

Gonadotropina kosmówkowa jako kluczowy czynnik regulujący implantację zarodka

Chorionic gonadotropin as the key factor for embryo implantation

Szmidt Maciej¹, Sysa Paweł¹, Bartyzel Bartłomiej Jan¹, Niemiec Tomasz²

¹ Katedra Nauk Morfologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

² Wydział Nauk o Zwierzętach,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie

Gonadotropina kosmówkowa (CG), jako czynnik zarodkowy, kontroluje proces implantacji i formowania się ciąży. Hormon ten reguluje funkcje błony śluzowej macicy zarówno poprzez wpływ na produkcję progesteronu, jak i poprzez bezpośrednie oddziaływanie na komórki endometrium. Badania ostatnich lat wskazują na kluczową rolę CG w kontroli najważniejszych procesów związanych z implantacją, takich jak apoptoza, angiogeneza, matczyzna odpowiedź immunologiczna i migracja trofoblastu.

Przeгляд piśmiennictwa ostatnich lat wskazuje na decydującą rolę gonadotropiny kosmówkowej w procesie formowania się ciąży i sugeruje potencjalne zastosowanie medyczne tego hormonu.

Słowa kluczowe: **gonadotropina kosmówkowa / implantacja / decidualizacja /
/ zarodek / endometrium /**

Abstract

Chorionic gonadotropin (CG), as a embryonic factor, controls the implantation process and pregnancy formation. The hormone regulates endometrial functions by its influence on progesterone production and direct modulation of endometrial cell functions. Recent studies suggest the key role of CG in controlling the main implantation processes like apoptosis, angiogenesis, maternal immunological response and trophoblast migration.

The review of recent studies regarding CG function indicates its pivotal role in embryo implantation and suggests possible medical applications.

Key words: **chorionic gonadotropin / implantation / decidualization / embryo /
/ endometrium /**

Adres do korespondencji:

Maciej Szmidt
Katedra Nauk Morfologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnych
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
ul. Nowoursynowska 166, 02-787 Warszawa
tel: 22-5936213, 668436110
fax: 22-5936219
e-mail: mszmidt@yahoo.com

Otrzymano: 15.06.2008

Zaakceptowano do druku: 20.09.2008

Wstęp

Gonadotropina kosmówkowa (CG) jest produkowana i wydzielana przez zarodek na bardzo wczesnym etapie rozwoju. Ekspresja genu tego hormonu u człowieka następuje już w stadium dwublastomerowym, a białko gonadotropiny kosmówkowej wykrywane jest w hodowli zarodkowej zarówno na etapie wczesnych blastomerów jak i blastocysty [1, 2].

W okresie okienka implantacyjnego, 6-10 dni po wyrzuceniu LH, stężenie CG we krwi wyraźnie wzrasta [3]. U kobiet hormon ten jest wykrywalny w moczu 7-8 dni po zapłodnieniu [4]. Immunizacja przeciw CG, w przypadku kobiet jak i zwierząt modelowych z rzędu naczelnych, uniemożliwia proces implantacji [5]. Bezpośrednie zetknięcie się zarodka z błoną śluzową macicy nie wydaje się konieczne dla kontynuacji wydzielania tego czynnika [6]. Trofoektoderma blastocysty, w następstwie połączenia z nabłonkiem błony śluzowej macicy, różnicuje się w dwie warstwy: cytotrofoblast i syncytiotrofoblast, które penetrują *endometrium* [7]. Syncytiotrofoblast, warstwa zewnętrzna o charakterze wielojądrowym, produkuje i wydziela CG, a także inne hormony łożyskowe [8].

Wpływ gonadotropiny kosmówkowej na kształtowanie się ciąży może odbywać się w sposób pośredni jak i bezpośredni. Pośrednio, CG reguluje funkcje *endometrium* poprzez jajnik, stymulując komórki luteinowe ciała żółtego do produkcji progesteronu. Luteotropowa aktywność CG została szeroko opisana przez Duncana [9].

Progesteron to kluczowy hormon regulujący fazę wydzielania cyklu płciowego, przygotowujący *endometrium* do implantacji zarodka. Wpływa on na błonę śluzową macicy regulując m.in. procesy apoptotyczne, transformację doczesną (decidualizację) oraz złuszczenie się *endometrium* w okresie menstruacji. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że progesteron kontroluje funkcję *endometrium* poprzez stymulację czynnika LIF przy udziale IL-4 wydzielanej przez limfocyty [10].

Bezpośredni wpływ CG na komórki *endometrium*

Badania ostatnich lat wskazują na to, że gonadotropina kosmówkowa reguluje funkcje błony śluzowej macicy również poprzez bezpośrednie oddziaływanie na jej komórki [63]. Intensywne prace nad fizjologiczną rolą tego hormonu w procesie formowania się ciąży rozpoczęły się z momentem odkrycia receptora CG w tkance niegonadalnej, np. w błonie śluzowej macicy [11].

Dowiedziano, że receptor ten występuje tu w trzech podstawowych typach komórek *endometrium*: komórkach nabłonka wyścielającego, nabłonka gruczołowego i tkanki łącznej. Reguluje on aktywność tych komórek w okresie formowania się ciąży [12, 13].

W pracach poświęconych roli CG w procesie implantacji prowadzi się badania *in vivo* na wielu modelach zwierzęcych, w tym na pawianach (*Papio Anubis*). Brak możliwości prowadzenia doświadczeń na tkankach ludzkich wynika tu z oczywistych aspektów etycznych. U pawianów natomiast, większość procesów dotyczących formowania się ciąży jest niezwykle podobnych do tych opisywanych u człowieka i innych naczelnych [14, 15].

Gonadotropina kosmówkowa reguluje aktywność endometrialnych komórek nabłonkowych, zarówno w przypadku kobiet [24, 25] jak i zwierząt modelowych takich jak pawiany [8, 23]. W następstwie domacicznego podania gonadotropiny kosmówkowej obserwuje się u pawianów charakterystyczną przemianę komórek nabłonka śluzówki macicy, przejawiającą się w morfologicznej transformacji komórek, której towarzyszy hipertrofia i hiperplazja komórek nabłonka wyścielającego *endometrium*, jak również komórek nabłonka gruczołowego u ich ujścia do jamy macicy [16]. U pawianów przemiana ta jest odpowiedzią matczyną ujawniającą się na wczesnym etapie formowania ciąży, jedynie w miejscu implantacji [14]. Badania wskazują na lokalny charakter odpowiedzi na ten hormon, wydzielany w warunkach fizjologicznych przez implantującą się blastocystę.

Jak już wspomniano, CG wpływa również na nabłonek gruczołowy błony śluzowej macicy. Indukuje on charakterystyczne w okresie ciąży, morfologiczne przemiany gruczołów macicznych [17]. Gruczoły stają się nabrziałe i ulegają skręceniu, a ich funkcje wydzielnicze ulegają wzmocnieniu. Pod wpływem CG wzrasta istotnie produkcja glikodeliny. Uważa się, że białko to jest istotnym czynnikiem wydzielanym przez *endometrium* zarówno w fazie sekrecyjnej cyklu płciowego jak i w czasie ciąży. Okres syntezy glikodeliny zbieżny jest z rytmem wzrostu i spadku stężenia CG we krwi [18, 19].

Wskazuje się na rolę glikodeliny w immunosupresji, hamowaniu zapłodnienia i indukcji różnicowania się komórek nabłonkowych [20, 21]. U człowieka CG stymuluje różnorodne, biochemiczne zmiany wydzieliny gruczołowej *endometrium*. Zaobserwowano podwyższone stężenie, kluczowych dla procesu implantacji białek LIF, VEGF i MMP-9 oraz jednocześnie obniżone stężenie IGFBP-1 i M-CSF [22].

Gonadotropina kosmówkowa reguluje również funkcję fibroblastów zrębu błony śluzowej macicy. Wykazano, że hormon ten stymuluje syntezę aktywny mięśni gładkich [α SMA] tych komórek [16]. Uważa się, że produkcja tego białka jest związana z łączeniem się białek istoty międzykomórkowej z komórkami zrębu *endometrium* [26], co prowadzi do istotnych zmian w ich cytoszkieletcie. Zmiany te wpływają na funkcje wydzielnicze nabłonka gruczołowego oraz proces transformacji doczesnej [27, 28]. Białko α SMA hamuje syntezę IGFBP-1, czynnika odpowiedzialnego za kontrolę migracji trofoblastu [29]. W miejscu implantacji fibroblasty *endometrium* podlegają transformacji decidualnej. Ulegają one morfologicznym i biochemicznym przemianom, formując tkankę doczesną, która odpowiada m.in. za ochronę i odżywianie zagnieżdżającego się zarodka. Wyniki wielu badań dowodzą, że właśnie gonadotropina kosmówkowa jest, oprócz progesteronu, głównym czynnikiem indukującym proces decidualizacji endometrialnych fibroblastów [30].

Wpływ CG na apoptozę w *endometrium*

Gonadotropina kosmówkowa decyduje o powodzeniu implantacji i rozwoju ciąży nie tylko poprzez wpływ na transformację doczesną, ale także na proces apoptozy, inwazję trofoblastu, regulację, powstawanie naczyń krwionośnych (angiogenezę) oraz ochronę płodu przed matczyną odpowiedzią immunologiczną.

Gonadotropina kosmówkowa jako kluczowy czynnik regulujący implantację zarodka.

Apoptozę czyli proces, w którym komórki podlegają samobójczej śmierci, uważa się dziś za jedno z najważniejszych zjawisk prowadzących do złuszczenia się *endometrium* w okresie menstruacji. Sygnały wysyłane przez zarodek wpływają na zahamowanie regresji komórek zrębu *endometrium*, a umożliwiając przejście błony śluzowej macicy do fazy menstruacji, przygotowują ją do zagnieżdżenia się blastocysty [31].

Doniesienia literaturowe ostatnich lat, wskazują na to, że gonadotropina kosmówkowa jest najważniejszym czynnikiem zarodkowym odpowiedzialnym za hamowanie procesu apoptozy [32, 33]. Wykazano, że powstawanie typowych białek apoptotycznych, Bcl-2 i Bax ulega zahamowaniu pod wpływem CG, co prowadzi do ukierunkowania się przemian fibroblastów na drogę ich przeżycia i różnicowania się w komórki doczesnej. Zróżnicowane komórki doczesnej produkują m.in. IGFBP-1 i prolaktynę, które również wykazują aktywność antyapoptotyczną [33].

Wpływ CG na angiogenezę

Inną niezwykle istotną funkcją gonadotropiny kosmówkowej w okresie implantacji jest regulacja procesu angiogenezy. W 2002 roku hormon ten został opisany jako czynnik proangiogeny [37]. Proces powstawania nowych naczyń krwionośnych, jest niezwykle istotny w przemianach, jakim podlega *endometrium* podczas cyklu płciowego, jak również we wczesnym okresie formowania ciąży. Ze względu na zapotrzebowanie na zwiększony dopływ krwi do łożyska w okresie ciąży, naczynia krwionośne w fazie sekrecyjnej i podczas formowania się ciąży ulegają przebudowie [61]. Składają się na nią: poszerzanie naczyń krwionośnych, zwiększanie przepuszczalności, a także tworzenie nowych naczyń włosowatych [34, 35, 36]. Wykazano też, że użycie przeciwciał anti-hCG prowadzi do hamowania powstawania naczyń krwionośnych [37].

O proangiogennej roli gonadotropiny kosmówkowej świadczy również występowanie receptora LH/hCG w ścianie naczyń krwionośnych *endometrium* [38, 39]. Dowiedziono, że ilość tego receptora wzrasta w fazie wydzielniczej cyklu płciowego, w komórkach tkanki łącznej bezpośrednio otaczającej naczynia krwionośne w zrębie *endometrium* i w maczycznym łożysku podczas formowania się ciąży [13].

Analiza endometrialnych biopsji pobranych od kobiet, którym domacicznie podawano hCG, wskazuje na rozwój nowych naczyń krwionośnych w obszarze zrębu *endometrium* [40]. Ponadto gonadotropina kosmówkowa powoduje rozszerzanie się i wzrost przepuszczalności ściany naczyń krwionośnych błony śluzowej macicy [41, 42]. Zwrócono też uwagę, że stymulacja gonadotropiną kosmówkową prowadzi do aktywacji kinazy białkowej C [37], która odpowiedzialna jest za proces tworzenia naczyń krwionośnych we wczesnych fazach angiogenezy [43].

Angiogeneza kontrolowana jest również przez inne czynniki, takie jak VEGF. Białko to stymuluje nie tylko proces powstawania naczyń włosowatych, ale również wpływa na ich funkcję [62]. Poziom VEGF wzrasta w *endometrium* w okresie okienka implantacyjnego [44]. Obecność tego białka odkryto również w komórkach trofoblastu [45]. Obserwacja ta sugeruje, że poprzez VEGF trofoblast oddziałuje na układ naczyniowy błony śluzowej macicy, podczas swojej migracji wgłąb *endometrium*.

Udowodniono, że gonadotropina kosmówkowa ma zdolność stymulacji produkcji tego czynnika zarówno w komórkach *endometrium* jak i trofoblastu [22, 46].

Niezwykle interesującą wydaje się bliska korelacja przestrzenna pomiędzy obszarem ekspresji syntaz tlenu azotu (eNOS i iNOS) i receptora CG w *endometrium* w okresie cyklu płciowego i w czasie formowania się ciąży pawianów [13, 47]. Tlenek azotu odgrywa ważną rolę nie tylko w regulacji rozszerzalności i przepuszczalności naczyń krwionośnych [48, 49], ale również wpływa na funkcjonowanie *endometrium* w okresie okienka implantacyjnego [47, 50]. Zbieżność dystrybucji CGR i syntaz NO sugeruje zależność pomiędzy tlenkiem azotu a gonadotropiną kosmówkową, co potwierdzają badania, w których domaciczne podanie hCG prowadzi do wzrostu ekspresji syntaz tlenu azotu [47].

Wpływ CG na maczynny układ immunologiczny

Warunkiem prawidłowego rozwoju zarodka jest złagodzenie reakcji zapalnej towarzyszącej implantacji i jego ochrona przed odrzuceniem maczynym, związanym z niezgodnością immunologiczną. Wiele prac wskazuje na to, że CG redukuje reakcję układu immunologicznego matki. W ostatnich latach dowiedziono, że hormon ten poprzez białko SCP może hamować aktywność limfocytów T [31, 51]. Wykazano też, że CG indukując białko MIF, wpływa nie tylko na proces angiogenezy, ale również reguluje napływ makrofagów i aktywność limfocytów T [52]. CG wpływa też na czynnik stymulujący monocyty M-CSF, a także hamuje wydzielanie cytokin przez komórkę nabłonka *endometrium* [22, 46].

Wpływ CG na migrację trofoblastu

Prawidłowa penetracja trofoblastu w *endometrium* możliwa jest tylko w przypadku równowagi pomiędzy czynnikami stymulującymi i hamującymi ten proces, wytworzonymi zarówno przez trofoblast jak i *endometrium*. Podwyższony poziom CG skorelowany jest z inwazyjnością trofoblastu w przypadkach ciąży pozamacicznej [53]. Dowiedziono, że CG reguluje produkcję metaloproteaz MMP-9 i MMP-2, czynników odpowiedzialnych za degradację substancji pozakomórkowej, przy pomocy których inwazyjny trofoblast niszczy nabłonek i zrąb *endometrium* [22, 46, 60]. CG indukuje też proces decidualizacji i produkcję czynnika doczesnowego – IGFBP-1, odpowiedzialnego za hamowanie rozwoju trofoblastu [22, 29, 46].

Podsumowanie

Badania ostatnich lat dotyczące roli gonadotropiny kosmówkowej w procesie implantacji i kształtowania się ciąży wskazują jednoznacznie, że hormon ten pełni kluczową rolę w tych procesach. Ma on zdolność regulacji funkcji różnych typów komórek błony śluzowej macicy i uczestniczy w kontroli wielu istotnych zjawisk związanych z formowaniem się ciąży. Dokładne poznanie funkcji gonadotropiny kosmówkowej może prowadzić do wielu nowoczesnych, medycznych aplikacji tego hormonu. Oczekiwać można, że podawanie LH lub hCG zwiększy prawdopodobieństwo prawidłowej implantacji zarodka oraz będzie przeciwdziałać poronieniom i przedwczesnym porodom [54, 55].

Szmidt M, et al.

Podczas badań, w których kobietom w okresie ciąży podawano hCG, uzyskano niższy odsetek poronień i przedwczesnych porodów [56]. Dowiedziono, że większa szansa na zagnieżdzenie się zarodka po podaniu hCG wynika ze zwiększenia się grubości błony śluzowej macicy [57]. Hormon hCG może być zastosowany także do wywoływania owulacji i dojrzewania oocytów [58], a w hodowli zarodkowej, jak zaobserwowano, wspomaga krytyczny etap przejścia zarodka do stadium blastocysty [59]. Opierając się na aktualnym piśmiennictwie, należałoby zwrócić uwagę na możliwości terapeutycznego zastosowania tego hormonu, chociażby w praktyce ginekologicznej związanej z technikami wspomaganego rozrodu.

Piśmiennictwo

- Fishel S, Edwards R, Evans C. Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured in vitro. *Science*. 1984, 223, 816-818.
- Bonduelle M, Dodd R, Liebaers J, [et al.]. Chorionic gonadotrophin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human 8-cell embryos derived from tripronucleate zygotes. *Hum Reprod*. 1988, 3, 909-914.
- Wilcox A, Baird D, Weinberg C. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999, 340, 1796-1799.
- Baird D, Weinberg C, Wilcox A, [et al.]. Hormonal profiles of natural conception cycles ending in early, unrecognized pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991, 72, 793-800.
- Hearn J. Embryo implantation and embryonic stem cell development in primates. *Reprod Fertil Dev*. 2001, 13, 517-522.
- Lopata A. Implantation of the human embryo. *Hum Reprod*. 1996, 11, Suppl. 1, 175-184.
- Bentin-Ley U, Lopata A. In vitro models of human blastocyst implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000, 14, 765-774.
- Srisuparp S, Strakova Z, Fazleabas AT. The role of chorionic gonadotropin (CG) in blastocyst implantation. *Arch Med Res*. 2001;32:627-34.
- Duncan W. The human corpus luteum: remodelling during luteolysis and maternal recognition of pregnancy. *Rev Reprod*. 2000, 5, 12-17.
- Piccinni M, Scaletti C, Mavilia C, [et al.]. Production of IL-4 and leukemia inhibitory factor by T cells of the cumulus oophorus: a favorable microenvironment for pre-implantation embryo development. *Eur J Immunol*. 2001, 31, 2431-2437.
- Reshef E, Lei Z, Rao C, [et al.]. The presence of gonadotropin receptors in nonpregnant human uterus, human placenta, fetal membranes, and decidua. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990, 70, 421-430.
- Fazleabas A, Kim J, Srinivasan S, [et al.]. Implantation in the baboon: endometrial responses. *Semin Reprod Endocrinol*. 1999, 17, 257-265.
- Cameo P, Szmidt M, Strakova Z, [et al.]. Decidualization regulates the expression of the endometrial chorionic gonadotropin receptor in the primate. *Biol Reprod*. 2006, 75, 681-689.
- Enders A, Lantz K, Peterson P, [et al.]. From blastocyst to placenta: the morphology of implantation in the baboon. *Hum Reprod Update*. 1997, 3, 561-573.
- Kim J, Jaffe C, Fazleabas T. Comparative studies on the in vitro decidualization process in the baboon (*Papio anubis*) and human. *Biol Reprod*. 1998, 59, 160-168.
- Fazleabas A, Donnelly K, Srinivasan S, [et al.]. Modulation of the baboon (*Papio anubis*) uterine endometrium by chorionic gonadotropin during the period of uterine receptivity. *Proc Natl Acad Sci*. 1999, 96, 2543-2548.
- Hild-Petito S, Donnelly K, Miller J, [et al.]. A baboon (*Papio anubis*) simulated-pregnant model: cell specific expression of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), type 1 IGF receptor (IGF-1R) and retinol binding protein (RBP) in the uterus. *Endocrine*. 1995, 3, 639-651.
- Hausermann H, Donnelly K, Bell S, [et al.]. Regulation of the glycosylated beta-lactoglobulin homolog, glycodelin [placental protein 14:(PP14)] in the baboon (*Papio anubis*) uterus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83, 1226-1233.
- Emiliani S, Delbaere A, Devreker F, [et al.]. Embryo-maternal interactive factors regulating the implantation process: implications in assisted reproductive. *Reprod Biomed Online*. 2005, 10, 527-540.
- Okamoto N, Uchida A, Takakura K, [et al.]. Suppression by human placental protein 14 of natural killer cell activity. *Am J Reprod Immunol*. 1991, 26, 137-142.
- Seppala M, Koistinen H, Mandelin E, [et al.]. Importance of uterus and sperm glycodelins in the regulation of reproduction. *Duodecim*. 1998, 114, 761-767.
- Licht P, Russu V, Lehmeier S, [et al.]. Molecular aspects of direct LH/hCG effects on human endometrium--lessons from intrauterine microdialysis in the human female in vivo. *Reprod Biol*. 2001, 1, 10-19.
- Srisuparp S, Strakova Z, Brudney A, [et al.]. Signal transduction pathways activated by chorionic gonadotropin in the primate endometrial epithelial cells. *Biol Reprod*. 2003, 68, 457-464.
- Zhou X, Lei Z, Rao C. Treatment of human endometrial gland epithelial cells with chorionic gonadotropin/luteinizing hormone increases the expression of the cyclooxygenase-2 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84, 3364-3377.
- Munir I, Fukunaga K, Miyazaki K, [et al.]. Mitogen-activated protein kinase activation and regulation of cyclooxygenase 2 expression by platelet-activating factor and hCG in human endometrial adenocarcinoma cell line HEC-1B. *J Reprod Fertil*. 1999, 117, 49-59.
- Fazleabas A, Bell S, Fleming S, [et al.]. Distribution of integrins and the extracellular matrix proteins in the baboon endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod*. 1997, 56, 348-356.
- Christensen S, Verhage H, Nowak G, [et al.]. Smooth muscle myosin II and alpha smooth muscle actin expression in the baboon (*Papio anubis*) uterus is associated with glandular secretory activity and stromal cell transformation. *Biol Reprod*. 1995, 53, 598-608.
- Clark E, Brugge J. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science*. 1995, 268, 233-239.
- Kim J, Jaffe R, Fazleabas A. Blastocyst invasion and the stromal response in primates. *Hum Reprod*. 1999, 14, Suppl. 2, 45-55.
- Han S, Lei Z, Rao C. Treatment of human endometrial stromal cells with chorionic gonadotropin promotes their morphological and functional differentiation into decidua. *Mol Cell Endocrinol*. 1999, 147, 7-16.
- Cameo P, Srisuparp S, Strakova Z, [et al.]. Chorionic gonadotropin and uterine dialogue in the primate. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004, 2, 50.
- Lovely L, Fazleabas A, Fritz M, [et al.]. Prevention of endometrial apoptosis: randomized prospective comparison of human chorionic gonadotropin versus progesterone treatment in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90, 2351-2356.
- Jasinska A, Strakova Z, Szmidt M, [et al.]. Human chorionic gonadotropin and decidualization in vitro inhibits cytochalasin-D-induced apoptosis in cultured endometrial stromal fibroblasts. *Endocrinology*. 2006, 147, 4112-4121.
- Reynolds L, Killilea S, Redmer D. Angiogenesis in the female reproductive system. *FASEB J*. 1992, 6, 886-892.
- Torry R, Rongish B. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis. *Am J Reprod Immunol*. 1992, 27, 171-179.
- Burton G, Jauniaux E, Watson A. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1999, 181,718-724.
- Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, [et al.]. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87, 5290-5296.
- Lei Z, Reshef E, Rao V. The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992, 75, 651-659.
- Toth P, Li X, Rao C, [et al.]. Expression of functional human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptor gene in human uterine arteries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994, 79, 307-315.
- Fanchin R, Peltier E, Frydman R, [et al.]. Human chorionic gonadotropin: does it affect human endometrial morphology in vivo? *Semin Reprod Med*. 2001, 19, 31-35.
- Hill J, Alsip N, Rao C, [et al.]. Human chorionic gonadotropin directly and indirectly alters uterine arteriolar diameters in cycling rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1997, 176, 150-157.
- Hermsteiner M, Zoltan D, Doetsch J, [et al.]. Human chorionic gonadotropin dilates uterine and mesenteric resistance arteries in pregnant and nonpregnant rats. *Pflugers Arch*. 1999, 439, 186-194.
- Ilan N, Mahooti S, Madri J. Distinct signal transduction pathways are utilized during the tube formation and survival phases of in vitro angiogenesis. *J Cell Sci*. 1998, 111, 3621-3631.
- Shifren J, Tseng J, Zaloudek C, [et al.]. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996, 81, 3112-3118.
- Shore V, Wang T, Wang C, [et al.]. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta*. 1997, 18, 657-665.
- Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med*. 2001, 19, 37-47.
- Purcell T, Given R, Chwalisz K, [et al.]. Nitric oxide synthase distribution during implantation in the mouse. *Mol Hum Reprod*. 1999, 5, 467-475.
- Martynowicz H, Skoczynska A, Silber M, [et al.]. Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertension*. 2004, 431-438.

Gonadotropina kosmówkowa jako kluczowy czynnik regulujący implantację zarodka.

49. Murohara T, Horowitz J, Silver M, [et al.]. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation*. 1998, 97, 99-107.
50. Chwalisz K, Winterhager E, Thienel T, [et al.]. Synergistic role of nitric oxide and progesterone during the establishment of pregnancy in the rat. *Hum Reprod*. 1999, 14, 542-552.
51. Lobo S, Srisuparp S, Peng X, [et al.]. Uterine receptivity in the baboon: modulation by chorionic gonadotropin. *Semin Reprod Med*. 2001, 19, 69-74.
52. Akoum A, Metz C, Morin M. Marked increase in macrophage migration inhibitory factor synthesis and secretion in human endometrial cells in response to human chorionic gonadotropin hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90, 2904-2910.
53. Oktay K, Brzycki R, Miller E, [et al.]. Association of serum beta-hCG levels with myosalpingeal invasion and viable trophoblast mass in tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994, 84, 803-806.
54. Rao C. The role of human chorionic gonadotropin and cAMP/protein kinase A signaling in the differentiation of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86, 4000-4001.
55. Rao C. Multiple novel roles of luteinizing hormone. *Fertil Steril*. 2001, 76, 1097-1100.
56. Toth P, Lukacs H, Gimes G, [et al.]. Clinical importance of vascular LH/hCG receptors – a review. *Reprod Biol*. 2001, 1, 5-11.
57. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Luteinizing hormone affects uterine receptivity independently of ovarian function. *Reprod Biomed Online*. 2003, 7, 59-64.
58. Keay S, Vatish M, Karteris E, [et al.]. The role of hCG in reproductive medicine. *BJOG*. 2004, 111, 1218-1228.
59. Mishra S, Lei Z, Rao Ch. A novel role of luteinizing hormone in the embryo development in cocultures. *Biol Reprod*. 2003, 68, 1455-1462.
60. Bogusiewicz M, Stryjecka-Zimmer M, Rechberger T. Activity of matrix metalloproteinases -2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) and content of their tissue inhibitors in endometrial cancer--a preliminary study. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 366-372.
61. Zbucka M, Koda M, Tomaszewski J, [et al.]. Angiogenesis in the female reproductive processes. *Ginekol Pol*. 2004, 75, 649-657.
62. Semczuk-Sikora A, Krzyzanowski A, Stachowicz N, [et al.]. Maternal serum concentration of angiogenic factors: PlGF, VEGF and VEGFR-1 and placental volume in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 783-786.
63. Afshar Y, Stanculescu A, Miele L, [et al.]. The role of chorionic gonadotropin and Notch1 in implantation. *J Assist Reprod Genet*. 2007, 24, 296-302.