

HANSEL W, Blair RM. 1996. Bovine corpus luteum: a historic overview and implications for future research. *Theriogenology*. 45(7):1267-1294. [https://doi.org/10.1016/0093691X\(96\)00098-2](https://doi.org/10.1016/0093691X(96)00098-2)

HAYASHI K, Acosta TJ, Berisha B, Kobayashi S, Ohhtani M, Schams D, Miyamoto A. 2003. Changes in prostaglandin secretion by the regressing bovine corpus luteum. *Prostaglandin Other Lipid Mediators*. 70:339-349. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00148-X](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00148-X)

HAYASHI K, Miyamoto A. 1999. Angiotensin II interacts with prostaglandin F₂ α and endothelin-1 as a local luteolytic factor in the bovine corpus luteum in vitro. *Biology of Reproduction*. 60(5):1104-1109. <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.5.1104>

HAYASHI K, Miyamoto A, Berisha B, Kosmann MR, Okuda K., Schams D. 2000. Regulation of angiotensin II production and angiotensin receptors in microvascular endothelial cells from bovine corpus luteum. *Biology of Reproduction*. 62(1):162-167. <https://doi.org/10.1095/biolreprod62.1.162>

HE S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. 2009. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α . *Cell*. 137(6):1100-1111. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.021>

HITOMI J, Christofferson DE, Ng A., Yao J, Degterev A, Xavier RJ, Yuan J. 2008. Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway. *Cell*. 135(7):1311-1323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.044>

HOJO T, Al-Zi'Abi MO, Skarzynski DJ, Acosta TJ, Okuda K. 2009. Changes in the vasculature of bovine corpus luteum during the estrous cycle and prostaglandin F₂ α -induced luteolysis. *Journal of Reproduction and Development*. 55(5):512-517. <https://doi.org/10.1262/jrd.20257>

HOJO T, Oda A, Lee SH, Acosta TJ, Okuda K. 2010. Effects of tumor necrosis factor α and Interferon on the viability and mRNA expression of TNF receptor type I in endothelial cells from the bovine corpus luteum. *Journal of Reproduction and Development*. 56(5):515-519. <https://doi.org/10.1262/jrd.10-056T>

HOJO T, Siemieniuch MJ, Lukasik K, Piotrowska-Tomala KK, Jonczyk AW, Okuda K, Skarzynski DJ. 2016. Programmed necrosis-a new mechanism of steroidogenic luteal cell death and elimination during luteolysis in cows. *Scientific Reports*. 6:38211. <https://doi.org/10.1038/srep38211>

HOLLER N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, Bodmer JL, Schneider P, Seed B, Tschopp J. 2000. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nature Immunology*. 1(6):489-495. <https://doi.org/10.1038/82732>

HOLT JA. 1989. Regulation of progesterone production in the rabbit corpus luteum. *Biology of Reproduction*. 40(2):201-208. <https://doi.org/10.1095/biolreprod40.2.201>

IRELAND JJ, Roche JF. 1982. Effect of progesterone on basal LH and episodic LH and FSH secretion in heifers. *Reproduction*. 64(2): 295-302. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0640295>

JUENGEL JL, Garverick HA, Johnson AL, Youngquist RS, Smith MF. 1993. Apoptosis during luteal regression in cattle. *Endocrinology*. 132(1):249-254. <https://doi.org/10.1210/en.132.1.249>

KINDAHL H, Edqvist LE, Larsson K, Malmqvist A. 1982. Influence of prostaglandins on ovarian function post partum. *Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Science*. <http://www.nal.usda.gov/>

KORZEKWA AJ, Jaroszewski JJ, Bogacki M, Deptula KM, Maslanka TS, Acosta TJ, Okuda K, Skarzynski DJ. 2004. Effects of prostaglandin F₂ α and nitric oxide on the secretory function of bovine luteal cells. *Journal of Reproduction and Development*. 50(4):411-417. <https://doi.org/10.1262/jrd.50.411>

KORZEKWA AJ, Lukasik K, Pilawski W, Piotrowska-Tomala KK, Jaroszewski JJ, Yoshioka S, Okuda K, Skarzynski DJ. 2014. Influence of prostaglandin F₂ α analogues on the secretory function of bovine luteal cells and ovarian arterial contractility in vitro. *The Veterinary Journal*. 199(1):131-137. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.021>

KORZEKWA AJ, Murankami S, Woclawek-Potocka I, Bah MM, Pilawski W, Okuda K, Skarzynski DJ. 2006. Nitric oxide induces apoptosis in bovine luteal cells. *Journal of Reproduction and Development*. 52(3):353-361. <https://doi.org/10.1262/jrd.17092>

KORZEKWA A, Woclawek-Potocka I, Okuda K., Acosta TJ, Skarzynski DJ. 2007. Nitric oxide in bovine corpus luteum: possible mechanisms of action in luteolysis. *Animal Science Journal*. 78(3):233-242. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2007.00430.x>

KOTWICA J, Bogacki M, Rekawiecki R. 2002. Neural regulation of the bovine corpus luteum. *Domestic Animal Endocrinology*. 23(1-2):299-308. [https://doi.org/10.1016/S0739-7240\(02\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S0739-7240(02)00165-0)

KOTWICA J, Rekawiecki R, Duras M. 2004. Stimulatory influence of progesterone on its own synthesis in bovine corpus luteum. *Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy*. 48(2):139-146. ISSN 2450-7393. eISSN 2450-8608

KOWALCZYK-ZIEBA I, Boruszewska D, Sinderewicz E, Skarzynski DJ, Woclawek-Potocka I. 2014. Influence of lysophosphatidic acid on nitric oxide-induced luteolysis in steroidogenic luteal cells in cows. *Biology of Reproduction*. 90(1):p17, 1-11. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.113357>

KUMAGAI A, Yoshioka S, Sakumoto R, Okuda K. 2014. Auto - amplification system for prostaglandin F₂ α in bovine corpus luteum. *Molecular Reproduction and Development*. 81(7):646-654. <https://doi.org/10.1002/mrd.22332>

LAO F, Li W, Han D, Liu Y, Zhao Y, Chen C. 2009. Fullerene derivatives protect endothelial cells against NO-induced damage. *Nanotechnology*. 20(22):225103. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/20/22/225103>

LEE S, Acosta TJ, Nakagawa Y, Okuda K. 2010. Role of nitric oxide in the regulation of superoxide dismutase and prostaglandin F₂ α production in bovine luteal endothelial cells. *Journal of Reproduction and Development*. 56(4):454-459. <https://doi.org/10.1262/jrd.10-013K>

LEE SH, Acosta TJ, Yoshioka S, Okuda K. 2009. Prostaglandin F₂ α regulates nitric oxide generating system in bovine luteal endothelial cells. *Journal of Reproduction and Development*. 55(4):418-424. <https://doi.org/10.1262/jrd.20205>

LEI ZM, Chegini N, Rao CV. 1991. Quantitative cell composition of human and bovine corpora lutea from various reproductive states. *Biology of Reproduction*. 44(6):1148-1156. <https://doi.org/10.1095/biolreprod44.6.1148>

LINDELL JO, Kindahl H, Jansson L, Edqvist LE. 1982. Post-partum release of prostaglandin F₂ α and uterine involution in the cow. *Theriogenology*. 17(3):237-245. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(82\)90085-1](https://doi.org/10.1016/0093-691X(82)90085-1)

- MCCANN SM, Mastronardi C, de Laurentis A, Tettori V. 2005. Nitric oxide theory of aging revisited. *Annals of New York Academy Sciences*. 1057:64-84. <https://doi.org/10.1196/annals.1356.064>
- MCCRACKEN JA. 1981. The identification of prostaglandin F2 α as a uterine luteolytic hormone and the hormonal control of its synthesis. *Acta Vet Scand suppl*. 77:71-88. NII Article ID (NAID) 10026621725
- MCCRACKEN JA, Custer EE, Lamsa JC. 1999. Luteolysis: a neuroendocrine mediated event. *Physiological Reviews*. 79(2):263-323. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.2.263>
- MEIDAN R, Milvae RA, Weiss S, Levy N, Friedman A. 1999. Intraovarian regulation of luteolysis. *Journal of Reproduction and Fertility suppl*. 54:217-228. (PMID:10692857).
- MISHRA GK, Patra MK, Sheikh PA, Teeli AS, Kharayat NS, Karikalan M, Bag S, Singh SK, Das GK, Narayanan K, Kumar H. 2018. Functional characterization of corpus luteum and its association with peripheral progesterone profile at different stages of estrous cycle in the buffalo. *Journal of Animal Research*. 8(3):507-512. <http://dx.doi.org/10.30954/2277-940X.06.2018.28>
- MIYAMOTO A, Kobayashi S, Arata S, Ohtani M, Fukui Y, Schams D. 1997. Prostaglandin F2 α promotes the inhibitory action of endothelin-1 on the bovine luteal function in vitro. *Journal of Endocrinology*. 152(2):R7-R11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.152R007>
- MIYAMOTO A, Lützow Hv, Schams D. 1993. Acute actions of prostaglandin F2 α , E2, and 12 in microdialyzed bovine corpus luteum in vitro. *Biology of Reproduction*. 49(2):423-430. <https://doi.org/10.1095/biolreprod49.2.423>
- MIYAMOTO A, Shirasuna K. 2009. Luteolysis in the cow: a novel concept of vasoactive molecules. *Animal Reproduction*. 6(1):47-59. ISSN 1806-9614.
- MIYAMOTO A, Shirasuna K, Sasahara K. 2009. Local regulation of corpus luteum development and regression in the cow: impact of angiogenic and vasoactive factors. *Domestic Animal Endocrinology*. 37(3): 159-169. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2009.04.005>
- MIYAMOTO A, Shirasuna K, Wijayagunawardane MPB, Watanabe S, Hayashi M, Yamamoto D, Matsui M, Acosta TJ. 2005. Blood flow: a key regulatory component of corpus luteum function in the cow. *Domestic Animal Endocrinology*. 29(2):329-339. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.03.011>
- MONCADA S. 1991. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 43:109-142. NII Article ID (NAID) 10009922604
- MOUJALLED DM, Cook WD, Okamoto T, Murphy J, Lawlor KE, Vince JE, Daux & Vaux DL. 2013. TNF can activate RIPK3 and caused programmed necrosis in the absence of RIPK1. *Cell Death Diseases*. 4:e465. PMID: 23328672
- MUZIO M, Stockwell BR, Stennicke HR, Salvesen GS, Dixit VM. 1998. An induced proximity model for caspase-8 activation. *Journal of Biological Chemistry*. 273(5):2926-2930. DOI: 10.1074/jbc.273.5.2926
- NAGATA S. 1997. Apoptosis by death factor. *Cell*. 88(3):355-365. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81874-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81874-7)

- NAKAMURA T, Sakamoto K. 2001. Reactive oxygen species up-regulates cyclooxygenase-2, p53, and Bax mRNA expression in bovine luteal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 284(1):203-210. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4927>
- NEUVIANS TP, Berisha B, Schams D. 2004a. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF) expression during induced luteolysis in the bovine corpus luteum. *Molecular Reproduction and Development*. 67:389–395. <https://doi.org/10.1002/mrd.20032>
- NEUVIANS TP, Schams D, Berisha B, Pfaffl MW. 2004b. Involvement of pro-inflammatory cytokines, mediators of inflammation, and basic fibroblast growth factor in prostaglandin F₂α-induced luteolysis in bovine corpus luteum. *Biology of Reproduction*. 70(2):473–480. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.016154>
- NISWENDER GD. 2002. Molecular control of luteal secretion of progesterone. *Reproduction*. 123(3):333-339. ISSN: 1741-7899
- NISWENDER GD, Juengel JL., McGuire WJ, Belfiore CJ, Wiltbank MC. 1994. Luteal function: the estrous cycle and early pregnancy. *Biology of Reproduction*. 50(2):239-247. <https://doi.org/10.1095/biolreprod50.2.239>
- NISWENDER GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. 2000. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiological Reviews*. 80 (1):1-29. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.1.1>
- NISWENDER GD., Nett TM. 1994. "Corpus luteum and its control in infraprimate species". En: Knobil E. and Neill JD. *The Physiology of Reproduction*. 781–816 p. Raven Press, New York, NY. NII Article ID (NAID) 10024940098
- NISWENDER GD, Reimers TJ, Diekmann MA., Nett, TM. 1976. Blood flow: a mediator of ovarian function. *Biology of Reproduction*. 14(1):64-81. <https://doi.org/10.1095/biolreprod14.1.64>
- NISWENDER GD, Schwall RH, Fitz TA, Farin CE, Sawyer HR. 1985. Regulation of luteal function in domestic ruminants: new concepts. En Proceedings of the 1984 Laurentian Hormone Conference. *Recent Progress in Hormone Research*. 41:101-151. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-571141-8.50007-X>
- OKUDA K, Korzekwa A, Shibaya M, Murakami S, Nishimura R, Tsubouchi M, Woclawek-Potocka I, Skarzynski DJ. 2004. Progesterone is a suppressor of apoptosis in bovine luteal cells. *Biology of Reproduction*. 771:2065-2071. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.028076>
- O'SHEA JD, Rodgers RJ, D'Occhio MJ. 1989. Cellular composition of the cyclic corpus luteum of the cow. *Journal of Reproduction and Fertility*. 85(2):483-487. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0850483>
- PARK SJ, Kim JH, Kim TS, Lee SR, Park JW, Lee S, Kim JM, Lee DS. 2017. Peroxiredoxin 2 regulates PGF₂α-induced corpus luteum regression in mice by inhibiting ROS-dependent JNK activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 108:44-55. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.013>
- PATE JL. 1994. Cellular components involved in luteolysis. *Journal of Animal Science*. 72(7):1884-1890. <https://doi.org/10.2527/1994.7271884x>

PENNY LA, Armstrong D, Bramley TA, Webb R, Collins RA., Watson ED. 1999. Immune cells and cytokine production in the bovine corpus luteum throughout the oestrous cycle and after induced luteolysis. *Journal of Reproduction and Fertility*. 115(1):87-96. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1150087>

PETROFF MG, Petroff BK, Plate JL. 2001. Mechanisms of cytokine-induced death of cultured bovine luteal cells. *Reproduction*. 121(5):753-760. Online ISSN: 1741-7899. Print ISSN: 1470-1626.

RABIEE AR, Lean IJ, Gooden JM, Miller BG. 1999. Relationships among metabolites influencing ovarian function in the dairy cow. *Journal of Dairy Science*. 82(1):39-44. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75206-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75206-9)

REKAWIECKI R, Nowik M, Kotwica J. 2005. Stimulatory effect of LH, PGE2 and progesterone on StAR protein, cytochrome P540 cholesterol side chain cleavage and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene expression in bovine luteal cells. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 78(1-4):169-184. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2005.06.009>

REYNOLDS LP, Redmer DA. 1999. Growth and development of the corpus luteum. *Journal of Reproduction and Fertility suppl*. 54:181-191. PMID: 10692854. <https://europepmc.org/oai.cgi?verb=ListRecords&from=2007-1001&metadataPrefix=pmc>

RODGERS RJ, Mitchell MD, Simpson ER. 1988. Secretion of progesterone and prostaglandins by cells of bovine corpora lutea from three stages of the luteal phase. *Journal of Endocrinology*. 118(1):121-126. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1180121>

ROTHSTEIN JD, Bristol LA, Hosler B, Brown RH, Kuncel RW. 1994. Chronic inhibition of superoxide dismutase produces apoptotic death of spinal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 91(10):4155-4159. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.10.4155>

RUEDA BR, Hamernik DL, Hoyer PB, Tilly JL. 1997a. "Potential regulators of physiological cell death in the corpus luteum". En: *Cell Death in Reproductive Physiology* 161-181 p. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1944-6_14

RUEDA BR, Tilly KI, Botros IW, Jolly PD, Hansen TR, Hoyer PB, Tilly JL. 1997b. Increased bax and interleukin-1 β -converting enzyme messenger ribonucleic acid levels coincide with apoptosis in the bovine corpus luteum during structural regression. *Biology of Reproduction*. 56(1):186-193. <https://doi.org/10.1095/biolreprod56.1.186>

RUEDA BR, Tilly KI, Hansen TR, Hoyer PB, Tilly JL. 1995. Expression of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the bovine corpus luteum: evidence supporting a role for oxidative stress in luteolysis. *Endocrine*. 3(3):227-232. <https://doi.org/10.1007/BF02994448>

SAKUMOTO R, Berisha B, Kawate N, Schams D, Okuda K. 2000. Tumor necrosis factor- α and its receptor in bovine corpus luteum throughout the estrous cycle. *Biology of Reproduction*. 62(1):192-199. <https://doi.org/10.1095/biolreprod62.1.192>

SAKUMOTO R, Verehren M, Kenngott RA, Okuda K, Sinowatz F. 2011. Localization of gene and protein expression of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor types I and II in the bovine corpus luteum during the estrous cycle. *Journal of Animal Sciences*. 89:3040-3047. DOI:10.2527/jas.2010-3479

SAWADA M, Carlson JC. 1996. Intracellular regulation of progesterone secretion by the superoxide radical in the rat corpus luteum. *Endocrinology*. 137(5):1580-1584. <https://doi.org/10.1210/en.137.5.1580>

SCAFFIDI C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli KJ, Debatin KM, Krammer PH, Peter ME. 1998. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *EMBO Journal*. 17:1675-1687. DOI 10.1093/emboj/17.6.1675

SCHAMS D, Berisha B. 2004. Regulation of corpus luteum function in cattle--an overview. *Reproduction in Domestic Animals*. 39(4):241-51. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2004.00509.x

SESSA WC. 1994. The nitric oxide synthase family of proteins. *Journal of Vascular Research*. 31:131-143. DOI.org/10.1159/000159039.

SHEMESH M, Hansel W. 1975. Stimulation of prostaglandin synthesis in bovine ovarian tissues by arachidonic acid and luteinizing hormone. *Biology of Reproduction*. 13(4):448-452. <https://doi.org/10.1095/biolreprod13.4.448>

SHEMESH M, Hansel W. 1975. Arachidonic acid and bovine corpus luteum function. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 148(1):243-246. <https://doi.org/10.3181%2F00379727-148-38514>

SHIRASUNA K. 2010. Nitric oxide and luteal blood flow in the luteolytic cascade in the cow. *Journal of Reproduction and Development*. 56(1):9-14. <https://doi.org/10.1262/jrd.09-206E>

SHIRASUNA K, Nitta A, Sineenard J, Shimizu T, Bollwein H, Miyamoto A. 2012. Vascular and immune regulation of corpus luteum development, maintenance, and regression in the cow. *Domestic Animal Endocrinology* 43(2):198-211. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2012.03.007>

SHIRASUNA K, Shimizu T, Sayama K, Asahi T, Sasaki M, Berisha B, Schams D, Miyamoto A. 2008a. Expression and localization of apelin and its receptor APJ in the bovine corpus luteum during the estrous cycle and prostaglandin F2 α -induced luteolysis. *Reproduction*. 135(4):519-525. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0409>

SHIRASUNA K, Watanabe S, Asahi T, Wijayagunawardane MPB, Sasahara K, Jiang C, Matsui M, Sasaki M, Shimizu T, Davis JS, Miyamoto A. 2008b. Prostaglandin F2 α increases endothelial nitric oxide synthase in the periphery of the bovine corpus luteum: the possible regulation of blood flow at an early stage of luteolysis. *Reproduction*. 135(4):527-539. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0496>

SHIRASUNA K, Yamamoto D, Morota K, Shimizu T, Matsui M., Miyamoto A. 2008c. Prostaglandin F2 α stimulates endothelial nitric oxide synthase depending on the existence of bovine granulosa cells: analysis by co - culture system of endothelial cells, smooth mMuscle Cells and Granulosa Cells. *Reproduction in Domestic Animals*. 43(5):592-598. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2007.00957.x>

SKARZYNSKI DJ, Bah MM, Deptula KM, Woclawek-Potocka I, Korzeka A, Shibaya M, Pitawski W, Okuda K. 2003a. Roles of tumor necrosis factor- α of the estrus cycle in cattle: an in vivo study. *Biology of Reproduction*. 69(6):1907-1913. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.016212>

SKARZYNSKI DJ, Jaroszewski JJ, Bah MM, Deptula KM, Barszczewska B, Gawronska B, Hansel W. 2003b. Administration of a nitric oxide synthase inhibitor counteracts prostaglandin F2-induced luteolysis in cattle. *Biology of Reproduction*. 68(5):1674-1681. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.008573>

SKARZYNSKI DJ, Jaroszewski JJ, Okuda K. 2005. Role of tumor necrosis factor- α and nitric oxide in luteolysis in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*. 29(2):340-346. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.02.005>

SKARZYNSKI DJ, Kobayashi S, Okuda K. 2000a. Influence of nitric oxide and noradrenaline on prostaglandin F $_{2\alpha}$ -induced oxytocin secretion and intracellular calcium mobilization in cultured bovine luteal cells. *Biology of Reproduction*. 63(4):1000-1005. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.4.1000>

SKARZYNSKI, DJ, Miyamoto Y, Okuda K, 2000b. Production of prostaglandin F $_{2\alpha}$ by cultured bovine endometrial cells in response to tumor necrosis factor α : cell type specificity and intracellular mechanisms. *Biology of Reproduction*. 62(5):1116-1120. <https://doi.org/10.1095/biolreprod62.5.1116>

SKARZYNSKI DJ, Okuda K. 1999. Sensitivity of bovine corpora lutea to prostaglandin F $_{2\alpha}$ is dependent on progesterone, oxytocin, and prostaglandins. *Biology of Reproduction*. 60(6):1292-1298. <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.6.1292>

SKARZYNSKI DJ, Okuda K. 2000. Different actions of noradrenaline and nitric oxide on the output of prostaglandins and progesterone in cultured bovine luteal cells. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 60(1-3):35-47. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(99\)00046-5](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(99)00046-5)

STEVENSON JS, Britt JH. 1979. Relationships among luteinizing hormone, estradiol, progesterone, glucocorticoids, milk yield, body weight and postpartum ovarian activity in Holstein cows. *Journal of Animal Science*. 48(3):570-577. <https://doi.org/10.2527/jas1979.483570x>

STIRLING D, Magness RR, Stone R, Waterman MR, Simpson ER. 1990. Angiotensin II inhibits luteinizing hormone-stimulated cholesterol side chain cleavage expression and stimulates basic fibroblast growth factor expression in bovine luteal cells in primary culture. *Journal of Biological Chemistry*. 265(1):5-8. Online ISSN 1083-351X.

STOCCO DM. 1997. A StAR search: implications in controlling steroidogenesis. *Biology of Reproduction*. 56(2):328-336. <https://doi.org/10.1095/biolreprod56.2.328>

STOCCO DM. 2001. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annual Review of Physiology*. 63(1):193-213. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.63.1.193>

STOCCO DM, Ascoli M. 1993. The use of genetic manipulation of MA-10 Leydig tumor cells to demonstrate the role of mitochondrial proteins in the acute regulation of steroidogenesis. *Endocrinology*. 132(3):959-967. <https://doi.org/10.1210/en.132.3.959>

STOCCO C, Telleria C, Gibori G. 2007. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine Reviews*. 28(1):117-149. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0022>

SUHARA T, Fukuo K, Sugimoto T, Morimoto S, Nakahashi T, Hata S, Shimizu M, Ogihara T. 1998. Hydrogen peroxide induces up-regulation of Fas in human endothelial cell. *Journal of Immunology*. 160(8):4042-4047. Print ISSN 0022-1767; Online ISSN 1550-6606.

SZCZEPAŃSKA, M., Koźlik, J., Skrzypczak, J., & Mikołajczyk, M. 2003. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertility and Sterility*. 79(6):1288-1293. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00266-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00266-8)

- TANIGUCHI H, Yokomizo Y, Okuda K. 2002. Fas-Fas ligand system mediates luteal cell death in bovine corpus luteum. *Biology of Reproduction*. 66(3):754-759. <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.3.754>
- THORNEBERRY NA, Lazebnik Y. 1998. Caspases: enemies within. *Science*. 281(5381):1312-1316. DOI:10.1126/science.281.5381.1312
- TILLY JL. 1996. Apoptosis and ovarian function. *Reviews of Reproduction*. 1(3):162-172. Online ISSN: 1741-7899; Print ISSN: 1470-1626.
- VANDENABEELE P, Galluzzi L, Berghe TV, Kroemer G. 2010. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 11(10):700-714. <https://doi.org/10.1038/nrm2970>
- VANLANGENAKKER N, Berghe TV, Vandenabeele P. 2012. Many stimuli pull the necrotic trigger, an overview. *Cell Death and Differentiation*. 19(1):75-86. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.164>
- VAN LANGENDONCKT A, Casanas-Roux F, Donnez J. 2002. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility*. 77(5):861-870. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02959-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02959-X)
- WILTBANK MC, Shiao TF, Bergfelt DR, Ginther OJ. 1995. Prostaglandin F2 α receptors in the early bovine corpus luteum. *Biology of Reproduction*. 52(1): 74-78. <https://doi.org/10.1095/biolreprod52.1.74>
- WILTBANK MC, Gümen A, Sartori R. 2002. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology*. 57(1):21-52. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(01\)00656-2](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(01)00656-2)
- WILTBANK MC, Souza AH, Carvalho PD, Cunha AP. 2014. Physiological and practical effects of progesterone on reproduction in dairy cattle. *New Science-New Practices International Cow Fertility Conference*. Westport, Ireland. Pp.70-81. <https://doi.org/10.1017/S1751731114000585>
- YOUNG IS, Woodside JV. 2001. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*. 54(3):176-186. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.54.3.176>
- YOUNG JM, McNeilly AS. 2010. Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction*. 140(4):489-504. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0094>
- ZHENG J, Redmer DA, Reynolds LP. 1993. Vascular development and heparin-binding growth factors in the bovine corpus luteum at several stages of the estrous cycle. *Biology of Reproduction*. 49(6):1177-1189. <https://doi.org/10.1095/biolreprod49.6.1177>
- ZERANI M, Catone G, Betti G, Parillo F. 2013. Immunopresence and functional activity of prostaglandin-endoperoxidase synthases and nitric oxide synthase in bovine corpora lutea during diestrus. *Folia Morphological*. 72(1): 36-40. DOI: 10.5603/FM.2013.0006
- ZHANG DW, Shao J, Lin J, Zhang N, Lu BJ, Lin SC, Dong MQ, Han J. 2009. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis. *Science*. DOI: 10.1126/science.1172308.