

# REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DEL CICLO ESTRAL EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

Méd. Vet. Roberto Rosell Pardo\*. 2004. [www.veterinaria.org](http://www.veterinaria.org) , Revista Electrónica de Veterinaria REDVET , 5(7).

\*Profesor Asistente, Espec. en Reproducción Animal, Universidad de Granma, Cuba.

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Cría](#)

## RESUMEN

Los procesos reproductivos están dirigidos y controlados por el sistema nervioso y endocrino mediante tres procesos uno rector, receptor y de reacción celular en todas las partes implicadas en el organismo y para lograr buenos resultados productivos hay que tener un adecuado dominio del ciclo estral en los animales domésticos, el cuál consideramos el punto de partida para el éxito de la producción pecuaria. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo actualizar el conocimiento de los profesionales y extensionista en la regulación neuroendocrina del ciclo estral en los procesos reproductivos de los animales domésticos. Estos conocimientos permiten el dominio y control de la regulación neuroendocrina, para un mayor aprovechamiento del potencial reproductivo, genético y productivo de los animales domésticos y la correcta aplicación de tecnologías reproductivas.

## 1. INTRODUCCIÓN

En el proceso reproductivo, la etapa reproductiva es la más importante económicamente, se inicia con la pubertad y los ciclos estrales y durante esta, se producen los celos o calores, donde la hembra es cubierta por el macho de la especie o se práctica la inseminación artificial para lograr la gestación y el parto con el nacimiento de las crías y la producción específica según la especie leche, carne, lana, pieles, huevos, etc.

La etapa reproductiva comienza con la activación de las funciones de diferentes glándulas endocrinas y sus hormonas que participan en conjunto con el sistema nervioso y este como rector y controlador de todas las actividades neuroendocrinas en diversos eventos reproductivas en todo el ciclo reproductivo de los animales domésticos. Por lo que el objetivo de esta revisión bibliográfica es actualizar el conocimiento de los profesionales y extensionista en la regulación neuroendocrina del ciclo estral en los procesos reproductivos de los animales domésticos.

## 2. REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DEL CICLO ESTRAL

En el ciclo estral suceden cambios morfológicos, histológicos y hormonales en los órganos reproductores cuyo fin es preparar las condiciones para los eventos reproductivos más importantes: ovulación, fecundación, nidación y desarrollo de la gestación. Estos fenómenos están regulados por un estricto control neuroendocrino, representado por el sistema hipotálamico-hipófisis -ovárico, representando una unidad integrada que conjuntamente con la corteza cerebral, los receptores internos y externos dirigen las funciones sexuales.

Hace cincuenta años se pensaba que la homeostasis hormonal era mantenida por un mecanismo puramente endocrino con el que se explicaba el comportamiento del ciclo estral.

HOY en día se sabe que el sistema de control que regula los procesos endocrinos esta constituido par un mecanismo hormonal y un sistema regulador nervioso, los que funcionan en estrecha relación.

Estos dos sistemas reguladores aparentemente son muy distintos, ya que el endocrino la información se transmite par la sangre (recuérdese la definición de hormona) y en el vegetativo mediante impulsos nerviosos, que permiten respuestas más rápidas. Sin embargo, las diferencias no son siempre tan claras porque las terminaciones nerviosas liberan transmisores químicos, colinérgicos y adrenérgicos (acetilcolina y noradrenalina), los que, en ocasiones, circulan por la vía hemática y pueden ser considerados, por tanto, como hormonas.

Ambos sistemas, vegetativo y endocrino, tienen un centro integrador común, en el que se funden sus actividades, el hipotálamo, que, además, de realizar sus funciones nerviosas es el lugar de síntesis de varias hormonas polipeptídicas. De aquí que el sistema nervioso vegetativo y las diversas glándulas endocrinas representen, en el mas amplio sentido de la palabra, según Rasmussen, un solo sistema neuroendocrino que ha evolucionado para integrar y coordinar las actividades metabólicas del organismo.

Para estudiar y comprender el sistema neuroendocrino hay que tener en cuenta algunos conceptos básicos.

### **Feedback.**

El concepto general más importante es el de control par retroacción feedback), especialmente el de retroacción negativa, aunque la positiva puede importante en determinado casos

### **Pulso.**

Un pulso puede ser definido como un episodio de liberación hormonal, corto pero intenso. Los dos principales parámetros que definen las características de la liberación pulsátil son: la frecuencia de ocurrencia y la amplitud de los pulsos. Tasa basal. Al parecer existe una tasa basal de secreción de todas las hormonas, y cuando las circunstancias lo requieren, las tasas de secreción aumentan notablemente.

Los órganos diana pueden funcionar a un nivel mínimo aún en ausencia de la hormona. De ese modo la naturaleza ha prevenido un nivel basal de función que puede ser suficiente para mantener vida en su ausencia, por ejemplo, todos los tejidos son capaces de usar carbohidratos a un nivel mínimo incluso en la ausencia de insulina.

#### **Vida media.**

La vida media que disfruta una determinada hormona en el plasma puede variar entre unos minutos y varios días. También la respuesta fisiológica apreciable de un tejido particular puede ser inmediata o presentarse después de varias horas, así como una misma hormona puede suscitar una respuesta inmediata en un tejido y una respuesta tardía en otro.

#### **Receptores.**

Todas las células están expuestas a las hormonas, pero solo algunas de ellas pueden responder por poseer un sistema receptor altamente específico, por lo que son llamadas células diana. Estos receptores en el caso de las hormonas peptídicas, que tienen moléculas grandes y por ello no pueden pasar a través de las membranas plasmáticas, se encuentran situados en la superficie de las células. Las hormonas esteroideas y tiroideas, que por tener moléculas pequeñas pueden atravesar dicha membrana celular, tienen los receptores en el citoplasma para las hormonas esteroideas y en la cromatina nuclear para las tiroideas.

#### **Sistemas de control endocrino.**

Existen distintos tipos de sistemas de control endocrino. El más simple parece ser un sistema en el que la hormona liberada de la glándula endocrina actúa sobre la célula sensible, la que libera una sustancia que mediante retroacción negativa disminuye la tasa de liberación de la hormona. Un rasgo básico de este tipo de sistema es la falta de control hipotalámico o hipofisario directo.

En un sistema más complejo la actividad de la glándula endocrina está bajo el control del hipotálamo, mediante la ordenación jerárquica, hipotálamo-glándula endocrina-célula efectora. La señal aferente inicial del hipotálamo puede ser nerviosa u hormonal (factor de liberación), esta señal va dirigida a la glándula endocrina, la que segrega la hormona que va a actuar sobre las células eferentes. Estas provocan un cambio en un componente plasmático, el que regula la actividad hipotalámica. La característica que diferencia este tipo de sistema es que el control por retroacción no se ejerce de manera directa sobre la glándula, sino sobre la función hipotalámica, que a su vez controla la función glandular.

En el máximo orden de complejidad de estos sistemas, la actividad del órgano efector endocrino final se regula por la hipófisis anterior, cuya actividad es controlada por el hipotálamo. Su ordenación jerárquica es: hipotálamo-hipófisis anterior-glándula endocrina-célula efectora. En este caso el hipotálamo envía una señal, factor de liberación al lóbulo anterior de la hipófisis, este libera una hormona que actúa sobre la glándula endocrina, la que elabora las hormonas finales que inciden sobre las células efectoras y van a ejercer el control retroactivo del hipotálamo.

Este complejo sistema está caracterizado por dos rasgos importantes, el primero, que el efector del mecanismo de retroacción es el producto endocrino final, y no alguna sustancia que resulta de su acción sobre las células sensibles. y el segundo, que es el hipotálamo el asiento del control por retroacción.

A pesar de la complejidad de este sistema, la actividad cíclica de las gónadas femeninas y la función uterina requieren una complicación mayor para su regulación y es por ello que las hormonas finales estradiol y progesterona mediante actividades de retroacción negativa y positiva, coordinan la secreción cíclica de los factores hipotalámicos e hipofisarios.

Los sistemas descritos son cerrados, no obstante su equilibrio final puede ser modificado por la acción del medio exterior sobre sus componentes hipotálamo, hipófisis, glándula endocrina y células efectoras.

#### **Hipotálamo.**

El hipotálamo representa un porcentaje pequeñísimo de la masa encefálica y constituye el centro de la actividad sexual que analiza y regula todos los estímulos de los receptores externos e internos de los órganos de los sentidos, según su intensidad y variabilidad.

Entre el hipotálamo y la adenohipófisis existe una conexión vascular particular denominada sistema porta hipotálamo-hipofisaria, la cuál permite que las sustancias liberadas por el hipotálamo alcancen directamente la hipófisis sin pasar a la circulación periférica, también permite el flujo retrógrado de sustancias adenohipofisarias, estableciendo así una retroalimentación de ondas corta hacia el hipotálamo.

Los primeros en sugerir la intervención del hipotálamo en el control de la función de la glándula hipófisis fueron Green y Harris (1949). Las células nerviosas que se encuentran en el hipotálamo son idénticas a las del cerebro y tienen la misma capacidad para recibir y transmitir un impulso nervioso, pero se diferencian de las células nerviosas en que no inervan a ninguna célula y en que terminan en fondos de sacos de los vasos sanguíneos de la neurohipófisis; además, algunas neuronas hipotalámicas contienen gránulos de origen secretorio,

de aquí la denominación de neurosecretoras que se le da a estas células y el de neurosecreción para el producto que ellas contienen Derivaux (1976).

El hipotálamo produce sustancias polipeptídicas que estimulan o inhiben la liberación de las seis hormonas adenohipofisarias, los factores de liberación o releasing hormon (RH). Estas son transferidas a la hipófisis anterior mediante la vía del sistema portadiencefálico, lo que permite que con una pequeña cantidad de RH se pueda elevar su nivel en la hipófisis, mientras que su nivel sistémico es bajo Mc Donald (1991).

#### **Factores de liberación.**

Hoy día se sabe que los factores liberadores comprenden una familia de polipéptidos de bajo peso molecular. El primero en ser descubierto fue el factor de liberación de corticotropina (CRF), en 1955 y cinco años más tarde el releasing hormon (que mas interés tiene para nosotros) de la hormona luteinizante (LH), denominado LHRH o LRH, es un decapeptido que se considera actúa como liberador de la LH y de la FSH, par lo cual en la actualidad se le conoce coma gonadotropin releasing hormon (GnRH).

Algunas de estas sustancias hipotalámicas actúan no como liberadoras sino como inhibidoras, y lo hacen inhibiendo la liberación de su hormona correspondiente, la más conocida es el factor de inhibición de la prolactina de los mamíferos (PIF).

Es interesante señalar que los extractos hipotalámicos portadores de estos factores liberadores, también, contienen cantidades apreciables de hormonas fisiológicamente similares, y tal vez idénticas a las propias hormonas hipofisarias. Se ha demostrado la presencia de LH, FSH, TSH Y ACTH en extractos de intensa actividad liberadora. No se sabe cuál puede ser el significado fisiológico de esta coexistencia de factores liberadores y hormonas en el hipotálamo y en la eminencia mediana.

Después de la administración de un factor de liberación hay respuesta hipofisaria en cuestión de minutos y su vida media en la circulación también es corta, igualmente de algunos minutos. Parece que son químicamente idénticos en diferentes especies animales, esta falta de especificidad simplifica su aplicación en los animales.

Para tener una idea de la potencia de estas sustancias se puede decir que se necesitan mas de 3 Kg de hipotálamo de cerdas para producir 1 mg. de GnRH, pero la dosis mínima efectiva para una rata puede ser tan baja como 5 pg Nalbandov (1969).

Un aspecto interesante de la fisiología de las RH es el descubrimiento de que el nivel de GnRH en la leche de las vacas, las mujeres y/o las ratas excede al nivel en el suero, lo cual implica su concentración en la glándula mamaria o un sitio extrahipotalámico de producción de GnRH. La GnRH en leche puede afectar las donadas de neonatos y otros Baram, (1977).

#### **GONADOTROPIN RELEASING HORMON (GnRH).**

La GnRH es un decapeptido de peso molecular 1 182 Dalton, compuesto de los aminoácidos: PYRO-GLV-HIS-TRP-SER-GLY-LEU-ARG-PRO-GLY-NH. Esta composición es idéntica en todos los mamíferos, incluido el hombre.

El principal órgano efector de esta hormona es la adenohipófisis, en la que causa la liberación de las principales hormonas gonadotrópicas, la luteinizante (LH) y la foliculo estimulante (FSH).

La GnRH estimula una rápida secreción de LH y secundariamente su biosíntesis en orden de restaurar su existencia, por consiguiente, es la moduladora esencial de la secreción de LH, y tanto los factores internos (feedback gonadal) o externos (fotoperíodo, feromonas, etc.) ejercen su principal acción a través de la modulación de la secreción de GnRH por el hipotálamo.

Por contraste la GnRH parece ser indispensable para el mantenimiento de un nivel suficiente de síntesis de FSH, la que es modulada por diferentes factores gonadales Combarnous, (1993).

La secreción de GnRH es un fenómeno biológico caracterizado par su naturaleza pulsátil. Cada a pulso de GnRH es el producto de la adición de pequeñas cantidades de la hormona liberada por diversas neuronas secretoras de GnRH. La naturaleza pulsátil de su secreción es el resultado de un ritmo interno de 15 a 30 min. (Dado por un marcapasos) y de la sincronización entre las neuronas secretoras.

La GnRH in vitro estimula la secreción por células de la hipófisis de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH, pero como estas dos hormonas no son secretadas in vivo sincrónicamente, esta claro que existe una regulación independiente para cada una de ellas. Muchas observaciones soportan la existencia de una hormona liberadora de FSH (FSHRH), diferente de la GnRH Nalbandov (1969).

En 1971 se logro la síntesis de la GnRH, dos gonadorelinas originales tienen en los EE.UU. las marcas comerciales Cystorelin y Factrel Algunas modificaciones en la estructura química de la molécula original de GnRH dan lugar a potentes análogos. Su potencia varia con la secuencia de sus aminoácidos, la sustitución de las posiciones que estos ocupan y el aminoácido específico cuya posición es modificada. En la actualidad existen diversos análogos comerciales que se utilizan satisfactoriamente en la practica, entre ellos Buserelin (alemán), Fertagyl (holandés), Ferterelin (japonés) y Deslorelin (australiano). Ferterelin es de 4-10 veces más potente que Gonadorelin, y Buserelin y Deslorelin son 50 veces mas potentes.

Dosis de 100 g de GnRH sintética producen en la vaca una respuesta equivalente a la descarga de LH que precede a la ovulación. Mientras que la LH liberada aumenta de forma lineal hasta una dosis de 1500 g de GnRH, la descarga de FSH es creciente hasta 500 g de GnRH, dosis a la cual se obtiene la respuesta máxima.

La aplicación intramuscular de 200 g de GnRH sintética provoca en 15 min. la liberación de FSH y de LH, con la producción de un pico a los 120 min. El regreso a los niveles basales se origina entre 300 y 360 min. (Shams, y. Hofert, 1976) y Rotten,(1993). La aplicación por vía intravenosa obtiene una respuesta mas rápida, pero la cantidad de gonadotropina liberada alcanza niveles similares.

### **Neuromediadores en el hipotálamo.**

Neuromediador. Es un término general que se aplica a todas las sustancias sintetizadas, almacenadas y secretadas por neuronas como respuesta a mensajes neurales. De acuerdo con su modo de acción los neuromediadores son llamados neurotransmisores, neurohormonas o neuromoduladores. Un mismo neuromediador puede desempeñar cada una de estas tres funciones.

Las neurohormonas son liberadas en una unión neurohemática y actúan lejos del sitio en que fueron liberadas (GnRH, TRH, DA). Los neurotransmisores clásicos actúan en un espacio limitado de alrededor de 50 nm. Las moléculas neurotransmisoras liberadas en exceso son recapturadas en microsegundos por proteínas específicas (catecolaminas) o destruidas por degradación enzimática (acetilcolina).

Los neuromoduladores como indica su nombre, modulan la actividad o la sensibilidad de las neuronas a un neurotransmisor.

Es muy frecuente que dos o mas neuromediadores se localicen en la misma neurona, lo que constituye mas una regla que una excepción. Como ejemplo se pueden citar, GnRH y neurotensín; angiotensín y vasopresina; GABA y dopamina Dubois, (1993).

En el hipotálamo se sintetizan y liberan los factores de liberación hormonal (GnRH), los cuales controlan la liberación de las gonadotropinas hipofisarias, la hormona luteinizante (LH) y la foliculo estimulante (FSH). En los últimos años las investigaciones realizadas al respecto, demostraron que el control de la secreción de los GnRH es ejercido por la acción de los esteroides ováricos y modulados por los neurotransmisores de los sistemas adrenérgicos, aminérgicos y los opióideos y peptídicos

Existen tres tipos de **Feed Back** sobre la secreción de los factores de liberación hormonal:

#### **Feed Back negativo corto:**

Se caracteriza porque en él ocurre una disminución inmediata de la concentración de la hormona luteinizante (**LH**), hecho que es característico de la fase folicular tardía. Las investigaciones realizadas demuestran que el efecto inicial de los esteroides ováricos es eliminar la capacidad de respuesta de la hipófisis a la acción de los **GnRH**, pues la secreción de estos por el hipotálamo es continua en esta fase (Clarke y Cumming, 1985).

#### **Feed Back positivo:**

Este período es continuación del anterior y durante él ocurre un aumento significativo de la concentración de la **LH** liberándose en pocas horas cerca del 90% de la reservas hipofisarias. El efecto producido es el resultado de la acción combinada de altos niveles de estrógenos y bajos de progesterona (de origen ovárico) sobre el hipotálamo y de éste (mediante los factores de liberación hormonal) sobre la hipófisis constituyendo el evento endocrino que caracteriza el período preovulatorio.

#### **Feed Back negativo largo:**

Es característico de la fase luteal del ciclo estral y de algunos estados de anestros. En estos casos la combinación de acción de bajos niveles de estrógenos y los elevados de progesterona ejercen su efecto inhibitorio sobre la secreción de gonadotropinas, en consecuencia por una parte, los estrógenos reducen la amplitud de los pulsos de **LH** y por la otra, la progesterona disminuye su frecuencia. Este hecho depende de la sensibilidad que tenga el hipotálamo de responder a la acción de los esteroides ováricos. Existen razas bovinas que requieren dosis más elevadas de esteroides para manifestar esta acción (Clarke, 1987). Este fenómeno ha sido la base del desarrollo de las técnicas originales de sincronización del celo mediante el control de la dinámica del desarrollo folicular y la luteólisis (MacMillan y Burke, 1996).

La acción neuromoduladora de los neurotransmisores de naturaleza adrenérgica y aminérgica, así como de los opióideos peptídicos es transitoria, estas sustancias ejercen una acción inhibitoria sobre la secreción de la **LH**. Estos compuestos se incrementan durante las situaciones estresantes de la alimentación, el confinamiento, el amamantamiento y las infecciones bacterianas. De esta forma se unen al Feed Back negativo que ejercen los esteroides sobre la secreción de los factores de liberación hormonal hipotálamicos (Gregs et al., 1986; CONNOR et al., 1990; Cossio, 1994).

### **Hipófisis.**

La hipófisis produce dos hormonas gonadotrópicas que tienen un efecto directo sobre la reproducción. La hormona foliculoestimulante (**FSH**) y la luteinizante (**LH**), las cuales, influyen directamente sobre las gónadas y producen de manera secuencial el crecimiento folicular, la maduración de los ovocitos, la secreción de estrógenos, la ovulación, el desarrollo del cuerpo lúteo y la secreción de la progesterona. La **FSH** es la promotora del

crecimiento y desarrollo folicular y la **LH** es por su acción la que junto con la **FSH** contribuye a la maduración del folículo y además es productora de la ovulación.

En la hipófisis existen otras hormonas que tienen un efecto indirecto sobre la reproducción:

- ◆ La hormona del crecimiento (**GH**)
- ◆ La hormona tirotrópica (**TSH**)
- ◆ La hormona estimulante de la corteza adrenal (**ACTH**)
- ◆ La hormona prolactina (**PRL**)
- ◆ La hormona la oxitócica (**OT**)

La secreción y el control de la secreción de las gonadotropinas **FSH** y **LH** está bajo la modulación de los esteroides ováricos

### **Hipófisis anterior y su neuroregulación.**

La hipófisis anterior o adenohipófisis con frecuencia ha sido llamada la glándula maestra por el lugar que ocupa en la jerarquía endocrina, ya que regula la actividad de distintos órganos endocrinos, mediante las hormonas trópicas específicas que elabora para cada uno de ellos.

Aunque a la hipófisis anterior le corresponde un lugar predominante entre las glándulas endocrinas, descubrimientos de mediados del siglo indican que la actividad de esta a su vez está regulada por el hipotálamo. Esta porción del cerebro, como se dijo antes, produce y secreta (bajo estímulos apropiados) factores de naturaleza polipeptídica que son transferidos a través de la circulación portal hipofisaria a la hipófisis anterior, en este caso una glándula subsidiaria, donde estimulan la secreción de las hormonas hipofisarias.

Estas hormonas se forman en las células específicas de la adenohipófisis y permanecen almacenadas en su protoplasma hasta que de algún modo los polipéptidos hipotalámicos, mediante una acción rápida; permeabilizan la membrana celular y hacen que salgan al exterior].

### **Gonadotropinas hipofisarias.**

La LH y la FSH son las principales gonadotropinas de la pituitaria en la vaca. La prolactina tiene un papel gonadotrópico en algunas especies, pero esto no ha sido aclarado en la vaca.

Antiguamente se creía que los centros hipotalámicos enviaban terminaciones secretoras al lóbulo anterior, y que estas terminaciones estimulaban la secreción hormonal. Esta idea parecía sustentada por el hecho de que la sección del tallo hipofisario interrumpía, tanto el celo como la secreción láctea de los animales de experimentación. Descubriendo que esas ordenes secretoras partían efectivamente de los centros indicados, pero no seguirán una vía nerviosa, sino una vía hormonal.

La regulación de la secreción de gonadotropinas se cree que esta en los tubérculos mamilares y en el tuber cinereum, pero estos centros no emiten cilindro-ejes que terminen en la adenohipófisis, sino que segregan sustancias que estimulan la secreción en el lóbulo anterior. Estas sustancias, como se ha visto, alcanzan el lóbulo por el sistema portadiencefálico que acarrea sangre desde la base del tercer ventrículo a la hipófisis, con lo que la neurosecreción de estos núcleos grises tienen ocasión de alcanzar al lóbulo anterior y excitar allí la secreción de sus células Botella, (1966).

**FSH.** La hormona folículo estimulante (FSH) es una glicoproteína sintetizada por las células basófilas de la hipófisis anterior y su vida media en la sangre de los bovinos es aproximadamente de 5 h.

Un pico de FSH en el plasma coincide con la descarga Preovulatoria de LH al inicio del celo, con uno más discreto aproximadamente 24 horas más tarde. A lo largo del ciclo estral se producen picos adicionales al parecer relacionados con las ondas de crecimiento folicular. En la vaca se ha descrito secreción pulsátil de esta hormona. Recientes reportes sugieren que la FSH puede tener un papel luteotrópico Walters, (1984).

La insulina aumenta el efecto estimulante de la FSH sobre las células de la granulosa, este hecho, aunque aun no se ha comprendido, tiene una gran significación práctica, ya que las vacas altas productoras (generalmente de baja fertilidad) tienen al principio del puerperio muy bajos niveles de insulina Britt, (1988).

**LH.** La hormona luteinizante (LH) considerada como responsable de la maduración y la ovulación del folículo de De Graaf y de la formación y el mantenimiento del cuerpo lúteo, es también una glicoproteína, sintetizada por las células basófilas de la hipófisis a semejanza de la FSH, pero a diferencia de aquella su actividad biológica está representada por la fracción proteica y su vida media en sangre es solo de alrededor de 35 min.

Las concentraciones de LH son relativamente bajas durante la fase luteal del ciclo, pero una descarga de esta en forma de un gran pico preovulatorio se produce de 24-30 h antes de la ovulación, esta coincide aproximadamente con el comienzo del celo.

En algunas especies hay evidencia clara de que la LH es liberada en episodios o pulsos a lo largo del ciclo estral y en muchas está bien establecido que es necesaria la presencia de LH para mantener la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo.

### **Hipófisis posterior y su neuroregulación.**

El lóbulo posterior o neurohipófisis no es un órgano inductor, sus hormonas se originan en los núcleos supraóptico y paraventricular y emigran hasta dicho lóbulo a lo largo de los tractos nerviosos que conectan el hipotálamo con la glándula. Cuando se bloquean estos tractos hay un acumulo de gránulos de secreción en la parte

hipotalámica de la zona bloqueada, al tiempo que desaparecen gradualmente de la parte hipofisaria al irse vaciando el lóbulo neural de las hormonas almacenadas.

Estas hormonas son polipéptidos, la más importante para la reproducción es la oxitocina, la que produce contracción de la musculatura lisa, principalmente del útero, pero también de la vejiga, el intestino, el uréter, la vesícula biliar y la mama.

La oxitocina reduce de manera considerable la duración del parto en la cerda y su empleo está indicado particularmente en casos de inercia uterina, tanto en esta especie como en los carnívoros.

La otra hormona es la vasopresina que tiene menos importancia directa sobre la reproducción. Su principal función es la regulación del equilibrio acuoso en los animales, también recibe el nombre de hormona antidiurética. Aunque ambas hormonas se almacenan en el lóbulo posterior de la hipófisis, los mecanismos que gobiernan su descarga parecen ser diferentes.

La neuroregulación de la secreción de oxitocina se verifica a partir de tres centros reflexógenos principales: el cuello uterino, la vagina y el pezón. Este reflejo se provoca de un modo cruzado, tanto por la excitación del pezón, como por la excitación del cuello uterino y probablemente también de la vagina. Este reflejo muy rápido hace que una excitación de origen nervioso partida de estos puntos periféricos, vaya seguida de la descarga de oxitocina que tiene tres misiones en este aspecto:

1. Contraer el útero en el momento del parto.
2. Ayudar a la eyección Láctea y el vaciamiento de la ubre.
3. Ayudar al ascenso espermático

Durante el parto la dilatación del cuello uterino y de la vagina provoca una descarga refleja de oxitocina, que produce la mayor progresión del parto.

En el momento de la succión el ternero provoca la secreción e igual sucede con el ordeño, al estimular el pezón, por acción refleja de la hormona. Cuando se trata del recién nacido, además, aumentan las contracciones uterinas y los entuertos puerperales.

Se supone que el coito, la inseminación artificial e inclusive las manipulaciones de la vulva, dan origen a impulsos nerviosos que alcanzan el lóbulo posterior de la hipófisis a graves del hipotálamo y activan la descarga de la oxitocina, esta causa entonces las contracciones uterinas y del oviducto, que son las responsables del rápido ascenso de los espermatozoides desde el sitio en que fueron depositados hasta el oviducto. No existe relación entre los 2 ½ min. que demora el ascenso en la vaca y la velocidad de traslación de los espermatozoides con sus movimientos propios.

## 2.1. REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La función ovárica está regulada por el clásico Sistema Endocrino. Este sistema involucra diversas glándulas endocrinas que secretan sus hormonas a la circulación sanguínea o linfática, a través de las cuales las hormonas son transportadas hasta sus órganos diana.

Entiéndase por Hormona una sustancia química producida en una glándula o tejido corporal que estimula una reacción específica en tejidos sensibles a la misma. Las hormonas constituyen un sistema regulador que envía información por medio de mensajeros químicos. A su vez el Sistema Hormonal está regulado por bucles de retroalimentación e impulsos del sistema nervioso y otros órganos (Intervet, 1995).

### **Funciones endocrinas del ovario.**

La actividad endocrina ovárica está representada principalmente por la producción de tres hormonas: dos esteroides (estrógenos y progesterona) y una proteica (relaxina); produce otros esteroides, andrógenos y corticoesteroides, al parecer envueltos en el control del desarrollo de los folículos y en el funcionamiento del cuerpo lúteo. Recientemente se ha descrito, además, la producción de oxitocina y de inhibida por el ovario.

### **Estrógenos.**

Los estrógenos como su nombre lo indica, son sustancias capaces de producir manifestaciones de estro o celo en los animales. La hormona estrógena desarrolla los caracteres sexuales secundarios en las hembras, por lo que es la hormona feminizante.

Las principales modificaciones morfológicas producidas por los estrógenos en los órganos genitales son: edema, hiperemia y crecimiento celular (epitelial y muscular). Los estrógenos estimulan la contractibilidad uterina y aumenta así la frecuencia y la amplitud de sus contracciones. Acción semejante tienen sobre el oviducto.

El cuello uterino bajo la acción de los estrógenos segrega abundante moco y este se hace más fluido y más fácilmente cristalizable (fenómeno de arborización) en el curso de su desecación.

Estas hormonas promueven la actividad fagocitaria del útero, estimulan el crecimiento del epitelio vaginal y provocan su queratinización. La descamación de células superficiales aumenta. En el frotis vaginal los índices cariopignótico y acidófilo se elevan.

Los estrógenos son galactogogos en hembras que no producen leche galactoinhibidores en las que la producen. En la vaca, en la cerda y en la perra son hipocalcémico, atribuyéndoseles las frecuentes fracturas en vacas ninfómanas o sometidas a tratamientos con estrógenos, y en las aves por el contrario tienen acción hipercalcémica.

La fuente principal de los estrógenos en la hembra no gestante es el folículo, pero en la gestante la cantidad mayor de esta hormona se produce en la placenta. También es producida en el testículo y en ambos sexos en cantidades muy pequeñas en las adrenales.

Las altas concentraciones de estradiol están relacionadas con la máxima presentación del celo y con el comportamiento del toro. En las ovejas y posteriormente en las vacas, se ha podido demostrar que la secreción de estradiol esta estrechamente acompañada de la Liberación de un pulso de LH.

### **Progesterona.**

La progesterona siempre es producida por el cuerpo lúteo al principio de la preñez y es esencial para el mantenimiento de la gestación. También se produce en la placenta de algunos animales, pero en determinadas especies (yegua Y oveja) al final de la gestación dicha producción alcanza gran importancia, al sustituir a la producida por el cuerpo lúteo. También se encuentra progesterona, en pequeñas cantidades, en la corteza adrenal y en el testículo, probablemente por ser intermediaria de los corticoides adrenales y de la testosterona. En los carnívoros la placenta no secreta progesterona, excepto en la gata al final de la gestación (Martal y Cerdard 1993).

La progesterona hormona de la preñez es un factor de primera necesidad para el mantenimiento de la gestación. Después de producida la fecundación, esta hormona inhibe la actividad contráctil del útero y estimula el desarrollo de sus glándulas. También provoca la mucificación del epitelio vaginal y ejerce acción hiperplásica sobre los acinis glandulares de la mama.

Tanto las células luteales grandes como las pequeñas del cuerpo lúteo secretan progesterona, pero las pequeñas responden a la LH in vitro, produciéndose seis veces más progesterona que las grandes Nisweender et al, (1994).

Esta hormona ejerce un efecto feedback negativo sobre la liberación de LH, aparentemente por reducir la frecuencia de los pulsos de LH. La progesterona también es secretada en forma pulsátil, los pulsos coinciden durante la fase luteal con los de FSH, más bien que con los de LH. De este modo la evidencia de que la LH es la mayor hormona luteotrópica.

El cuerpo lúteo de la oveja alcanza el máximo de secreción de progesterona alrededor del día 7 del ciclo, y sobre el 15, un día antes de manifestarse el celo esta declina abruptamente. Esto es el disparador de la secuencia de cambios hormonales que produce el nuevo estro y la ovulación. Si el cuerpo lúteo regresa prematuramente el animal vuelve al celo antes de lo esperado; si la vida del cuerpo lúteo se prolonga el estro es pospuesto. Por tanto, el cuerpo lúteo es, el reloj que controla la duración del ciclo estral (Leymarie y Martal, 1993).

El mecanismo de secreción de la progesterona no es conocido. No ha sido aclarado si ocurre por difusión pasiva del esteroide a través de la membrana plasmática o por transferencia después de unirse una molécula de proteína o de lípido HARRISON, et al, (1972). Gran parte de la progesterona circulante es probable que se encuentre conjugada en forma de ácido glucurónico.

Al igual que otros esteroides, esta hormona no se almacena en el organismo, siendo excretada después de sufrir un proceso de reducción, en el que desempeña un papel importante el hígado. En casi todas las especies animales el principal producto de excreción de la progesterona es el pregnandiol, el que aparece en la orina en estado de glucurónico. Como esta hormona desaparece rápidamente de la circulación general, es necesario que su destrucción sea compensada por una producción constante. La cantidad de hormona secretada por una vaca durante la gestación puede ser de 100-300 mg diarios.

## **2.1.1. CONTROL DE LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS**

El Sistema Endocrino anatómicamente está formado por el Hipotálamo, la Hipófisis, los ovarios y el útero. En el Hipotálamo encontramos un grupo de neuronas especializadas, denominadas decapeptidérgicas, que son las encargadas de producir y secretar la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) la cual controla la función hipofisiaria.

La GnRH es secretada en forma de pulsos discretos que vía Sistema Porta-Hipofisiario alcanza la Adenohipófisis. A su vez estos pulsos determinan la secreción típica de los pulsos de gonadotropinas (LH/FSH) (Rivera, 1993).

Al Hipotálamo y la Hipófisis también se unen otros sistemas de neuronas (catecolaminérgicas y opioidérgicas) que permiten integrar al sistema la información del medio externo (luz, temperatura, olores, interacciones sociales) y del medio interno (concentración de esteroides) y a su vez regular las funciones de las neuronas decapeptidérgicas.

Las gonadotropinas estimulan el crecimiento de los folículos antrales y consecuentemente incrementan la producción de esteroides ováricos. Dicho incremento afecta la secreción de LH/FSH a través de un mecanismo de retroacción negativa (Clarke, 1988). Las gonadotropinas son liberadas en forma de pulsos. Estos pulsos estimulan la producción de andrógenos tecaes que son convertidos en estrógenos (E2) en las células de la granulosa. Los E2 estimulan la secreción de pulsos de LH de alta frecuencia pero de baja amplitud (Karsch, 1987).

Las células de la granulosa y las células de la teca, presentes en el folículo, son las encargadas de la biosíntesis esteroidea. Para una biosíntesis esteroidea óptima se requiere una interacción funcional entre ambos tipos de células y otras dos variables claves: la cantidad de Androstendiona o Testosterona que sintetizan las células de la

teca interna, inducido por la LH y los niveles de actividad aromatasa en las células de la granulosa, inducidos por la FSH (McNatty et al., 1984b).

Producto del efecto de las gonadotropinas sobre el ovario, se logra que uno o varios folículos ovulen (animales monovulares o animales poliovulares) y producto de esto se forme el Cuerpo Lúteo (CL). El CL está formado por las células luteales que son las encargadas de la producción de progesterona en la fase luteal. Este esteroide inhibe la liberación de LH, la cual es secretada en pulsos característicos de baja frecuencia y gran amplitud durante la fase luteal. Cuando se produce luteolisis la concentración de P4 en sangre disminuye y por consiguiente aumenta la frecuencia de los pulsos de LH.

### 2.1.2. REGULACIÓN ENDOCRINA DE LAS FASES DEL CICLO ESTRAL

En la vaca el ciclo estral común es de 21 días y el 84% de los ciclos están entre 18 y 24 días. El comportamiento del celo dura aproximadamente de 12 a 16 horas. La ovulación ocurre de 10 a 15 horas después del fin del celo (Kastelic, 1996). Para un análisis detallado del ciclo estral, Hansel y Corvey (1983) dividen el mismo en tres fases: folicular, preovulatoria y lútea.

#### Fase folicular.

Se conoce que fisiológicamente la fase folicular comienza en realidad al final del ciclo que la antecede ya que su evento más importante comienza entonces y consiste en un aumento significativo y progresivo de los niveles circulantes de FSH. Por ello esta fase comprende todos los estadios de desarrollo y maduración folicular, definiéndose así la Foliculogénesis que es un proceso aparentemente continuo e irreversible (Peters, 1969) citado por Murphy y Pescador (1996). Para el estudio de la Foliculogénesis se describirá el desarrollo folicular desde el Folículo Primordial hasta el Folículo Antral.

Alrededor de los 4.5 meses de gestación, el ovario del feto bovino ya contiene el pool completo de ovogonias para toda su vida reproductiva. Las ovogonias se encuentran dentro de los folículos primordiales, los cuales antes del parto, inician ya su crecimiento (Erickson, 1966; Marion et al., 1968).

Al momento del parto existen alrededor de medio millón de folículos en el ovario. La mayoría de esos folículos se encuentran en la etapa primordial. Los folículos primordiales están formados por un oocito detenido en la etapa de diploteno de la profase meiótica y están rodeados de una sola capa de células granulosas. Pueden ser vistos sólo a través de un microscopio. Los folículos primordiales gradual y continuamente salen de ese estado e inician un lento crecimiento hasta llegar a folículos antrales.

Son necesarios alrededor de 60 días para que un folículo primordial llegue a preovulatorio (de Graff) (Lussier et al., 1987) y alrededor de 47 días para que llegue de la etapa antral temprana (0.1 mm) a preovulatoria (13-16 mm).

El inicio del crecimiento folicular es un proceso continuo, independiente de la influencia de las gonadotropinas, incluso sin apoyo de la Hipófisis (Peters et al., 1975) por lo que el mecanismo de inicio del crecimiento folicular sigue siendo oscuro (Murphy y Pescador, 1996). Sin embargo la diferenciación celular normal y el desarrollo progresivo dependen de las Gn y de la esteroidogénesis ovárica.

Cuando un folículo primordial entra al grupo de crecimiento será conducido a uno de dos hechos posibles; la degeneración por atresia sufrida por el 99% o más, o la ovulación alcanzada por muy pocos. Es por esta razón que la población de folículos primordiales disminuye durante la vida del animal, existiendo una gran variabilidad en el número de folículos primordiales presentes en animales de la misma edad y especie (Monniaux et al., 1996).

Una vez que se inicia el crecimiento folicular, a medida que crece el oocito, rodeado ahora de una membrana (la zona pelúcida), el folículo primordial progresa hasta alcanzar la etapa preantral. Cuando la capa de células de la granulosa se transforma de aplanadas a cuboidales y la teca interna comienza su diferenciación, al folículo en desarrollo se le denomina Folículo Primario. Su crecimiento al siguiente estadio, que es el de Folículo Secundario, se completa por la proliferación de las células de la granulosa (Hirshfield, 1991). Los folículos de estos dos estadios se definen como preantrales.

Las células de la granulosa del folículo preantral tienen la capacidad de sintetizar tres tipos de esteroides en cantidades limitadas; andrógenos, Estradiol (E2) y Progesterona (P4). Sin embargo se produce una cantidad significativamente mayor de estrógenos que de andrógenos o P4 (McNatty et al., 1979a).

La producción de estrógenos se inicia a partir del colesterol, el cual es convertido en pregnenolona en las células de la teca o la granulosa por medio de la enzima responsable del desdoblamiento de la cadena lateral del colesterol (P450<sub>sc</sub>). La pregnenolona en las células de la teca es convertida en andrógenos por medio de la enzima 17-Hidroxi-lasa / 17, 20 Liaza (P450<sub>c17</sub>). Los andrógenos son convertidos en estrógenos en las células de la granulosa (Wiltbank et al., 1997). Esta conversión es conocida como Aromatización y es realizada por el Sistema de Enzimas Aromatasas.

Estas enzimas constituyen el factor que limita la producción de estrógenos ováricos. La Aromatización se induce o activa mediante la FSH (Moon et al., 1975). Los receptores específicos para esta hormona se encuentran en las células granulosas preantrales. Ante la presencia de FSH, el folículo preantral puede aromatizar cantidades limitadas de andrógenos y generar su propio microambiente estrogénico (McNatty et al., 1979b).

La producción de estrógenos en respuesta a la FSH se ve limitada por la cantidad de receptores de FSH, lo cual puede ser modificado mediante la administración exógena de la misma. Esta elevará la concentración de su propio receptor en las células granulosas tanto *in vivo* como *in vitro* (Padrón, 1990).

La FSH se combina con los estrógenos para ejercer una acción mitogénica en las células granulosas y para estimular la proliferación de éstas, instaurándose un mecanismo de *feed back* positivo (Goldenberg et al., 1972 citados por Padrón (1990); Richards y Midgley, 1976)

Los andrógenos, cuyos receptores específicos se han detectado en el citoplasma de las células granulosas, no sólo sirven como sustrato para la aromatización inducida por la FSH, sino que también son capaces de fomentar aún más la actividad aromataza (Daniel y Armstrong, 1980; Hillier y De Zwart, 1981). Sin embargo cuando las células de la granulosas preantrales se colocan en un medio rico en andrógenos *in vitro*, éstas posibilitan que la Androstendiona (A4) se convierta en andrógenos y no en estrógenos (McNatty et al., 1979 b,c). De esta forma los andrógenos no pueden convertirse en estrógenos y de hecho pueden inhibir la actividad aromataza (Hillier et al., 1980).

Por consiguiente el destino del folículo preantral se encuentra en un equilibrio delicado. En concentraciones bajas de andrógenos, éstos promueven su propia aromatización y contribuyen a la producción de estrógenos. A niveles más altos se excede la capacidad de aromatización y el folículo pasa a ser más androgénico y por último atrésico.

Bajo la influencia sinérgica de los estrógenos y la FSH, hay un aumento concomitante en la producción de licor folicular que se acumula en los espacios intercelulares de la granulosa. Estos con el tiempo se unen y forman una cavidad a medida que el folículo sufre una transición gradual hacia la etapa de Folículo Antral (Padrón, 1990).

Con la formación del antro, el licor folicular brinda un ambiente en el cual el oocito y las células granulosas circundantes pueden nutrirse en un medio endocrino único para cada folículo. En los folículos antrales pequeños no atrésicos (< 5 mm) existe una alta presencia de androstendiona y testosterona, una baja o indetectable concentración de estradiol en el fluido folicular, una baja o indetectable actividad aromataza en las células de la granulosa y una teca sensible a la LH.

Las características mencionadas evidencian que en el desarrollo de los folículos antrales existe una competencia para sintetizar andrógenos, antes de que la actividad aromataza sea expresada por las células de la granulosa. Presumiblemente el incremento en la concentración de estradiol a expensas de los andrógenos en folículos no atrésicos (> 4.5 mm), es una consecuencia directa de la activación del sistema de enzimas aromatasas en las células de la granulosa (McNatty et al., 1984a).

La presencia de la LH y la FSH en el licor folicular dependen de los niveles de GnRH en sangre. Cuando los niveles son elevados estas gonadotropinas son detectadas en el licor folicular (McNatty et al., 1979a).

Cuando la FSH es detectada en el licor folicular, las concentraciones de E2 son mayores que las concentraciones de andrógenos. Inversamente a la falta de FSH los andrógenos predominan (McNatty et al., 1979a,b). Los cambios degenerativos de los folículos se producen a medida que se elevan los niveles de andrógenos intrafoliculares (McNatty et al., 1979a,c).

Normalmente la LH no se encuentra en el licor folicular hasta que se produce el pico preovulatorio al final del ciclo y después de éste. Cuando se eleva de forma prematura la LH en el plasma y en licor antral se disminuye la actividad mitótica en las células de la granulosa lo que trae consigo la atresia folicular (McNatty et al., 1979a).

La presencia de E2 y FSH en el licor folicular es esencial para la acumulación sostenida de las células granulosas y el crecimiento folicular continuo (McNatty et al., 1979c). Los folículos antrales con las mayores tasas de proliferación de la granulosa tienen las más altas concentraciones de E2 y las proporciones más bajas de andrógenos/estrógenos y es más probable que anide un oocito saludable.

Mientras que en un medio estrogénico se estimula la proliferación de la granulosa, la respuesta de la FSH y la aromatización, en un medio androgénico, antagoniza la proliferación de la granulosa, y si se mantiene, promueve cambios degenerativos en el oocito (Padrón, 1990).

El estímulo de la LH sobre las células tecales en condiciones *in vitro* hacen que éstas puedan rápidamente sintetizar andrógenos. Por lo tanto el nivel de la biosíntesis esterooidal por un folículo dominante *in vivo*, es probablemente dependiente tanto de la concentración en plasma de LH y/o de la frecuencia de los pulsos de LH como de la masa de células de la teca interna; lo cual como es conocido, aumenta con el incremento del diámetro del folículo antral (McNatty et al., 1984b).

Desde el punto de vista funcional, la síntesis de las hormonas esteroideas parecen estar compartimentadas dentro del folículo. Aunque cada componente retiene la capacidad de producir P4, andrógenos y E2, la actividad aromataza de la granulosa es mucho mayor que la observada en la Teca (Nimrod et al., 1976; McNatty et al., 1979b).

Los receptores de FSH se detectan en las células de la granulosa mientras que los receptores de LH se detectan en las células de la teca (Padrón, 1990). En los estudios realizados por Xu et al. (1995) se analizaron los receptores para la FSH y LH en folículos obtenidos en momentos conocidos de la primera onda folicular.

Reportaron que la inducción de los receptores LH-RNAM en las células de la granulosa y la teca ocurre entre los días dos y cuatro de la onda (día 0 = día de emergencia).

El receptor ligado a la LH se incrementa en el momento de la desviación del folículo subordinado a dominante, por tanto la LH estimula el AMPc en células granulosas de folículos no atrésicos mayores de 9 mm (Bodensteiner et al., 1996).

Los receptores para la FSH son detectados en folículos de hasta con dos capas de células de la granulosa, sin embargo la FSH tiene un efecto sobre los folículos tanto pequeños como grandes (Tisdall et al., 1995)

El mecanismo de producción de esteroides ováricos por el folículo es lo que se conoce como la "*Hipótesis de las dos células*". Esta teoría explica la síntesis de esteroides en el ovario, en el cual las gonadotropinas se unen a sus receptores en el folículo y activan el sistema Adenil ciclasa -AMPc.

La Adenil ciclasa posee la subunidad reguladora Proteína G (Prot G) que es activada por nucleótidos de guanina. Posee además una subunidad catalítica que metaboliza ATP a AMPc cuando está unida a la Prot G. Como resultado del incremento intracelular de AMPc se produce la activación de las proteín-quinasas las cuales estimulan la fosforilización de enzimas esteroideogénicas y en consecuencia la síntesis de esteroides (Erickson et al., 1985) citado por Rivera (1993).

En respuesta a la LH el tejido tecal se estimula para producir andrógenos. Más tarde mediante la aromatización inducida por la FSH, el mismo puede convertirse en estrógenos y fundamentalmente en 17 Estradiol por las células granulosas (Moon et al., 1978; Fanjul et al., 1984).

La rápida acumulación de los receptores de FSH mediante la proliferación de células granulosas estimula la aromatización de los andrógenos producto de un compartimento tecal en crecimiento. De ahí que el esfuerzo combinado de ambos compartimentos de lugar a una producción más eficiente de E2; necesaria para generar el pico de E2 preovulatorio.

La interacción entre los E2 y la FSH, tan decisiva para promover y respaldar el crecimiento y la maduración folicular, también puede desempeñar un papel central en la selección del folículo que debe ovular. Aunque los E2 ejercen una influencia positiva en la acción de la FSH en la maduración del folículo, su relación de Feed-Back negativo con la liberación de FSH a nivel hipotalámico-hipofisiario, puede servir para retirar el apoyo que brindan los Gn a otros folículos menos desarrollados (Zeleznik, 1981).

El descenso de FSH puede conducir a la disminución de la actividad ovárica aromataza. Esto limita la producción de E2 en los folículos menos maduros, interrumpe la proliferación de la granulosa e inicia una secuencia de hechos que fomentarán la conversión a un microambiente androgénico, por lo que inducirá al folículo a un cambio atrésico irreversible.

Un mecanismo de esa índole puede iniciar el proceso de "selección" mediante el cual, salvo raras excepciones, sólo un folículo ovulará en cada ciclo. El folículo dominante debe retener su capacidad de respuesta singular y escapar a las consecuencias de la supresión de FSH provocada por su propia producción acelerada de E2 mediante su respuesta a la LH.

La FSH también induce el desarrollo de receptores de LH en las células granulosas de los grandes folículos antrales. El ritmo de aparición de los receptores de LH aumenta notablemente al incrementarse la concentración de los E2 (Richards y Midgley, 1976). La producción acelerada de E2 actúa a nivel central para estimular el pico de LH y a nivel local para promover la inducción del receptor que se requiere para la respuesta.

Se ha demostrado que la FSH además de inducir el desarrollo de receptores de LH, induce receptores específicos de Prolactina (PRL). Parece ser que la PRL interfiere la aromatización inducida por la FSH. La PRL siempre está presente en el licor folicular aunque sus concentraciones disminuyen progresivamente durante la foliculogénesis. Sus más bajas concentraciones se detectan en los folículos preovulatorios (McNatty et al., 1975). No está claro si la PRL ejerce una influencia en el ámbito ovárico mediante la foliculogénesis, ni la importancia que esta influencia pudiera tener.

### **Fase preovulatoria.**

La fase preovulatoria se caracteriza por la presencia de un folículo dominante preovulatorio en el cual las células granulosas crecen adquiriendo inclusiones lipídicas. Por otra parte en la teca aparecen vacuolas que se tornan muy vascularizadas, lo que le da al folículo preovulatorio una apariencia hiperémica. El oocito contenido dentro del folículo, continúa la meiosis.

Los niveles de E2 aumentan con rapidez, elevándose a un nivel máximo aproximadamente entre las 26 y 36 horas antes de la ovulación. Por consiguiente la FSH disminuye gradualmente hasta niveles muy bajos, precisamente antes del brote de Gn combinado que se produce a final del ciclo (pico de LH y FSH).

Las concentraciones sostenidas de E2 estimulan la liberación de LH. Ante la falta de FSH o de estrógenos adecuados, los folículos responden a la liberación de LH con atresia más que con luteinización. La LH unida a su receptor, promueve la luteinización de la granulosa lo que da lugar a la producción de P4 (Padrón, 1990).

En el afluyente venoso ovárico, donde se encuentra el folículo preovulatorio puede detectarse un aumento de la producción de P4 entre las 24 y 48 horas antes de la ovulación (Di Zerega y Hodgen, 1980; Di Zerega et al., 1980) citados por Padrón (1990). El día que la LH alcanza el nivel máximo, se produce un aumento significativo de los

niveles circulatorios de P4, entre las 12-24h antes de la ovulación. El aumento preovulatorio de P4 sirve para elevar la acción de retroalimentación positiva de los E2 e inducir la liberación combinada de LH/FSH que ocurre al final del ciclo estral. Esto último puede ayudar a coordinar el estímulo ovulatorio con la madurez del folículo preovulatorio (Terasawa et al., 1980).

Es obvio que el folículo preovulatorio puede iniciar su propio estímulo ovulatorio mediante la elaboración de E2. Los niveles sostenidos del umbral de E2 hacen que se libere la LH de la Hipófisis Anterior. Existen variaciones considerables de un ciclo a otro, incluso en un mismo individuo. En bovinos, un estímulo general sitúa la ovulación aproximadamente entre las 10 y 14 horas después de haber alcanzado el nivel máximo de LH y entre las 24 y 36 horas después de logrado el nivel máximo de E2 (Britt et al., 1986).

La ovulación marca una serie de eventos que la caracterizan. Entre estos podemos citar:

- ◆ La acumulación de una serie de mecanismos iniciados por el pico de LH, caracterizados por la reanudación de la meiosis y la ruptura de la vesícula germinal.
- ◆ El inicio de la luteinización de las células de la granulosa.
- ◆ La reestructuración de las paredes del folículo ovulatorio como resultado de la ruptura folicular y la liberación de un ovocito maduro fertilizable (Lipner, 1988).

Casi inmediatamente después de iniciado el pico preovulatorio de LH el folículo inicia la hiperemia y como consecuencia de ésta la edematización, incluso en presencia de indometazina. La P4 y otras síntesis de Esteroides permanecen sin afectación.

La síntesis proteica iniciada por la LH, es responsable de la diferenciación granular de la membrana granulosa a células luteales, de la secreción de esteroides y del activador plasminógeno (Beers, 1975) citado por Lipner (1988). La activación de la adenil ciclase inicia muchas de las respuestas anteriores, incluso la secreción de prostaglandinas (Clark, 1978).

Según Kohda et al. (1980) la teca interna también responde a la estimulación de la LH incrementando la secreción de P4. Se incrementan además, los andrógenos, las prostaglandinas y el activador plasminógeno (Knecht, 1986). Es probable que por el folículo ocurra la secreción de otras sustancias, pero éstas no han sido caracterizadas hasta ahora.

Las neuronas adrenérgicas de las paredes del folículo son activadas por la LH neurogénicamente y secretan norepinefrina. La Histamina liberada por las células cebadas (Mastocitos) y el efector agonista adrenérgico pueden provocar hiperemia, además de afectar la contractibilidad de las células endoteliales, de las células mesenquimatosas que se hallan alrededor de los capilares (Pericitos) y de las vénulas poscapitales (Grego, 1986) citado por Lipner (1988). Los efectores agonistas -adrenérgicos pueden incrementar la secreción de P4 (Kawakami et al., 1981).

Las PG(s) al igual que la P4 incrementan la producción del activador plasminógeno. En el fluido folicular y en el fluido del edema extracelular, el incremento de las secreciones del activador plasminógeno convierte al plasminógeno en plasmina. La plasmina actúa en el colágeno latente unido a las fibras colágenas, provocando la colagenólisis, que luego es completada por la Serina-proteasa. El efecto neto del fenómeno antes descrito, es la disminución de la tensión de la pared del folículo hasta el punto en el que ocurre la ruptura de su pared. En el folículo existe una presión intrafolicular de 15-20 mm Hg (Bjorkman, 1962; Blandav, 1963) citados por Lipner (1988).

#### • Fase luteal.

Los restos del folículo que ovuló se convierten en el órgano endocrino más efímero: el Cuerpo Lúteo (CL). El CL es la fuente principal de P4 en la fase lútea.

Después de la ovulación la membrana basal se rompe, el folículo se retrae y su antro se llena de sangre y de linfa, y los vasos sanguíneos de la teca interna invaden la cavidad dejada por el folículo roto.

El CL esta formado por las células luteínicas y una fina red de capilares. Las células luteínicas proceden principalmente de las células de la granulosa que crecen acumulando lípidos y pigmentos luteínicos. La red de capilares proviene de los vasos de la teca que penetran en la granulosa a medida que se produce una mayor vascularización.

La transformación del compartimento avascular de células granulosas a un CL muy vascularizado es un proceso complejo que involucra tanto factores angiogénicos como anti-angiogénicos (Smith et al., 1994). El factor de crecimiento fibroblástico y su ARNm se han detectados en el CL y en células luteales de bovino en cultivo (Grazul-Bilska et al., 1992) citado por Fields (1996). Otros factores de crecimiento unidos a la heparina y factores que estimulan la proliferación de células endoteliales pueden también estar involucrados en la neovascularización del CL bovino. Claramente el CL produce una sustancia que estimula el crecimiento capilar y esto sugiere que la rápida proliferación de vasos sanguíneos durante el crecimiento del CL en vacas puede estar controlado en parte por la Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) que es un factor luteotrópico conocido (Milvae y Hansel, 1983)

Durante el proceso de luteinización las hormonas gonadotrópicas parecen amplificar y modular el grado de formación de las cavidades. La presencia de las mismas puede ser dependiente de los niveles intracelulares de

AMPC (Arzarnia y Lowestein, 1981) citado por Niswender y Nett (1988). En ratas, muchas de estas cavidades reaparecen entre el desarrollo luteal (Niswender y Nett, 1988).

La producción de P4 es una medida de la capacidad funcional del cuerpo lúteo y depende de varios factores. Actualmente se conoce que la función luteínica normal requiere de un desarrollo preovulatorio normal, óptimo. El cuerpo lúteo inadecuado puede reflejar sencillamente una foliculogénesis de igual forma inadecuada (Howard et al., 1983).

La supresión selectiva de FSH durante la fase folicular se asocia a niveles preovulatorios bajos de estrógenos, en una baja producción de progesterona en la mitad de la fase lútea y una disminución de la masa celular luteínica (Padrón, 1990).

La formación del cuerpo lúteo es iniciada por una serie de cambios morfológicos y bioquímicos en las células de la teca interna y la membrana granulosa del folículo preovulatorio. Esos cambios ocurren como un resultado de los incrementos dramáticos en los niveles séricos de LH, asociado con el pico preovulatorio de esta hormona (Niswender y Nett, 1988).

Seguido al estímulo ovulatorio pero previo a la ovulación, existe una hipertrofia de la granulosa y una activación nuclear. Los folículos maduros cuando incrementan su tamaño también lo hacen dramáticamente el número de receptores para la LH, esto parece ser el resultado de la acción sinérgica entre los estrógenos y la FSH (Richards et al., 1976).

#### **De acuerdo con este mismo autor:**

- ◆ El 17 estradiol actúa en las células de la granulosa para incrementar en la concentración de su propio receptor e inducir los receptores para la FSH.
- ◆ La FSH actúa sobre las células granulosas previamente estimuladas por los estrógenos para incrementar los receptores tanto de FSH como de LH
- ◆ La LH actúa sobre las células previamente estimuladas por los estrógenos-FSH para disminuir en receptores para estradiol, FSH y LH. Al mismo tiempo, promover un incremento en el número de receptores para la Prolactina, ésta última en ratas y cerdos, más no parece existir ninguna influencia en vacas (Hansel et al., 1973).

La habilidad de la LH para inducir la luteinización es relacionado con su habilidad para incrementar las concentraciones intracelulares de AMPC (Hoffman et al., 1974). El Cuerpo Lúteo parece estar formado por dos tipos de células derivadas de dos diferentes tipos de células esteroide-secretoras. Los dos tipos de células esteroideogénicas son distintos morfológicamente y son llamadas células luteales grandes (Donaldson y Hansel, 1965), también referidos como granulosa luteínica, tipo II y D células (Mossman y Duque, 1973; Sinah et al., 1971; Foley y Greenstein, 1958; Wikinson et al., 1976) citados por Niswender y Nett (1988). Estas son las células que más se distinguen en el Cuerpo Lúteo, pues ocupan de un 25% a un 35% de la masa luteal. Se distinguen también las células luteales pequeñas o teca-luteínicas, tipo I o células I, las cuales ocupan aproximadamente un 12% a 18% del volumen luteal.

El cuerpo lúteo también contiene elementos vasculares y tejido conectivo. Durante el período de máxima secreción de progesterona, los elementos vasculares son aproximadamente el 11% del volumen luteal (Nett et al., 1976). El resto del cuerpo lúteo está formado por tejido conectivo (22%-29%) y fibroblastos (7%-11%).

Entre las células luteales grandes y pequeñas existen diferencias ultraestructurales, encontrándose gránulos secretorios sólo en las células luteales grandes. Sin embargo, las gotas lipídicas se encuentran en las células luteales pequeñas y están virtualmente ausentes en las células luteales grandes. El factor endocrino más importante involucrado en la síntesis y regulación de P4 en el cuerpo lúteo independientemente de la especie es la LH (Niswender et al., 1976). En especies no rumiantes, al contrario de las especies rumiantes, el papel que juega la prolactina en el mantenimiento de la función luteal está bien estudiado (Niswender y Nett, 1988). Algunos compuestos derivados del metabolismo del ácido araquidónico (AA) también tienen acción trófica sobre el cuerpo lúteo.

El metabolismo del AA produce vía-ciclo-oxigenasa- tres compuestos principales: Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), Prostaglandina (PGF<sub>2</sub>) y Tromboxano (A<sub>2</sub>) (Milvae y Hansel, 1980). Estudios de estos autores demuestran que la PGI<sub>2</sub> es un importante regulador de la función luteal. En forma directa, actúa sobre las células luteales estimulando la producción de P4 a través de un aumento intracelular de AMPC, indirectamente mediante su acción angiogénica y aumentando el flujo sanguíneo hacia el ovario (Smith, 1986).

Los mecanismos involucrados en la síntesis y secreción de P4 son complejos, aunque esta hormona es el primer componente biológicamente activo producido en la vía de la biosíntesis esteroideal. Las lipoproteínas son la fuente primaria de Colesterol para la biosíntesis de P4 luteal (Bao et al., 1997). El colesterol ligado a la Lipoproteína de Baja Densidad (LDL), o en algunas especies la Lipoproteína de Alta Densidad (HDL), producidos en el hígado es el primer sustrato en la síntesis de P4.

La LH puede regular la diferenciación de células luteales pequeñas a grandes. Por lo tanto, aunque la secreción de P4 por las células luteales grandes no es regulada directamente por la LH, el número de células luteales grandes puede depender en menor parte de esta hormona (Donaldson y Hansel, 1965).

El mecanismo mediante el cual la LH estimula la síntesis esteroidea se inicia cuando ésta se une a su receptor en la membrana celular y activa el sistema adenil-ciclasa, incrementando así los niveles intracelulares de AMPc, el cual activa el sistema protein-kinasa.

Esta:

- ◆ Estimula la síntesis de proteína.
- ◆ Activa la colesterol-esterasa (CE).
- ◆ Activa el desdoblamiento de la cadena lateral del colesterol.
- ◆ Estimula el transporte de colesterol dentro de la mitocondria.
- ◆ Puede estimular el transporte de colesterol fuera de la mitocondria.
- ◆ Puede estimular la captación de la LDL y así, incrementa el colesterol para sustrato.

La LDL es degradada en el lisosoma, aportando colesterol para la esteroidogénesis. La LH y su receptor son introducidos (internalized) y la LH es degradada en el lisosoma. Los receptores para la LH y LDL son probablemente reciclados por la membrana plasmática (Niswender y Nett, 1988).

La progesterona inhibe la aromatización y retarda la foliculogénesis que depende de los estrógenos (Schreiber et al., 1980) citados por Padrón (1990). Además, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, la P4 inhibe la liberación de gonadotropinas. Esa supresión luteínica de las Gn es necesaria para garantizar la inhibición del nuevo crecimiento folicular (Kim y Greenwald, 1984).

### **Luteolisis**

La luteolisis no es más que el proceso de regresión del Cuerpo Lúteo. En la vaca, este proceso es consecuencia de una interacción entre la secreción de oxitocina (OX) luteal y la PGF2 endometrial. En ella ocurren los siguientes fenómenos:

- ◆ Apoptosis.
- ◆ Invasión de macrófagos.
- ◆ Incremento en pico del factor de necrosis tumoral .
- ◆ Disminución de la concentración de enzimas esteroideogénicas.

La PGF2 endometrial parece ser la que inicia la luteolisis en los ruminantes (Niswender y Nett, 1988). Ha sido aislada del tejido endometrial de algunas especies y su máxima concentración se alcanza durante el período de regresión luteal en vacas (Shemesh y Hansel, 1975) citados por Niswender y Nett (1988), ovejas (Laird Wilson et al., 1972) y yeguas (Vernon et al., 1981).

Recientemente se ha reportado la existencia de un péptido vasoconstrictor derivado de las células endoteliales del CL denominado Endotelin-1 (ET-1). Está conformado por 21 aminoácidos. Es un luteolítico local mediador/promotor de la regresión del CL (Ohtani et al., 1998), y un inhibidor de la secreción de P4 (Girsh et al., 1996). Se reporta además que el CL es el sitio de producción, acción y recepción del ET-1 (Girsh et al., 1996).

Luego de una aplicación de PGF2 , el ET-1 se incrementa abruptamente tanto en el CL en regresión como en las venas ováricas de la vaca. Esto parece indicar que ambas interactúan durante la luteolisis.

Los efectos luteolíticos de la PGF2 ocurren primeramente mediante una disminución del flujo sanguíneo luteal (Niswender et al., 1976; Weston y Hixon, 1980). Esto podría estar directamente relacionado con las condiciones de hipoxia luteal creadas, lo cual es un estímulo para la liberación de ET-1. El momento en que comienza el período más crítico para iniciar la cascada de la luteolisis funcional ocurre entre las dos y tres primeras horas, después de la inyección de PGF2 . En este período, para producir un rápido incremento del ET-1, pueden ser tomadas múltiples vías.

La PGF2 estimula la rápida liberación de oxitocina por las células luteales grandes (LLC). Esto podría también incrementar la liberación de ET-1 por las células endoteliales microvasculares de la superficie basal de las células luteales, lo que inicia un pico de liberación de ET-1 intraluteal, provocando la disminución de P4 de las células luteales (posiblemente las LLC) y al mismo tiempo produce una pronunciada vasoconstricción de las arteriolas. Como consecuencia se produce una severa depleción del flujo sanguíneo, luego de dos a tres horas de aplicada la inyección de PGF2 . Dicha depleción provoca una hipoxia luteal, que a su vez puede actuar como un mecanismo de retroalimentación positiva, incrementando aún más la liberación de ET-1 (Girsh et al., 1996).

### **2.1.3. OTROS MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA**

Además del control endocrino que fue inicialmente explicado, existen dos mecanismos de regulación que actúan intragonadalmente en la función ovárica: Mecanismo Paracrino y Mecanismo Autocrino (Hammond et al., 1988). Cuando las hormonas actúan de forma Autocrina, la célula productora es a la vez la diana y cuando su comportamiento es Paracrino actúan sobre las células u órganos próximos (Intervet, 1995).

Sharpe (1984) citado por Tsafiri (1988) sugiere los siguientes criterios para las hormonas intragonadales:

- ◆ Evidencia de que la hormona exista dentro de la gónada.
- ◆ Que los receptores para esta hormona estén presentes dentro de la gónada.
- ◆ Demostrar biológicamente las acciones dentro de la gónada.

Sin embargo en la mayoría de los casos las hormonas no esteroideas no han sido químicamente caracterizadas. Además las funciones intragonadales están deducidas en pocos casos en sistemas in vivo y en la mayoría de los casos en sistemas in vitro, los cuales no necesariamente reflejan la situación fisiológica. Por lo tanto las hormonas intraováricas cumplen así dos criterios más flexibles:

- ◆ Que se encuentren en el ovario y que no exista evidencia de origen extraovárico.
- ◆ Que un efecto de la hormona pueda ser demostrado en el ovario in situ o in vivo o en preparaciones de células ováricas in vitro (Tsafriri, 1988).

La adopción de los criterios anteriormente mencionados hacen que se encuentren un grupo de sustancias químicamente diverso tales como: Aminas, Péptidos, Esteroides y Eicosanoides. Dentro de estas podemos encontrar sustancias tales como: la Proteína Reguladora Folicular (FRP), el Inhibidor de la maduración del oocito (OMI), el Inhibidor del enlace-LH (LH-BI), el Inhibidor del enlace-FSH (FSH-BI), el Estimulador de la luteinización (LS), el Inhibidor de la luteinización o factor atretogénico, los péptidos semejantes a la GnRH, el estimulador del crecimiento ovárico, el factor de crecimiento de origen plaquetario, los factores angiogénicos y otros, los cuales constituyen un subgrupo más dificultoso para tratar, porque aún se encuentran en proceso de caracterización química y purificación (Tsafriri, 1988).

Sin embargo existe otro subgrupo que ha sido químicamente caracterizado y las sustancias del mismo tienen en adición fuente(s) extraováricas y Dianas. Este subgrupo incluye: neurotransmisores, eicosanoides, hormonas neurohipofisiarias, hormonas derivadas del propiomelanocortín.

Dentro de los neurotransmisores se encuentran las catecolaminas, los péptidos intestinales vasoactivos (VIP), Acido -amino-butílico (GABA). Dentro de los Eicosanoides encontramos los metabolitos del Acido Araquidónico los cuales participan en la luteolisis la ovulación y el desarrollo luteal. Dentro de las Hormonas Neurohipofisiarias se encuentran la oxitocina (Ox) y Arginina-vasopresina. Dentro de los derivados del propiomelanocortín están la Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), las lipoproteínas y las -Endorfinas (Tsafriri, 1988).

También dentro de este subgrupo se han identificado numerosos factores de crecimiento como reguladores potenciales de la función ovárica (Spicer y Stewart, 1996) entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF- y - ), y el factor de transformación del crecimiento (TGF ) a quienes dedicaremos una breve descripción.

EGF: Se ha descrito la influencia de elementos paracrinos, particularmente factores de crecimiento de los folículos preantrales. El EGF es un potente mitógeno para las células de la granulosa in vitro y actúa junto con la FSH en algunas especies para inducir la proliferación de este tipo de células (Roy y Harris, 1994) citado por Murphy y Pescador (1996).

El EGF reduce la adenil ciclase e incrementa la actividad fosfodiesterasa y por tanto disminuye el AMPc en los cultivos de células de la granulosa (Knecht y Catt, 1983) citados por Tsafriri (1988). Además parece potencializar el efecto estimulador de la FSH sobre la síntesis basal de progesterón mediante un incremento de la producción de pregnenolona y la actividad del 3 -Hidroxi esteroide deshidrogenasa (3 -HSD) y el 20 HSD (Jones et al., 1982) citado por Tsafriri (1988).

En preparaciones de células intersticiales de la teca el EGF inhibe la producción de andrógenos y disminuye el desarrollo folicular en neonatos de ratas in vivo Lintern-Moore et al., 1981) citado por Tsafriri (1988). Además induce la reanudación de la meiosis en folículos preovulatorios de ratas (Dekel y Sherizly, 1985).

FGF: Fue originalmente purificado de la hipófisis bovina y es similar al EGF en sus acciones fisiológicas, aunque exhiben algunas diferencias específicamente celulares. Tanto del EGF como del FGF además de sus acciones mitógenas en las células ováricas, afectan la esteroidogénesis y el desarrollo de los receptores para la LH en las células de la granulosa. El FGF es un potente inhibidor del efecto estimulador de la FSH sobre la actividad aromataza en las células de la granulosa de ratas (Baird et al., 1986) citado por Tsafriri (1988).

En particular se ha reportado la presencia de sitios ligados al bFGF en el cuerpo lúteo (Gospodaerowicz et al., 1985 y Stirling et al., 1990) citados por Spicer y Stewart (1996) y en las células de la granulosa. El bFGF-RNAm ha sido detectado en células luteales bovinas pero no en células de la granulosa (Wandji et al., 1992). Además el bFGF estimula la proliferación de las células de la granulosa en algunas especies incluyendo vacas (Gospodaerowicz y Bialecki, 1978) citados por Spicer y Stewart (1996).

Spicer y Stewart (1996) indican que los factores de crecimiento mitogénicos bFGF, EGF y IGF- trabajan en conjunto para incrementar el número de células tecales. Así este efecto puede ser importante para el normal crecimiento folicular en vacas. En contraste al efecto de proliferación sobre las células de la granulosa, el bFGF inhibe la capacidad de la FSH para estimular la producción de estrógenos por las células de la granulosa (Vernon y Spicer, 1994) y el número de receptores para la LH.

Tanto para el FGF como para el EGF en términos de función fisiológica el común denominador puede ser su actividad atretogénica. Sin embargo sus acciones proliferativas son incompatibles con su función atretogénica (Tsafriri, 1988).

Colectivamente todas estas investigaciones indican que el bFGF y EGF pueden inhibir al menos en vacas y ratas, la diferenciación de células gonadales dependientes tanto de la insulina/IGF- como de las gonadotropinas.

Este rol inhibitorio del bFGF y EGF sobre la producción de androstendiona puede ser tan importante para mantener los folículos antrales en estado de indiferenciación como para la reducción de la producción de estradiol por folículos antrales diferenciados. Además los mismos pueden inhibir la diferenciación dependiente de las gonadotropinas de las células granulosas y tecaes.

Tanto el bFGF como el EGF/TGF tienen diferentes roles en la regulación de la función de la teca interna y membrana granulosa en folículos desarrollándose. Ellos también pueden jugar su papel, impidiendo la diferenciación de las células tecaes durante el desarrollo folicular por incremento de la proliferación e inhibición de la esteroidogénesis y de la formación de los receptores para el IGF- en folículos antrales sin tomar en cuenta su fuente intraovárica. Además el cuerpo lúteo puede impedir la diferenciación de las células granulosas y tecaes de los folículos por una vía cercana a la producción de bFGF y EGF/TGF. Con la regresión luteal y la disminución intraovárica del bFGF y el EGF/TGF los folículos antrales pueden ser capaces por lo menos de responder a la estimulación de la Insulina/IGF- y a la estimulación gonadotrópica para diferenciarse y ovular (Spicer y Stewart, 1996).

IGF(s): Estos son importantes reguladores autocrinos y paracrinos en el ovario. El fluido folicular contiene cantidades abundantes de IGFs. Las células de la granulosa e intersticiales de la teca de algunas especies, poseen receptores y además responden a estos (Mondschein et al., 1989).

Según Spicer y Echternkamp, (1995) la Insulina y los IGFs tienen un efecto directo sobre los cultivos de células ováricas y manifiestas que esos efectos incluyen la estimulación de la mitogénesis de las células de la granulosa, la producción de P4 por las células granulosas y células luteales, y la producción de andrógenos por las células tecaes. Estos efectos parecen ser similares entre las especies.

El IGF- y IGF- son pequeñas proteínas relacionadas estructuralmente como proinsulinas que estimulan el crecimiento y la diferenciación de una gran variedad de tipos celulares (Rotwein, 1991) citado por Armstrong et al. (1996); es decir, son potentes mitógenos. Se ha observado que los IGFs potencian la acción de las gonadotropinas sobre las células de la granulosa e intersticiales de la teca en cultivos in vitro (Mondschein et al., 1989).

Los IGFs son importantes mediadores del crecimiento pre y post natal, lactación, reproducción y salud (inmunofunción) (McGuire et al., 1992). Estos en la circulación y en los fluidos corporales son complementados con proteínas ligadas específicas (IGFBPs); lo que deja como conclusión que las IGFs junto con las IGFBPs son la clave reguladora de la función ovárica (Armstrong et al., 1996).

Las concentraciones de IGFBPs son variables durante las diferentes etapas del crecimiento de los folículos. Manikkam y Rajamahendran (1997) reportan un patrón opuesto de cambios en la concentración de IGFS e IGFBPs de baja masa molecular durante la atresia inducida por P4 en el folículo dominante, disminuyendo la concentración de IGFs e incrementándose la concentración de las IGFBPs de baja masa molecular.

La FSH estimula la producción de IGF- por parte de los folículos preovulatorios. Esta, a su vez, estimula la producción de 17 estradiol por las células de la granulosa e incrementa o potencializa a su vez la acción de la FSH. La producción local ovárica de IGFBPs ejerce un efecto inhibitorio sobre la acción de las IGFs, muy necesaria para su control. Este bucle de control sugiere el papel central de las IGFBPs como reguladores Autocrinos y Paracrinos de la función ovárica (Armstrong et al., 1996).

Además de los mecanismos anteriormente citados de regulación hormonal también se encuentran otros reguladores de la función ovárica tales como Inhibinas, Activinas y Folículoestatina.

Las inhibinas y las activinas son sustancias solubles en agua, miembros de la superfamilia del factor de transformación del crecimiento (Chen y Johnson, 1996). Las inhibinas son glicoproteínas diméricas compuestas por una subunidad y una de las dos subunidades ( A o B), dando origen así, a la Inhibina A e Inhibina B respectivamente. Las activinas son proteínas que están relacionadas estructuralmente con las inhibinas, y compuestas por dos subunidades, formando así, la Activina A ( A + A), Activina AB ( A + B) o la Activina B ( B + B).

Tanto las Inhibinas como las Activinas ejercen un efecto autocrino y/o paracrino sobre la función gonadal (Findlay, 1988) y se caracterizan funcionalmente por sus acciones sobre el crecimiento, diferenciación y función celular (Rombauts et al., 1996). También se ha demostrado que la Inhibina determina la inhibición de la liberación de FSH por la Hipótesis y un efecto totalmente opuesto a este determinado por la Activina (Yings, 1988) citado por Chen y Johnson, (1996a).

Henderson et al., (1984) manifiestan que la Inhibina está presente en el fluido folicular y que es producida predominantemente por las células de la granulosa y que su producción es estimulada por andrógenos. Además demostraron que la producción de Inhibina es influenciada por el tamaño y la ausencia de atresia de los folículos. Las células de la granulosa, de folículos atrésicos y pequeños no atrésicos ( 5 mm) producen cantidades similares de Inhibina in vitro. Como el aumento del diámetro folicular también se incrementa la capacidad de las células de la granulosa de folículos no atrésicos para producir Inhibina. La actividad aromatasa de las células de la granulosa es también influenciada por la ausencia de atresia y el tamaño del folículo de una forma similar a la de la producción de Inhibina.

En sentido general la FSH es el principal regulador de la Inhibina ya que estimula su producción en las células de la granulosa de folículos no atrésicos. Esta estimulación establece un mecanismo de Feed-Back negativo sobre la síntesis y liberación de FSH tanto en la hipófisis como en el hipotálamo (Ling et al., 1990).

La Activina aumenta los receptores para la LH inducidos por la FSH, e incrementa el número de receptores para FSH en las células de la granulosa (Ling et al., 1990).

Meunier et al., (1988) citados por Chen y Johnson, (1996a) señalan varias funciones de las subunidades de Inhibina y concluyen que estas pueden actuar intragonadalmente y extragonadalmente como hormonas y como factores de diferenciación y/o crecimiento. Se ha demostrado que la subunidad inhibina bloquea la unión de la FSH a sus receptores en las células de la granulosa ováricas (Schmeyer et al., 1991) citados por Chen y Johnson, (1996a).

En resumen tanto la Inhibina como la Activina son expresadas en las células de la granulosa del ovario. Su presencia varía en dependencia del estado de desarrollo folicular en que se encuentren y por ende su acción.

La Foliculoestatina es un polipéptido que se ha aislado de fluido folicular porcino y bovino (Ling et al., 1990) y que ejerce un efecto similar al de la Inhibina. La foliculoestatina al ligarse a la Activina modula la acción de ésta a nivel de las células hipofisiarias (Schawartz y Cherny, 1992) citados por Arai et al., (1996).

Se cree que la fuente de producción de la Foliculoestatina se encuentra a nivel ovárico. Hasta el momento los estudios sobre este polipéptido requieren de mayores experimentos.

### 2.1.4. CRECIMIENTO Y DESARROLLO FOLICULAR

La gametogénesis en la hembra incluye dos procesos: Ovogénesis y Folículoogénesis. Durante la vida fetal (50-130 días de gestación) se produce la multiplicación (mitosis) de las ovogonias. Aproximadamente a los 80 días de gestación los oocitos inician la meiosis, deteniéndose en el estadio diploteno de la profase meiótica (Rivera, 1993).

La función primaria del folículo ovárico en mamíferos es la liberación de un oocito apto para ser fertilizado. La Folículoogénesis puede ser definida como la formación de folículos maduros, preovulatorios (De Graaf), a partir de una reserva de folículos primordiales (Spicer y Echterkamp, 1986).

En la vida fetal la Folículoogénesis comienza con la formación de los folículos primordiales. Este proceso consiste en: a) crecimiento del oocito, b) diferenciación de una capa de células granulosas (planas) y de una capa celular (teca interna) por fuera de la membrana basal (Greenwald y Terranova, 1988) citados por Rivera (1993). Se constituye así una reserva de folículos cuyo crecimiento se encuentra detenido.

Tanto en vertebrados inferiores, como en mamíferos, el primer paso al crecimiento de los folículos primordiales es casi completamente independiente de las gonadotropinas o los esteroides (Thibault, 1977). Después de la reanudación del desarrollo se forman los folículos primarios. Estos se caracterizan por poseer una capa de células granulosas cuboidales y un mayor desarrollo de la teca interna. Cuando el folículo presenta dos o más capas de células granulosas cuboidales se denomina folículo secundario. Ambos, primario y secundario son folículos preantrales (Rivera, 1993).

El paso siguiente en la folículoogénesis, es la formación del antro, por medio de la coalescencia de pequeñas gotas de fluido folicular secretadas por las células granulosas. El número de folículos antrales o terciarios depende del nivel de gonadotropinas. Un porcentaje menor al 1% se desarrollará hasta la fase preovulatoria, mientras que el resto sufrirá un proceso de regresión o atresia. La atresia puede comenzar en cualquier estadio del desarrollo y se caracteriza por:

- ◆ Picnosis y fragmentación de las células granulosas.
- ◆ Invasión leucocitaria.
- ◆ Pérdida del contacto intercelular.
- ◆ Aumento de la permeabilidad de la membrana basal.
- ◆ Hipertrofia de las células tecales.
- ◆ Disminución de la secreción de estrógenos  
(Greenwald y Terranova, 1988) citados por Rivera (1993).

### 2.2. DINÁMICA FOLICULAR

El proceso continuo de crecimiento y regresión de los folículos antrales que conduce al desarrollo de un folículo preovulatorio es conocido como Dinámica Folicular (Lucy et al., 1992). El uso de la ultrasonografía permitió coleccionar datos sobre el crecimiento folicular en el ovario (Pierson y Ginther, 1984). Definiéndose así los patrones de crecimiento de folículos mayores de 2 mm de diámetro (Savio et al., 1988; Taylor y Rajamahendran, 1991).

Durante el ciclo estral bovino ocurren de 1 a 4 ondas de desarrollo folicular y al final de una onda aparece un folículo preovulatorio. Estos conocimientos sobre la dinámica folicular pueden permitir mejorar la fertilidad, sincronizar el estro con más precisión e incrementar la respuesta superovulatoria (Lucy et al., 1992).

Ireland y Roche (1987) dividen la dinámica folicular en tres fases para cada onda:

- a Fase de selección: Durante esta fase muchos folículos antrales comienzan su crecimiento.
- b Fase de dominancia: En esta fase uno de los folículos seleccionados se desarrolla a expensas de los otros.
- c Fase ovulatoria o Fase de atresia: Ocurre cuando el folículo dominante alcanza dimensiones preovulatorias o sucumbe a la degeneración.

Estudios iniciales demostraron que hay variación en el tamaño de la población de folículos antrales establecidas en los ovarios de vacas sacrificadas durante el ciclo estral (Marion et al., 1968) citado por Murphy y Pescador (1996). La ultrasonografía proporcionó la evidencia de la existencia de un patrón de ondas en el desarrollo de folículos antrales en el ovario bovino (Pierson y Ginther, 1984; Sirois y Fortune, 1988).

Rajakoski (1960) citado por Rivera (1993) fue el primero en sugerir la existencia de dos ondas de crecimiento folicular.

El estudio de la dinámica folicular, sobre la base de la morfología, sugiere que es un proceso dinámico dependiente del control local y sistémico (Savio et al., 1988). Sin embargo la presencia física de un folículo, determinado por ultrasonografía, no es un indicador confiable del estado fisiológico del folículo.

Pierson y Ginther (1988); Savio et al. (1988) y Figueiredo et al. (1997) observaron el desarrollo de dos o tres folículos dominantes en vacas y novillas lo cual depende del momento de la regresión del cuerpo lúteo que es quien determina la presencia de 2 ó 3 folículos dominantes durante el ciclo estral (Ginther et al., 1989).

Los cambios en la concentración de E2 en cada vena ovárica durante el ciclo estral, constituyen el mejor marcador endocrino para describir los procesos de selección y dominancia. Un folículo estrógeno-activo que posee varios milímetros más de diámetro que el que le sucede en tamaño está presente durante el estro, otro durante la fase luteal temprana y otro en la fase luteal media (Ireland y Roche, 1987).

Los folículos dominantes tienen concentraciones más altas de E2 que de P4 y Andrógenos. En cambio, los folículos mayores o iguales a 6 mm de diámetro que acompañan a los anteriores son estrógenos-inactivos, pues poseen concentraciones mayores de P4 y Andrógenos que de E2 en el fluido folicular (Staigmiller y England, 1982).

A lo largo del ciclo estral se producen 3 picos de E2, tanto en la circulación periférica como en las venas ováricas, que son coincidentes con los períodos de dominancia folicular (Ireland y Roche, 1987).

Durante el ciclo estral se producen períodos recurrentes de crecimiento y atresia folicular independientemente de la presencia o ausencia de P4. La FSH desempeña un papel fundamental en el proceso de reclutamiento folicular, en tanto que niveles basales de esta hormona son suficientes para permitir el crecimiento de un grupo de folículos de 4-8 mm y luego el desarrollo de un folículo dominante. Este suprime el crecimiento de los otros folículos medianos y grandes que lo acompañan (atresia).

Los folículos dominantes que se desarrollan en presencia de un cuerpo lúteo activo (primero en ciclos de 2 oleadas de maduración y primero y segundo en 3 oleadas de maduración) sufrirán atresia debido a la ausencia de un patrón pulsátil de LH, capaz de estimular la síntesis de andrógenos y en consecuencia de estrógenos suficientes como para desencadenar una descarga de LH. El folículo dominante presente en el momento de la luteolisis recibirá una frecuencia de pulsos de LH adecuada (1 cada 40-60 min.) que estimulará su maduración final, la secreción de E2, la descarga preovulatoria de LH y la ovulación (Rivera, 1993).

Las etapas de selección y dominancia constituyen un proceso que involucra tres componentes:

1. Capacidad de respuesta del folículo preantral a las gonadotropinas, determinado por el número de células granulosas y/o tecales o bien por la capacidad de receptores para gonadotropinas.
2. Síntesis y secreción de factores inhibitorios por el folículo dominante. Se ha demostrado que el folículo produce factores hormonales y no hormonales que pueden controlar la selección modulando la respuesta de las gonadotropinas. Así, el folículo dominante inhibe el desarrollo de los otros folículos que lo acompañan, pero no su propio desarrollo. Uno de los factores implicados es la Proteína Reguladora Folicular (PRF), que bloquea la actividad aromataza de las células granulosas in vitro. En la fase de dominancia, el folículo secreta cantidades elevadas de PRF, que inhibiría la síntesis de E2 en los folículos no dominantes y provocaría su atresia.
3. Establecimiento de un sistema Feed-Back entre el folículo dominante y la hipófisis. El folículo dominante posee en el fluido folicular concentraciones de Inhibina y E2 marcadamente superiores a las de otros folículos. Un sistema de Feed-Back negativo clásico se establece entre el folículo dominante y la hipófisis, a través de la cual disminuyen los niveles periféricos de FSH, lo que bloquea el reclutamiento de nuevos folículos (Rivera, 1993).

### 2.2.1. PATRONES DE CRECIMIENTO FOLICULAR

Numerosos han sido los estudios llevados a cabo desde la hipótesis planteada por Rajakoski (1960) citado por Rivera (1993), que sugiere el desarrollo de dos ondas de crecimiento folicular durante el ciclo estral: una entre el día 3 y 12 y otra entre el día 12 y el subsecuente estro (estro = día 1).

Donaldson y Hansel (1968) reportaron que el crecimiento y la atresia de los folículos ováricos parece ser un proceso continuo e independiente de la fase del ciclo estral. Matton et al. (1981) reportaron que el crecimiento y remplazo de los folículos de mayor tamaño fue más rápido al final del ciclo que al inicio, y que los períodos de crecimiento de los folículos ocurrieron entre los días 3 y 13, 13 y 18 y entre el día 18 y el estro.

Ireland y Roche, (1983) encontraron al menos dos períodos de crecimiento y atresia en novillas antes del día 13: uno entre el día 3 y el día 7 y otro entre los días 7 y 13. Posteriormente Ireland y Roche, (1987) sugieren, basados en los cambios de la concentración de estradiol en la sangre obtenida de la vena ovárica, que al menos tres períodos de crecimiento folicular ocurren durante el ciclo estral.

Inicialmente los estudios de dinámica folicular se realizaban a través de la observación de los ovarios de vacas sacrificadas, de la ovariectomía, de la palpación transrectal o mediante el marcaje de las estructuras con tinta India (Pierson y Ginther, 1987). Esas observaciones, por ser quirúrgicas, representaban muy pocas observaciones en un mismo animal y por ser animales de matadero, representaban sólo un momento en el ciclo estral de dichos animales.

El advenimiento de la ultrasonografía en la pasada década permitió la observación de los folículos ováricos de forma individual en los ovarios in situ. Esto permitió corroborar las hipótesis sobre el crecimiento folicular y además observar el desarrollo de folículos individualmente.

Savio et al. (1988) reportó el desarrollo de 1 a 4 folículos dominantes durante un ciclo estral encontrando en mayor proporción ciclos con el desarrollo de dos o tres folículos dominantes; sin embargo no reporta, al igual que otros autores, el por qué del desarrollo de esta cantidad de folículos dominantes durante el ciclo estral.

Al crecimiento de un pool de folículos antrales de 3 a 5 mm hasta un folículo dominante (11-20 mm) se le denomina onda (u oleada) de crecimiento folicular. Los autores difieren en los reportes encontrados en cuanto a la proporción de ciclos con dos o tres ondas. Ginther et al. (1989) encontró que las novillas Holstein estudiadas presentaron, mayoritariamente ciclos con dos ondas. Sin embargo Sirois y Fortune (1988) reportaron en novillas de la misma raza, mayoritariamente ciclos con tres ondas.

### 2.2.2. ATRESIA FOLICULAR

La atresia folicular es un proceso universal, característico tanto de mamíferos como de vertebrados no mamíferos (Spey y Coons, 1976). Es el proceso de regresión tanto de folículos dominantes no ovulatorios como subordinados. En sentido general la atresia es un fenómeno que ocurre por la disminución de los pulsos de LH y FSH. Cuando un folículo es dominante ejerce un mecanismo inhibitorio, fundamentalmente sobre la secreción de FSH. Este mecanismo conduce a la atresia del resto de los folículos que emergieron en esa onda. De igual forma, el folículo dominante puede atresarse en caso de persistir niveles de P4 por arriba de 1 ng/ml en sangre, pues la P4 inhibe los pulsos de LH y el folículo dominante no termina su maduración; por consiguiente se atresia.

El primer signo de atresia es manifestado por la degeneración de las células granulosas de folículos antrales. Sin embargo el oocito es afectado en estadíos muy avanzados de atresia (Driancourt, 1991).

La mayor causa de muerte de las células de la Granulosa es el fenómeno denominado "*Apoptosis*". Conceptualmente la Apoptosis es definida como una secuencia de eventos primarios intracelulares programados para la muerte celular. Consiste en la activación endógena de Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-endonucleasa dependiente, la preservación de la integridad de la membrana plasmática, la condensación de las estructuras nucleares y la reducción del contenido de proteínas y del tamaño de las células (Guthrie, et al., 1994). Recientemente Jolly et al., (1994) describió la Apoptosis como un fenómeno opuesto a la Necrosis. Esta al contrario al contrario de la Necrosis requiere de un gen de expresión, lo que implica que la muerte celular es el resultado de una serie de eventos programados.

Se ha estimado que en las especies monovulares alrededor del 99% de los folículos que entran al pool de crecimiento se atresian, en los roedores alrededor del 77% y aproximadamente el 85% de los folículos con diámetro mayor de 1 mm también se atresian (Driancourt, 1991).

Los cambios morfológicos encontrados en la degeneración folicular incluyen picnosis nuclear e hipertrofia de las células de la Granulosa y aumento de la permeabilidad de la lámina basal (Ryan, 1981) citado por Murphy y Pescador, (1996). Además se ha observado pérdida de la vascularidad de la Teca y degeneración del ovocito (McNatty et al., 1984b).

Se han encontrado muchos factores que actúan inhibiendo la Apoptosis, entre ellos están: EGF, TGF, bFGF y el factor de crecimiento de las células germinales. Además se ha demostrado que la FSH y la LH son potentes inhibidores de la Apoptosis en folículos aislados (Tilly et al., 1995) citado por Blondin, et al., (1996).

Otros factores relacionados con la atresia son las IGFBP. De la Sota et al., (1996) indican que hay un incremento demostrable de las IGFBP-2, -4, y -5 cuando la atresia progresa en los folículos subordinados bovinos.

## CONCLUSIONES

- La regulación neuroendocrina es la máxima responsable de la eficiencia de los procesos reproductivos de los animales domésticos.
- El dominio de la regulación neuroendocrina, nos permite un mayor aprovechamiento del potencial reproductivo, genético y productivo de los animales domésticos y la aplicación de tecnologías reproductivas.

## VII. BIBLIOGRAFIA

- Abeyawardene, S. A. and Pope, G. S. 1987. The involvement of progesterone and luteinizing hormone in the termination of the post ovulatory rise in plasma oestradiol-17 concentration in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 15: 27-36.
- Adams, G. P.; Kot, K.; Smith, C. A. and Ginther, O. J. 1992. Selection of a dominant follicle and suppression of follicular growth in heifers. *Anim. Reprod. Sci.* 30: 250-271.
- Adams, G. P. 1994. Control of ovarian follicular wave in cattle: implication for synchronization and superstimulation. *Theriogenology*, 41: 19-24.
- Adams, G. P.; Nasser, L. F.; Bo, G. A.; García, A.; Del Campo, M. R. and Mapletoft, R. J. 1994. Superstimulatory response of ovarian follicles of Wave 1 vs. Wave 2 in Heifers. *Theriogenology*, 42: 1103-1113.
- Ahmad, N.; Townsend, E. C.; Dailey, R. A.; and Inskoop, E. K. 1997. Relationships of Hormonal patterns and fertility to occurrence of two or three waves of ovarian follicles, before and after breeding, in beef cows and heifers. *Anim. Reprod. Sci.* 49: 13-28.
- Alila, H. W.; Dowd, J. P.; Corradino, R. A.; Harris, W. V. and Hansel, W. 1988. Control of progesterone production in small and large bovine luteal cells separated by flow cytometry. *J. Reprod. Fertil.* 82: 645-655.
- Alvarez, J. L. 1996. La condición corporal en la hembra bovina. Dpto. Reproducción. Publicaciones CENSA. La Habana. Cuba.
- Arai, K.; Watanabe, G.; Toya, K. and Sasamoto, S. 1996. Roles of inhibin and estradiol in the regulation of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone secretion during the estrous cycle of the rat. *Biol. of Reprod.* 55: 127-133
- Auletta, F. J. and Flint, A. P. F. 1988. Mecanismos controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women specially in relation to the time of luteolysis. *Endocr. Rev.* 9: 88-105.
- Badinga, L.; Thatcher, W. W.; Wilcox, C. J.; Morris, G.; Entwistle, K and Wolfenson, D. 1994. *Theriogenology*, 42: 1263-1274.
- Baird, A.; Esch, F.; Mormede, P.; Ueno, N.; Ling, N.; Böhlen, P.; Ying, S. Y.; Wehrenberg, W. B. and Guillemin, R. 1986. Molecular characterization of fibroblast growth factor: Distribution and biological activities in various tissues. *Recent. Prog. Horm. Rest.* 42: 143-205.
- Bao, B.; Thomas, M. G. and Williams, G. L. 1997. Regulatory Roles of High-Density and Low-Density Lipoproteins in Cellular Proliferation and Secretion of Progesterone and Insulin-Like Growth Factor by Enriched Cultures of Bovine Small and large Luteal Cells. *J. Anim. Sci.* 75: 3235-3245.
- Baram, T 1977. And Y. Koch: "Gonadotropin releasing hormone in the milk". *Science*, 198:300.
- Bergfelt, D. R.; Kastelic, J. P. and Ginther, O. J. 1991. Continued periodic emergence of follicular waves in non-bred progesterone-treated heifers. *Anim. Reprod. Sci.* 24: 193.
- Bergfelt, D. R.; Bo, G. A.; Mapletoft, R. J. and Adams, G. P. 1997. Superovulatory response following ablation-induced follicular wave emergence at random stages of the oestrous cycle in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 49: 1-12.
- Blanco, G. S. y Campo, E. P. 1997. Regulación Neurohormonal del Ciclo Estral. Monografía. Facultad de Medicina Veterinaria. ISCAH, La Habana.
- Blondin, P.; Dufour, M. and Sirard, M. 1996. Analysis of Atresia in Bovine Follicles Using Different Methods: Flow Cytometry, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, and Classic Histology. *Biol. of Reprod.* 54: 631-637.
- Bo, G. A.; Adams, G. P.; Pierson, R. A. and Mapletoft, R. J. 1995. Exogenous control of follicular wave emergence in cattle. *Theriogenology*, 43: 31-40.
- Bodensteiner, K. J.; Wiltbank, M. C.; Bergfelt, D. R.; Ginther, O. J.; 1996. Alterations in follicular estradiol and gonadotropin receptors during development of bovine antral follicles. *Theriogenology*, 45: 499-507
- Botella Llusia, J.: Tratado de ginecología, t. L, Fisiología Femenina, Ed. Científico Médica, 1966.
- Braier, L. 1982. Diccionario Enciclopédico de Medicina 4 ed. Editorial JIMS. Barcelona, España. P. 468.
- Britt, J.H.1988: "Current concepts of folliculogenesis and endocrinology". *Embryo. Transf.*, 3(4): 1-3.
- Britt, J. H.; Scott, R. G.; Armstrong, J. D.; Whitacre, M. D. 1986. Determinants of Estrous Behavior in Lactating Holstein Cows. *J. Dairy. Sci.* 69: 2195.
- Brogliatti, G. M. 1996. Foliculo aspiración y colección de ovocitos por medio de ecografía-guiada transvaginal en adultos. II Simposio Internacional de Reproducción Animal. 31 de Octubre al 2 de Noviembre. Córdoba, Argentina, p. 165-174.
- Bungartz, L. and Niemann, H. 1994. Assessment of the presence of a dominant follicle and selection of dairy cows suitable for superovulation by a single ultrasound examination. *J. Reprod. Fertil.* 101: 583-591.
- Burke, J. M.; Hampton, J. H.; Staples, C. R. and Thatcher, W. W. 1998. Body condition influences maintenance of a persistent first wave dominant follicle in dairy cattle. *Theriogenology*, 49: 751-760.

- Butcher, R. L.; Reber, J. E.; Lishman, A. W.; Breuel, K. F.; Schrich, F. N.; Spitzer, J. C. and Inskeep, E. K. 1992. Maintenance of Pregnancy in Postpartum Beef Cows That Have Short-Lived Corpora Lutea. *J. Anim. Sci.* 70: 3831-3837.
- Cary, N.C. 1985. SAS Language Guide for Personal Computers, Version 6. Edition SAS Institute Inc.
- Caldani, M.; A. Caraty; J. Pelletier; J.E. Thiery and L.H. Tillet: "Pulsatil release and its control" . En *Reproducción in mammals and man.* (Eds.) C. Thibault; M.C. Levasseur and R.H.F. Hunter, Ellipses, Paris.
- Chen, C.-C. and Johnson Patricia, A. 1996a. Expression of Inhibin and Inhibin/Activin A Subunit in the Granulosa Layer of the Large Preovulatory Follicles of the Hen. *Biol. of Reprod.* 55: 450-454.
- Chen, C.-C. and Johnson Patricia, A. 1996b. Molecular Cloning of Inhibin/Activin A-Subunit Complementary Deoxyribonucleic Acid and Expression of Inhibin/Activin -and A-Subunits in the Domestic Hen. *Biol. of Reprod.* 54: 429-435.
- Clark, M. R.; Marsh J. M. and Lemaire, W. J. 1978. Stimulation of prostaglandin accumulation in preovulatory rat follicles by adenosine 3'-5' monophosphate. *Endocrinology*, 102: 39-44.
- Clarke, J. J. 1988. GnRH secretion. In 11th. International Congress on Animal Reproduction and A.I. November. Dublin, Ireland. 5: 1-9.
- Combarnous, Yves: "Gonadotropins: Structure-Synthesis-Funcions". En: *Reproduction in animals and man*, (Eds.) C. Tribault; M.C. Levasseur and R.H.F. Hunter, Ellipses, Paris, 1993.
- Cupp, A. S.; Stumpf, T. T.; Kojima, N.; Werth, L. A.; Wolfe, M. W.; Roberson, M. S.; Kittok, R. J. and Kinder, J. E. 1990. Effect of day of estrous cycle on pattern of luteinizing hormone (LH) secretion in the bovine female. *J. Anim. Sci.* (Abstr.) 68 (suppl. 1): 442.
- Daniel, S. A. J. and Armstrong, D. T. 1980. Enhancement of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity by androgen in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*, 107: 1020-1027.
- De la Sota, R. L.; Simmen, F. A.; Diaz, T.; and Thatcher, W. W. 1996. Insulin-Like Growth Factor System in Bovine First-Wave Dominant and Subordinate Follicles. *Biol. of Reprod.* 55: 803-812.
- Derivaux, J 1976. *Reproducción de los animales domésticos*, Ed Acirbia, Zaragoza.
- De Roover, R.; Donnay, I.; Kinnar, T.; Massip, A. and Dessy, F. 1997. Follicular monitoring as a means to select donors for ovum pick up. *Theriogenology*, 47: 154.
- Dielman, S. J.; Kruip, Th. A. M.; Fontijne, P.; De Jong, W. H. R. and Van Der Weyden, G. C. 1983. Changes in oestradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid and in the micromorphology of preovulatory bovine follicles relative to the peak of luteinizing hormone. *J. Endocrinol.* 97: 31-43.
- Dissen, G. A.; Les Dee, W. and Ojeda, S. R. 1993. Neural and neurotrophic control of ovarian development. En: Adashi, E. Y. and Leung, P. C. K. (eds). *The Ovary*. Raven Press Ltd. New York. p. 1-19.
- Donaldson, L. and Hansel, W. 1965. Histological study of bovine corpora lutea. *J. Dairy Sci.* 48: 905-909.
- Donaldson, L. E. and Hansel, W. 1968. Cystic corpora lutea and normal and cystic graafian follicles in the cow. *Aust. Vet. J.* 44: 304-308.
- Driancourt, M. 1991. Follicular dynamics in sheep and cattle. *Theriogenology*, 35: 55-79.
- Dubois, P. 1993: "The hypothalamic-pituitary axis embryological, morphological and functional aspects" En: *Reproduction in mammals and man.* (Eds.) C. M.C. Levasseur and R:H:F. Hunter. Ellipses, Paris.
- Erickson, B. H. 1966. Development and senescence of the postnatal bovine ovary. *J. Anim. Sci.* 25: 800-804.
- Erickson, G.F.; Magoffin, D.A.; Dyer, C.A.; Hofeditz, C. 1985. The ovarian androgen producing cells: A review of structure/function relationships. *Endocr. Rev.* 6: 213-219.
- Fanjul, L. F.; Ruiz, C. M.; Hsueh, J. W. 1984. Estrogen regulation of progestin biosynthesis enzymes in cultured rats granulosa cells. *Biol. of Reprod.* 30: 903.
- Ferrer, R. y Morais, M. 1980. Crecimiento y desarrollo de novillas Holstein, 3/4 Holstein 1/4 Cebú y 5/8 Holstein 3/8 Cebú . Crecimiento y desarrollo como indicadores de resistencia y defectos biométricos. *Rev. Salud Animal*, 2: 115-132.
- Fields, M. J. and Fields, P. A. 1996. Morphological characteristics of the bovine corpus luteum during the estrous cycle and pregnancy. *Theriogenology*, 45: 1295-1325.
- Figueiredo, R. A.; Barros, C. M.; Pinheiro O. L. and Soler, J. M. P. 1997. Ovarian follicular dynamics in Nelore breed (Bos Indicus) cattle. *Theriogenology*, 47: 1489-1504.
- Findlay, J. K. 1993. An update on the roles of inhibin, activin, and follistatin as local regulators of folliculogenesis. *Biol. of Reprod.* 48: 15-23.
- Fortune, J. E.; Sirois, J. and Quirk, S. M. 1988. The growth and differentiation of ovarian follicles during the bovine estrous cycle. *Theriogenology*, 29: 95-109.
- Ginther, O. J. and Pierson, R. A. 1984. Ultrasonic anatomy and pathology of the equine uterus. *Theriogenology*, 21: 505-515.
- Ginther, O. J.; Knopf, L. and Kastelic, J. P. 1989. Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycles with two and three follicular waves. *J. Reprod. Fertil.* 87: 223-230.
- Ginther, O. J.; Wiltbank, M. C.; Fricke, P. M.; Gibbons, J. R. and Kot, K. 1996. Selection of the Dominant Follicle in Cattle. *Biol. of Reprod.* 55: 1187-1194.
- Girsh, E.; Wang, W.; Mamluk, R.; Ardití, F.; Friedman, A.; Milvae, R. A.; Meidan, R. 1996. Regulation of endothelin-expression in the bovine corpus luteum: elevation by prostaglandin F2. *Endocrinology*, 137: 5191-5196.
- Grazul-Bilska, Anna; Lawrence P. Reynolds; Williams D. Slanger and Dale A. Redmer. 1992. Production of Heparin-Binding Angiogenic Factor(s) by Bovine Corpora Lutea During Pregnancy. *J. Anim. Sci.* 70: 254-262.
- Green, J.D. and G.W. Harris 1949: *J. O Phisiology*, 108: 359.
- Greenwald, G. S. and Terranova, P. F. 1988. Follicular Selection and Its Control. En: Knobil, E. and Neill, J. D. (eds). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York, p. 387-445.

- Grimard, B.; Humblot, P.; Ponter, A. A.; Mialot, J. P.; Sauvant, D. and Thibier, M. 1995. Influence of postpartum energy restriction on energy status, plasma LH and oestradiol secretion and follicular development in suckled beef cows. *J. Reprod. Fertil.* 104: 173-179.
- Grygar, I.; Kudlác, E.; Doležel, R. and Nedbálková, J. 1997. Volume of luteal tissue and concentration of serum progesterone in cows bearing homogeneous corpus luteum or corpus luteum with cavity. *Anim. Reprod. Sci.* 49: 77-82.
- Guilbault, L. A.; Grasso, F.; Lussier, J. G.; Matton, P. and Rouillier, P. 1991. Decreased superovulatory responses in heifers superovulated in the presence of a dominant follicle. *J. Reprod. Fertil.* 91: 81-89.
- Guilbault, L. A.; Lussier, J. G. and Grasso, F. 1992. Interrelationship of hormonal and ovarian responses in superovulated heifers pretreated with FSH-P at the beginning of the estrous cycle. *Theriogenology*, 37: 1029-1040.
- Guthrie, H. D.; Welch, G. R.; Cooper, B. S.; Zalcaria, A. D. and Johnson, I. A. 1994. Flow cytometric determination of degraded deoxyribonucleic acid in granulosa cells to identify atretic follicles during preovulatory maturation in the pig. *Biol. of Reprod.* 50: 1303-1311.
- Hahn, J. 1992. Attempts to explain and reduce variability of superovulation. *Theriogenology*, 38: 269-275.
- Hammond, J. M.; Hsu, C. -J.; Mondschein, J. S. and Canning, S. F. 1988. Paracrine y autocrine functions of growth factors in the ovarian follicle. *J. Anim. Sci.* 66: 21-31.
- Hansel, W.; Concannon, P. W. and Lukaszewska, J. H. 1973. Corpora lutea of the large domestic animals. *Biol. of Reprod.* 8: 222-245.
- Hansel, W. and Corvey, E. M. 1983. Physiology of the estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 57(suppl. 2): 404-424.
- Hansel, W.; Dowd, J. P. 1986. New concepts of the control of corpus luteum function. *J. Reprod. Fertil.* 78: 255.
- HARRISON, F.A.; R:B. Heap; E:W. HORTON et al. 1972: "Identification of prostaglandin F2oc in uterine fluid from the non-pregnant sheep With an autotransplanted ovary". *J. Of Endocrinology*, 53:215-222.
- Henderson, K. M.; Franchimont, P.; Charlet-Renard, Ch. and McNatty, K. P. 1984. Effect of follicular atresia on inhibin production by bovine granulosa cells in vitro and inhibin concentrations in the follicular fluid. *J. Reprod. Fertil.* 72: 1-8.
- Hillier, S. G.; van den Boogard, A. M. J.; Reichert, L. E. Jr. and van Hall, E. V. 1980. Intraovarian sex steroid hormone interactions and the regulation of follicular maturation: aromatization of androgens by human granulosa cells in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50: 640.
- Hillier, S. G. and De Zwart, F. A. 1981. Evidence that granulosa cell aromatase induction/activation by follicle stimulating hormone is an androgens receptor-regulated process in vitro. *Endocrinology*, 109: 1303.
- Hirshfield, A. N. 1991. Development of follicles in the mammalian ovary. *Inter. Rev. Cyt.* 124: 43-101.
- Hoffman, B.; Schams, D.; Bopp, R.; Ender, M. L.; Gimenez, T.; and Karg, H. 1974. Luteotrophic factors in the cow: evidence for LH rather than prolactin. *J. Reprod. Fertil.* 40: 77-85.
- Holy, L. 1987. *Biología de la Reproducción Bovina*. La Habana. Ed. Científico Técnica. p. 37-61.
- Howard, W. J.; Rozzili, D. J.; Winfield, D. G.; Englund, I. K. J. and Goding, J. R. 1983. The importance of the follicular phase to success and failure in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 40: 317.
- Huhtinen, M.; Raino, V.; Aalto, J; and Bredbacka, P. 1992. Increased ovarian responses in the absence of the dominant follicle in superovulated cows. *Theriogenology*, 37: 457-463.
- Hulshof, S. C. J.; Dijkstra, G.; Van der Beek, E. M.; Bevers, M. M.; Figueiredo, J. R.; Beckers, J. F. and Van den Hurk, R. 1994. Immunocytochemical localization of vasoactive intestinal peptide and neuropeptide Y in the bovine ovary. *Biol. of Reprod.* 50: 553-560.
- Hulshof, S. C. J.; Figueiredo, J. R.; Beckers, J. F.; Bevers, M. M., Van den Donk, L. and Van den Hurk, R. 1995. Effects of recombinant human FSH, 17 -oestradiol, and their combination on bovine preantral follicles in vitro. *Theriogenology*, 44: 217-226.
- Hurnik, J.F. 1987. Sexual behavior of female domestic mammals. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 3: 423-461.
- Intervet. 1995. *Fisiología de la Reproducción Animal*. En: *Compendium de Reproducción Animal*. España. Ed. Laboratorios Intervet S.A. p. 1-11.
- Ireland, J. J. and Roche, J. F. 1982. Effect of progesterone on basal LH and episodic LH and FSH secretion in heifers. *J. Reprod. Fertil.* 64: 295-302.
- Ireland, J. J. and Roche, J. F. 1983. Growth and differentiation of large antral follicles after spontaneous luteolysis in heifers: Changes in concentration of hormones in follicular fluid and specific binding of gonadotropins to follicles. *J. Ani. Sci.* 57: 157-167.
- Ireland, J. J. and Roche, J. F. 1987. Hypotheses regarding development of dominant follicles during a bovine estrous cycle. En: Roche, J. F. and Callaghan, D. O'. *Follicular Growth and Ovulation Rate in Farm Animals*. Eds. Martinus Nijhoff Publishers. The Hague. The Netherlands. p. 1-17.
- Jiménez, J. 1985. *Siboney. Elite (folleto)*. Publicaciones MINAGRI-CENCOP.
- Jolly, F. D.; Tisdall, D. J.; Heath, D. A.; Lun, S. and McNatty, K. P. 1994. Apoptosis in bovine granulosa cells in relation to steroid synthesis, cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate response to follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, and follicular atresia. *Biol. of Reprod.* 51: 934-944.
- Jones, P. B. C.; Welsh, T. H. Jr. and Hsueh, A. J. W. 1982. Regulation of ovarian progesterone production by EGF in cultured rat granulosa cells. *J. Biol. Chem.* 257: 1268-1273.
- Karsch, J. F. 1987. Central actions of ovarian steroids in the feed-back regulation of pulsatile secretion of luteinizing hormone. *Ann. Rev. Physiol.* 49: 365-382.
- Kastelic, J. P.; Pierson, R. A. and Ginther, O. J. 1990. Ultrasonic morphology of corpora lutea and central luteal cavities during the estrous cycle and early pregnancy in heifers. *Theriogenology*, 34: 487-498.

- Kastelic, J. P. 1996. Reproductive physiology of the bovine female. Agriculture Canada Research Station. Lethbridge, Alberta, Canada.
- Kawakami, M.; Kubo, K.; Uemura, T.; Nagase, M.; and Hayashi, R. 1981. Involvement of ovarian innervation in steroid secretion. *Endocrinology*, 109: 136-145.
- Kim, I. and Greenwald, G. S. 1984. Further studies on in vitro steroidogenesis by luteal cells from long term hypophysectomized rats. *Biol. of Reprod.* 30: 824.
- Knecht, M and Catt, K. J. 1983. Modulation of cAMP-mediated differentiation in ovarian granulosa cells by epidermal growth factor and platelet-derived growth factor. *J. Biol. Chem.* 258: 2789-2794.
- Knecht, M. 1986. Production of a cell-associated and secreted plasminogen activator by cultured rat granulosa cells. *Endocrinology*, 118: 348-353.
- Knopf, L.; Kastelic, J.P.; Schallenberger, E. and Ginther, O.J. 1989. Ovarian follicular dynamics in heifers: test of two-wave hypothesis by ultrasonically monitoring individual follicles. *Dom. Anim. Endocr.* 6: 111-119.
- Ko, J. C. H.; Kastelic, J. P.; Del Campo, M. R. and Ginther, O. J. 1991. Effect of a dominant follicle on ovarian follicular dynamics during the oestrous cycle in heifers. *J. Reprod. Fertil.* 91: 511-519.
- Kohda, H.; Mori, T.; Ezaki, Y.; Nishimura, T.; and Kambegawa, A. 1980. A progesterone-dependent step in ovulation induced by human chorionic gonadotrophin in immature rats primed with pregnant mare serum gonadotrophin. *J. Endocrinol.* 87: 105-107.
- Laird Wilson, Jr.; Cenedella, R. J.; Butcher, R. L. and Inskeep, E. K. 1972. Levels of prostaglandins in the uterine endometrium during the ovine estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 34: 93-99.
- Leymarie, P. and J. Martal. "The corpus luteum from cycle to gestation". En *Reproduction in mammals and man.* (Eds.) C. Thibault; M.C. Levasseur and R.H.F. Hunter, Ellipses, Paris, 1993.
- Ling, N.; De Paolo, L. V.; Bicsak, T. A. and Shimasaki, S. 1990. Novel Ovarian Regulatory Peptides: Inhibin, Activin and Follistatin. *Clin. Obst. and Gynec.* 33: 690-702.
- Lipner, H. 1988. Mechanism of Mammalian Ovulation. En: Knobil, E.; Neill, J. D. (eds). *The physiology of Reproduction.* Raven Press. New York. p. 447-477.
- López Delia y Ribas Miriam. 1993. Formación de nuevas razas lecheras. Resultados en Cuba. *Rev. Cubana Cienc. Agríc.* 27: 1-9.
- Lucy, M. C.; Thatcher, W. W. and MacMillan, K. L. 1990. Ultrasonic identification of follicular populations and return to estrus in early postpartum dairy cows given intravaginal progesterone for 15 days. *Theriogenology*, 34: 325-340.
- Lucy, M. C.; Staples, C. R.; Michel, F. M. and Thatcher, W. W. 1991. Effect of feeding calcium soaps to early postpartum dairy cows on plasma prostaglandin F<sub>2</sub>, luteonizing hormone, and follicular growth. *J. Dairy Sci.* 74: 483.
- Lucy, M. C.; Savio, J. D.; Badinga, L.; De La Sota, R. L. and Thatcher, W. W. 1992. Factors That Affect Ovarian Follicular Dynamics in Cattle. *J. Anim. Sci.* 70: 3615-3626.
- Lussier, J. G.; Matton, P.; and Dufour, J. J. 1987. Growth rates of follicles in the bovine ovary. *J. Reprod. Fertil.* 81: 301-307.
- Mann, G. E. and Lamming, G. E. 1995. Progesterone inhibition of the development of the luteolytic signal in cows. *J. Reprod. Fertil.* 104: 1-5.
- Mann, G. E.; Lamming, G. E. and Payne, J. H. 1998. Role of early luteal phase progesterone in control of the timing of the luteolytic signal in cows. *J. Reprod. Fertil.* 113: 47-51
- Mapletoft, R. J. and Pierson, R. A. 1993. Factors affecting superovulation in the cow: practical considerations. *IETS Embryo Transfer Newslett*, 11: 14-24.
- Mapletoft, R. J.; Bo, G. A. and Del Campo, M. R. 1994. Factores que afectan la superovulación en la vaca: Consideraciones prácticas. *Aula Veterinaria. Bovis*, 58: 31-49.
- Marion, G. B.; Gier, H. T. and Choudary, J. B. 1968. Micromorphology of the bovine ovarian follicular system. *J. Anim. Sci.* 27: 451.
- Martal, J. And L. Cedard 1993: "Endocrine functions of the placenta", En: *Reproduction in mammals and man.* (Eds.) C. Thibault; M.C. Levasseur y R.H.F. Hunter. Ellipses, Paris.
- Matton, P.; AdelaKoun, V.; Couture, Y. and Dufour, J. J. 1981. Growth and replacement of the bovine ovarian follicles during the estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 52: 813-820.
- Mc Donald, L 1991: *Endocrinología Veterinaria y reproducción*, Nueva Editorial Interamericana Mc Graw-Hill, México D.F.
- McNatty, K. P.; Hunter, W. M.; Mc Neilly, A. S.; and Sawers, R. S. 1975. Change in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human Graafian follicles throughout the menstrual cycle. *J. Endocrinol.* 64 : 555-571.
- McNatty, K. P.; Smith, D. M.; Makris, A.; Osathanondh, R.; and Ryan, K. J. 1979a. The microenvironment of the human antral follicle: interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells and the status of the oocyte in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49: 851-860.
- McNatty, K. P.; Gibb, M.; Dobson, C.; Thurley, D.C. and Findlay, J.C. 1979b. Metabolism of androstenedione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. *Steroids*, 34: 429.
- McNatty, K. P.; Hunter, J.; Moore Smith, D.; Osathanandh, R. and Ryan K.J. 1979c. The production of progesterone, androgens and estrogen by granulosa cells, thecal tissue and stromal tissue from human ovaries in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49: 687.
- McNatty, K. P.; Heath D. A.; Henderson, K.M.; Lum, S.; Hurst, P. R.; Ellis, L. M.; Montgomery, G. W.; Morrison, L.; and Thurley, D. C. 1984a. Some aspects of thecal and granulosa cell function during follicular development in the bovine ovary. *J. Reprod. Fertil.* 72: 39-53.
- McNatty, K. P.; Heath, D. A.; Lum, S.; Fansin, J.; McDiarmid, J. M. and Henderson, K.M. 1984b. Steroidogenesis by bovine theca interna in an in vitro perfusion system. *Biol. of Reprod.* 30: 159-170.

- Menéndez Buxadera, A. Importancia del cruzamiento para aumentar la producción lechera. Primera reunión de PROTAN. CIMA. La Habana. Octubre 1998.
- Milvae, R. A. and Hansel, W. 1980. Concurrent uterine venous and ovarian arterial prostaglandin F concentration in heifers treated with oxytocin. *J. Reprod. Fertil.* 60: 7-15.
- Milvae, R. A. and Hansel, W. 1983. Prostacyclin, prostaglandin F2 and progesterone production by bovine luteal cells during the estrous cycle. *Biol. of Reprod.* 29: 1063-1068.
- Milvae, R. A.; Alila, H. W.; Bushmich, S. L. and Hansel, W. 1991. Bovine corpus luteum function after removal of granulosa cells from the preovulatory follicle. *Dom. Anim. Endocrinol.* 8: 439-443.
- Milvae, R. A.; Hinckley, S. T.; Carison, J. C. 1996. Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. *Theriogenology*, 45: 1327-1349.
- Monniaux, D.; Mariana, J. C. and Gibson, W. R. 1984. Action of PMSG on follicular population in the heifers. *J. Reprod. Fertil.* 70: 243-253.
- Monniaux, D.; Huet, C.; Besnard, N.; Clément, F.; Bosc, M.; Pisselet, C.; Morget, P.; J. C. Mariana. 1996. Follicular growth and ovarian dynamics in mammals. *J. Reprod. Fertil.* (in press).
- Moon, Y. S.; Phi, L.T. and Armstrong, D.T. 1975. 17 estradiol biosynthesis in cultured granulosa and thecal of follicle stimulating hormone on estradiol 17 secretion by hypophysectomized rat ovaries in organ culture. *Endocrinology*, 47: 244.
- Moon, Y. S.; Knobil, E.; Martin, W. R. 1978. 17 estradiol biosynthesis in cultured granulosa and thecal cells of human ovarian follicles stimulation by follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 263.
- Morais, M. 1983. Estudio comparativo de la tolerancia al calor y ganancia de peso entre terneras de los cruces 5/8 Holstein x 3/8 Cebú x 1/4 Holstein (inter se), 5/8 H x 3/8 C y 3/4 H x 1/4 C. *Rev. Salud Anim.* 5: 793-801.
- Morales, C. D. 1998. Respuesta superovulatoria en vacas anéstricas previamente tratadas con implantes de Syncro-Mate-B y Benzoato de Estradiol. Tesis en opción al título de Maestro en Ciencias de la Reproducción Animal. CENSA, La Habana, p.23-54.
- Murphy, M. G.; Enright, W. J.; Crowe, M. A.; McConnell, K.; Spiecer, L. J.; Boland, M. P. and Roche, J. F. 1991. Effect of dietary intake on pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle in beef heifers. *J. Reprod. Fertil.* 92: 333-338.
- Murphy, B. D. and Pescador, N. 1996. Biología celular de la Foliculogénesis bovina. En: II Simposio Internacional de Reproducción Animal. Resúmenes. Córdoba, Argentina. 31 Octubre-2 Noviembre p. 1-11.
- Nalbandov, A.V 1969. Fisiología de la reproducción. Ed Acribia, Zaragoza.
- Nasser, L. F.; Adams, G. P.; Bo, G. A. and Mapletoft, R. J. 1993. Ovarian superstimulatory response relative to follicular wave emergence in heifers. *Theriogenology*, 40: 713-724.
- Nimrod, A.; Erickson, G. F.; and Ryan, K. J. 1976. A specific FSH receptor in rat granulosa cells properties of binding in vitro. *Endocrinology*, 98: 56.
- Niswender, G. D.; Reimers, T. J.; Diekman, M. A.; and Nett, T. M. 1976. Blood flow: A mediator of ovarian function. *Biol. of Reprod.* 14: 64-81.
- Niswender, G. D. and Nett, T. M. 1988. The Corpus Luteum and Its Control. En: Knobil, E.; Neill, J. (eds). *The Physiology of Reproduction*. Editorial Raven press. New York. Volumen 1. p. 489-525.
- Niswender, G.D., J.L Juengel and W.J. Mc Guire 1994: Luteal function: The estrous cycle and early pregnancy. *Biol. Reprod.*,50:239.
- O'Shea, J. D.; Rodgers, R. J.; D'Ócchio, M. J. 1989. Cellular composition of the cyclic corpus luteum of the cow. *J. Reprod. Fertil.* 85: 483-487.
- Ohtani, M; Kobayashi, S.; Miyamoto, A.; Hayashi, K; Fukui, Y. 1998. Real-Time Relationship between Intraluteal and Plasma Concentrations of Endothelin, Oxytocin, and Progesterone during Prostaglandin F2 -Induced Luteolysis in the Cow. *Biol of Reprod.* 85: 103-108.
- Padrón, D. R. S. 1990. Temas de reproducción femenina. Editorial Científico Técnica. Ciudad de la Habana. p. 17-34.
- Parry, D. M.; Willcox, D. L.; Thorburn, G. D. 1980. Ultrastructural and cytochemical study of the bovine corpus luteum. *J. Reprod. Fertil.* 60: 349-357.
- Peters, H.; Byskov, A. G.; Himelstein-Braw, R.; and Faber, M. 1975. Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary. *J. Reprod. Fertil.* 45: 559-566.
- Pierson, R. A. and Ginther, O. J. 1984. Ultrasonography of the bovine ovary. *Theriogenology*, 21: 495-504.
- Pierson, R. A. and Ginther O. J. 1986. Ovarian follicular populations during early pregnancy in heifers. *Theriogenology*, 26 : 649-659.
- Pierson, R. A. and Ginther O. J. 1987a. Ultrasonographic appearance of the bovine uterus during the estrous cycle. *J. Vet. Med. Assoc.* 190: 995-1002
- Pierson, R. A. and Ginther, O. J. 1987b. Follicular Populations During the Estrous Cycle in Heifers. . Influence of Day. *Anim. Reprod. Sci.* 14: 165-176.
- Pierson, R. A. and Ginther O. J. 1988. Ultrasonic imaging of the ovaries and uterus in cattle. *Theriogenology*, 29: 21-37
- Pierson, R. A.; Kastelic, J. P. and Ginther O. J. 1988. Basic principles and techniques for transrectal ultrasonography in cattle and horses. *Theriogenology*, 29: 3-19.
- Pierson, R. A.; Bo, G. A. y Adams, G. P. 1994. Uso de la ultrasonografía para el estudio de los eventos reproductivos en el bovino. En: Resúmenes, I Simposio Internacional de Reproducción Animal 22-24 de Octubre, Córdoba, Argentina. p. 1-9.
- Ponce de León, Raquel; de Bien, R. y Caran, N. 1988. Comparación entre vacas Holstein 3/4.1/4 y 5/8.3/8 Holstein-Cebú en sus primeras dos lactancias. *Rev. Cubana Cienc. Agríc.* 22: 121-134.
- Quirk, S. M.; Hickey, G. J. and Fortune, J. E. 1986. Growth and regression of ovarian follicles during the follicular fase of the oestrous cycles in heifers undergoing spontaneous and PGF-2 -induced luteolysis. *J. Reprod. Fertil.* 77: 211-219.

- Rajamahendran, R. and Taylor, C. 1991. Follicular dynamics and temporal relationship among body temperature, oestrus, the surge of luteinizing hormone and ovulation in Holstein heifers treated with norgestomet. *J. Reprod. Fertil.* 92: 461-467.
- Rhodes, F. M.; De' ath, G. and Entwistle, K. W. 1995a. Animal and temporal effects on ovarian follicular dynamics in Brahman heifers. *Anim. Rep. Sci.* 38: 265-277.
- Rhodes, F. M.; Fitzpatrick, L. A.; Entwistle, K. W. and De'ath, G. 1995b. Sequential changes in ovarian follicular dynamics in *Bos indicus* heifers before and after nutritional anoestrus. *J. Reprod. Fertil.* 41-49.
- Richards, J. S. and Midgley, A. R. 1976. Protein hormone action: a key to understanding ovarian follicular and luteal cell development. *Biol. of Reprod.* 14: 82.
- Richards, J. S.; Ireland, J. J.; Rao, M. C.; Bernath, G. A.; Midgley, A. R. Jr.; and Riechert, L. E. Jr. 1976. Ovarian follicular development in the rat: Hormone receptor regulation by estradiol, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. *Endocrinology*, 99: 1562-1570
- Rivera, G. 1993. Regulación neuroendocrina de la función ovárica. En: Palma, G. y Brem, G. Transferencia de embriones y biotecnología de la reproducción en la especie bovina. Editorial Hemisferio Sur. Buenos Aires. Argentina. p. 43-63.
- Roberson, M. S.; Wolfe, M. W.; Stumpf, T. T.; Kittok, R. J. and Kinder, J. E. 1989. Luteinizing hormone secretion and corpus luteum function in cows receiving two levels of Progesterone. *Biol. of Reprod.* 41: 997-1003.
- Rombauts, L.; Vanmontfort, D.; Decuypere, E.; Verhoeven, G. 1996. Inhibin and Activin have antagonistic paracrine effects on gonadal steroidogenesis during the development of the chicken embryo. *Biol of Reprod.* 54: 1229-1237.
- Ronda, R.; Giorgia Tizol; María H. Fernández; Pérez-Beato, O y Granado, A. 1981. Comportamiento reproductivo de razas y cruces formadores de dos nuevas razas lecheras en Cuba. *Rev. Salud Anim.* 3: 169.
- Rotten, D 1993: "Regulation of FSHsynthesis and secretion" En: *Reproduction in mammals and man.*(Eds.) C. Thibault; M.C. Levasseur and R:H.F. Hunter, Ellipses, Paris.,
- Roy, S. K. 1993. TGF- potentiation of FSH-induced DNA synthesis in hamster preantral follicles is mediated by a latent induction of EGF. *Biol. of Reprod.* 48: 558-563.
- Savio, J. D.; Keenan L.; Boland, M. P.; and Roche, J. F. 1988. Pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle of heifers. *J. Reprod. Fertil.* 83: 663-671.
- Savio, J. D.; Thatcher, W. W.; Badinga, L. and De la Sota, R. L. 1990 Turnover of dominant ovarian follicles is regulated by progestins and dynamics of LH secretion in cattle. *J. Reprod. Fertil. Abstr. Ser.* 6: 23.
- Savio, J. D.; Bongers, H.; Drost, M.; Lucy, M. C. and Thatcher, W. W. 1991. Follicular dynamics and superovulatory response in Holstein cows treated with FSH-P in different endocrine states. *Theriogenology*, 35: 915-929.
- Savio, J. D.; Thatcher, W. W.; Badinga, L. and De la Sota, R. L. 1990 Turnover of dominant ovarian follicles is regulated by progestins and dynamics of LH secretion in cattle. *J. Reprod. Fertil. Abstr. Ser.* 6: 23.
- Schallenberger, E.; Schams, D.; Bullerman, B. and Walters, D. L. 1984. Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian steroids and ovarian oxytocin during prostaglandin-induced regression of the corpus luteum in the cow. *J. Reprod. Fertil.* 71: 493-501.
- Shams, D; F. Hofert; E. Shllemberger; M. Hartl and H. Karg 1976: "Pattern of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulatig hormone (FSH) in bovine blood plasma after inyección of a synthetic gonadotropin releasig hormone (GnRH)"*Theriogenology.* 1:137-151.
- Sharpe, R.M. 1984. Bibliography on intragonadal hormones. *Bibliogr. Reprod.*, 44: C1-C16.
- Singh, J.; Pierson, R. A.; Adams, G. P. 1997. Ultrasound image atributes of the bovine corpus luteum: Structural and functional correlates. *J. Reprod. Fertil.* 109: 35-44.
- Sirois, J. and Fortune, J. E. 1988. Ovarian Follicular Dynamics during the Estrous Cycle in Heifers Monitored by Real-Time Ultrasonography. *Biol. of Reprod.* 39: 308-317.
- Sirois, J. and Fortune, J. E. 1990. Lengthening of the bovine estrous cycle with low levels of exogenous progesterone: a model for studying ovarian follicular dominance. *Endocrinology*, 127: 916.
- Smith, M. F. 1986. Recent advances in corpus luteum physiology. *J. Dairy Sci.* 69: 911-926.
- Smith, M. F.; McIntush, E. W.; Smith, G. W. 1994. Mechanisms associated with corpus luteum development. *J. Anim. Sci.* 72: 1857-1872.
- Spey, L. L. and Coons, P. J. 1976. Factors which influence ovulatory degradation of rabbit ovarian follicles. *Biol. of Reprod.* 14: 233-245.
- Spicer, L. J. and Echterkamp, S. E. 1986. Ovarian follicular growth, function and turnover in cattle: A review. *J. Anim. Sci.* 62: 428-451.
- Spicer, L. J. and Stewart R. E. 1996. Interactions among Basic Fibroblast Growth Factor, Epidermal Growth Factor, Insulin, and Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) on Cell Numbers and Steroidogenesis of Bovine Thecal Cells: Role of IGF-Receptors. *Biol. of Reprod.* 54: 255-263.
- Staigmiller, R. B. and England, B. G. 1982. Folliculogenesis in the bovine. *Theriogenology*, 17: 42-52.
- Taylor, C. and Rajamahendran, R. 1991. Follicular dynamics, corpus luteum growth and regression in lactating dairy cattle. *Can. J. Anim. Sci.* 71: 61.
- Terasawa, E.; Weishar, D. and Rubens, L.Y. 1980. Positive feed-back effect of progesterone. Luteinizing Hormone (LH) release in cyclic female rhesus monkeys: LH response occurs in two phases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 1245.
- Thibault, C. 1977. Are follicular maturation and oocyte maturation independent processes? *J. Reprod. Fertil.* 51: 1-15.
- Tisdall, D. J.; Watanabe, K.; Hudson, N. L.; Smith, P.; McNatty, K. P. 1995. FSH receptor gene expression during ovarian follicle developmental in sheep. *J. of Mol. Endocrinol.* 15: 273-281.
- Tsafiriri, A. 1988. Local Nonsteroidal Regulators of Ovarian Function. En: Knobil, E. and Neill, J. (eds). *The Physiology of Reproduction.* Raven Press Ltd. New York. p. 527- 565.

- Turzillo, A. M. and Fortune, J. E. 1990. Suppression of the secondary FSH surge with bovine follicular fluid is associated with delayed ovarian follicular development in heifers. *J. Reprod. Fertil.* 89: 643-653.
- Vernon, M. W.; Zavy, M. T.; Aisquith, R. L.; and Sharp, D. C. 1981. Prostaglandin F2 in the equine endometrium: Steroid production and production capacities during the estrous cycle and early pregnancy. *Biol. of Reprod.* 25: 581-589.
- Vernon, R. K. and Spicer, L. J. 1994. Effects of basic fibroblast growth factor and heparin on follicle-stimulating hormone-induced steroidogenesis by bovine granulosa cells. *J. Anim. Sci.* 72: 2696-2702.
- Wandji, S. A.; Srsen, V.; Voss, A. K.; Eppig, J. J.; Fortune, J. E. 1996. Initiation In vitro of Growth of Bovine Primordial Follicles. *Biol of Reprod.* 55: 942-948.
- Wassarman, P. M. 1988. The mammalian ovum. En: Knobil, E. and Neill, J. D. (eds). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York, p. 69-102.
- Walters, D. L. 1984: D. Shams and E. Shalleberger: "Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian steroids and oxytocin during the luteal phase of the oestrous cycle in the cow", *J. Reprod. Fertil.* 71:479,
- Webb, R.; Gong, J. G. and Bramley, T. A. 1994. Role of growth hormone and intrafollicular peptides in follicle development in cattle. *Theriogenology*, 41: 25-30.
- Weston, P. G., and Hixon, J. E. 1980. Effects of in vivo prostaglandin F2 administration on in vitro progesterone synthesis by bovine corpora lutea. *Biol. of Reprod.* 22: 259-268.
- Wiltbank, M. C.; Pursley, R. J.; Fricke, P. M.; Vasconcelos, J.; Guenther, J. N.; Gibbons, J. R. Ginther, O. J. 1997. Development of A.I. and E.T. programs that do not require detection of estrus using recent information on follicular growth. (in press).
- Woodruff, T. K.; Lyon, R. J.; Hansen, S. E.; Rice, G. C. and Mather, J. P. 1990. Inhibin and activin locally regulate rat ovarian folliculogenesis. *Endocrinology*, 127: 3196-3205.
- Xu, Z.; Garverick, H. A.; Smith, G. W.; Smith, M. F.; Hamilton, S. A.; Younquist, R. S. 1995. Expression of FSH and LH receptor mRNA in bovine follicles during the first follicular wave. *Biol of Reprod.* 53: 951-957.
- Zeleznik, A. J. 1981. Premature elevation of systemic estradiol reduces serum levels of the follicle stimulating hormone and lengthens the follicular phase of menstrual cycle in rhesus monkeys. *Endocrinology*, 109: 352.

[Volver a: Cría](#)