



Alterações degenerativas no útero de éguas: Revisão de literatura

Degenerative alterations in the mare's uterus: Literature review

Sandra Fiala Rechsteiner

Historep – Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

Resumo

As alterações degenerativas do útero das éguas representam um problema importante na criação de equinos. A endometrose é um processo degenerativo crônico caracterizado pelo desenvolvimento de fibrose no endométrio da égua, sendo uma das principais causas de subfertilidade ou infertilidade nestas fêmeas. Algumas outras alterações, tais como a má-diferenciação e as angiopatias, embora não tenham um diagnóstico tão frequente, também podem interferir no prognóstico reprodutivo destes animais. Baseado neste fato, esta revisão tem por objetivo descrever as principais alterações que ocorrem no endométrio das éguas.

Palavras-chave: Endometrose, fibrose, angiose, égua

Abstract

Degenerative changes in the mare's uterus is an important problem in the horse breeding. The endometrosis is a chronic degenerative process characterized by the development of fibrosis in the endometrium of the mare, being one of the main causes of subfertility or infertility in these females. Some alterations, such as maldifferentiation and angiopathies, although they do not have such a frequent diagnosis, may also interfere with the reproductive prognosis of these animals. Based on this fact, this review aims to describe the main changes that occur in the endometrium of mares.

Keywords: Endometrosis, fibrosis, angiosis, mare

Introdução

É de conhecimento geral que a espécie equina é uma das que apresenta as menores taxa de natalidade (Merkt et al, 1979), o que se deve principalmente à falta de seleção para esta característica, uma vez que os animais utilizados na reprodução são aqueles que obtiveram performance destacada em pista e conformação (Pimentel et al, 1989).

O endométrio possui um papel extremamente importante na manutenção da prenhez. Um ambiente endometrial adverso tem como consequência a mortalidade embrionária e fetal precoce comprometendo diretamente a eficiência reprodutiva das éguas (Frazer, et al., 1988). Esta porção do útero é constituída por epitélio luminal e glandular, células do estroma e vasos, sendo que alterações inflamatórias e degenerativas nestas estruturas são importantes causas de infertilidade em éguas (Aupperle et al., 2004).

As alterações degenerativas do endométrio podem ser resultado de repetidas inflamações uterinas (Troedsson, 1997) ou em consequência de terapias uterinas (Van Camp, 1993). O diagnóstico de alterações endometriais, tais como fibrose e angioses pode ser realizado através de uma biópsia endometrial (Troedsson, 1997; Schoon e Schoon, 2003).

A severidade da endometrose influencia o prognóstico. Existem várias classificações para a avaliação das características do endométrio em uma amostra de biópsia. A mais utilizada divide as alterações em categorias, de I a III, sendo esta última a mais severa. Amostras de endométrio consideradas como categoria I não apresentam alterações degenerativas, na categoria IIa, as alterações são consideradas leves, na categoria IIb, moderadas e na categoria III severas (Kenney e Doig, 1986).

O objetivo desta revisão de literatura é descrever as alterações degenerativas mais comuns observadas no endométrio de éguas.

¹Correspondência: sandrafiala.ufpel.edu.br

Recebido: 22 de outubro de 2021

Aceito: 10 de novembro de 2021

Endométrio

A mucosa do útero, camada mais interna deste órgão, é denominada de endométrio, o qual é glandular e com atividade secretora (Brinsko et al., 2011). Esta mucosa é composta por um epitélio luminal que varia em altura dependendo da estação do ano e também durante o ciclo estral. O endométrio é cúbico no período de anestro, cilíndrico no diestro e pode ser pseudoestrificado durante o estro.

A lâmina própria é constituída por duas porções denominadas estrato compacto e estrato esponjoso. No estrato compacto estão presentes os ductos das glândulas e no estrato esponjoso a porção secretora destas glândulas. As glândulas da lâmina própria são glândulas tubulares simples ramificadas, constituídas por epitélio cilíndrico simples, sendo que no tecido conjuntivo frouxo aparecem fibroblastos. A presença de alguns linfócitos e plasmócitos é considerada fisiológica (Barros e Masuda, 2009).

Biópsia endometrial

Biópsia é um termo que se refere ao exame de um tecido coletado de um indivíduo vivo (McEntee 1980), porém este termo é utilizado para se referir tanto à coleta quanto ao exame.

A biópsia endometrial pode ser utilizada para determinar o estágio do ciclo estral, detectar a presença de inflamação aguda ou crônica e para determinar se o útero pode levar a gestação a termo (Kenney, 1975). Na maioria dos casos, o exame de uma amostra do endométrio correspondente a 0,1% é representativo do todo, permitindo um prognóstico aproximado da probabilidade de a égua gerar um potro (Waelchli e Winder, 1989, Overbeck et al., 2013), porém alguns autores demonstraram que em casos específicos a coleta de mais de uma amostra pode ser necessária (Dybdal et al., 1991; Fiala et al., 2010). Fiala e colaboradores (2010) avaliaram amostras de biópsias provenientes de três diferentes regiões do útero (corpo e cornos uterinos) e observaram uma diferença no grau de fibrose entre amostras de uma mesma égua que variava entre 0% e 50%.

As classificações de grau de biópsia mais utilizadas são a de Kenney (1978) que combina as alterações inflamatórias e degenerativas em graus I, II e III e a de Kenney e Doig (1986) com quatro graus (I, IIa, IIb e III), sendo que o grau II foi desmembrado em graus IIa e IIb.

Na figura abaixo está descrito um resumo de alterações degenerativas que podem ser observadas nas amostras de biópsia de acordo com a classificação de Kenney e Doig (1986).

Categoria	Alterações na estrutura do endométrio	% glândulas alteradas	Grau de alteração endometrial	Prognóstico de fertilidade
I	Poucas	-	Ausente	80-90%
IIa	Grau leve de fibrose, ausência de ninhos em 4 campos	10-35	Leve	50-80%
IIb	Fibrose mais extensa e severa. 2 a 4 ninhos, com 2 a 4 camadas	35-60	Moderado	10-50%
III	Fibrose disseminada, presença de vários ninhos	>60	Severo	10%

Figura 1. Classificação das alterações do endométrio, adaptado de Kenney e Doig, 1986.

Alguns autores (Kabisch et al., 2019) sugerem que outras alterações poderiam ser incluídas na avaliação da biópsia, pois são alterações que interferem com fertilidade e aparecem com frequência, tais como angioesclerose (89%), diferenciação endometrial irregular (14%) e diferenciação endometrial desigual (3%). Já Lehmann e colaboradores (2011), sugerem avaliações de imunohistoquímica para refinar a avaliação.

Endometrose

Endometrose é um termo que foi sugerido por Kenney, em 1992, em substituição a endometrite degenerativa crônica, fibrose endometrial e doença degenerativa crônica endometrial e descreve uma fibrose endometrial periglandular e/ou do estroma, incluindo alterações em focos fibróticos (Hoffmann et

al., 2009). O termo endometrose engloba uma ampla gama de alterações crônicas e degenerativas observadas no útero de equinos, mais especificamente é definida como uma severa fibrose acompanhada por dilatação cística das glândulas.

Devido ao fato de que há muita confusão entre endometrose e endometriose, que é uma afecção que ocorre em mulheres, Kahn e Chenier, (2019) sugeriram uma nova denominação para estas alterações: degeneração fibrótica endometrial.

Nem a prenhez, nem variações estacionais e/ou cíclicas parecem ter influência no progresso da endometrose (Schoon et al., 1992), ou seja, o grau de endometrose depende da idade, mas não do número de partos (Aupperle et al., 2004). Como a má diferenciação é um achado frequentemente encontrado em amostras de biópsias endometrial coletadas durante os períodos transitórios e parece ser um achado fisiológico, a recomendação é que as amostras para a análise funcional do endométrio sejam coletadas durante a estação reprodutiva (Killisch et al., 2017).

A subfertilidade e a mortalidade embrionária precoce são observadas em éguas velhas, que possuem uma reduzida densidade de glândulas endometriais funcionais causada por alterações degenerativas e ninhos (Morris e Allen 2002).

De acordo com Kenney, 1978, essa fibrose ocorre em três etapas:

1º) ocorre uma fibrose que determina perda na uniformidade de distribuição das células do estroma e seus núcleos;

2º) posteriormente começa a acontecer um depósito de colágeno ao redor das glândulas causando uma fibrose periglandular;

3º) essa fibrose periglandular acontece em glândulas próximas, englobando-as em uma cápsula fibrosa, distorcendo a luz das mesmas formando ninhos.

Ao se analisar lâminas coradas com HE, é possível distinguir dois tipos de endometrose: destrutiva e não destrutiva e quando se avalia a morfologia das células do estroma, se observa uma diferenciação ativa ou inativa (Bucskowska et al., 2014), conforme demonstrado na Figura 2.

Tipo de endometrose	Achados histológicos no endométrio
Não destrutiva ativa	Glândulas com células fibróticas desordenadas com células do estroma também fibróticas demonstrando diferenciação metabolicamente ativa
Não destrutiva inativa	Ninhos glandulares com células do estroma periglandular demonstrando diferenciação metabolicamente inativa.
Destrutiva ativa	Glândulas envolvidas por células metabolicamente ativas. As células do estroma são invasivas e penetram o lúmen da glândula.
Destrutiva inativa	Glândulas com células do estroma metabolicamente inativas, destruição multifocal de células epiteliais e congestão das secreções uterinas no lúmen.

Figura 2. Tipos de endometrose observados em amostras de biópsia. Adaptado de Bucskowska et al., (2014).

Na Figura 3 podemos observar alterações do endométrio relacionadas à endometrose.

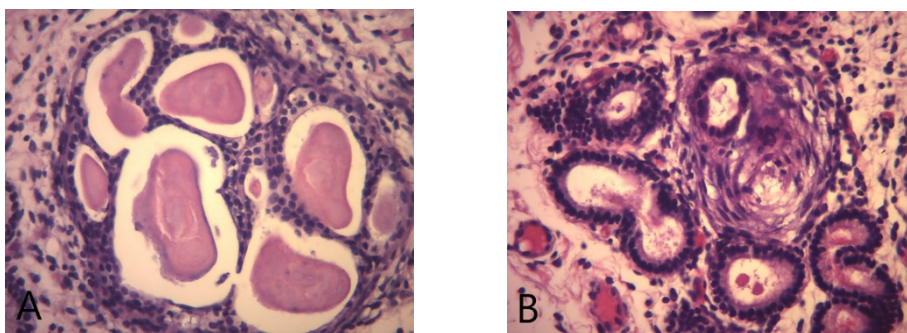


Figura 3. A) Amostra de endométrio apresentando um ninho com congestão de secreção no interior das glândulas. B) Amostra de endométrio apresentando fibrose destrutiva. Coloração Hematoxilina - Eosina

Patogenia da endometrose

A patogenia da endometrose ainda não é completamente compreendida. A fibrose tem sido



atribuída à uma excessiva deposição de colágeno e outros componentes da matriz extracelular (MEC) (Hoffmann et al., 2009), a qual é regulada por metaloproteinases de matriz (MMPs) e seus inibidores (TIMPs) (Szóstek-Mioduchowska et al., 2020). Em tecidos inflamados, células inflamatórias liberam citocinas pró-fibróticas e fatores de crescimento que através de um mecanismo parácrino ativam fibroblastos residentes levando à fibrose (Van Linthout et al., 2014).

Em tecidos fibróticos, os miofibroblastos são os principais contribuintes para o excesso na produção de Colágeno dos tipos I e III, os quais são proteínas da MEC (Lunelli, et al., 2013). Alguns autores consideram que mudanças epigenéticas podem estar envolvidas na deposição de colágeno e fibrose no endométrio de éguas (Alpoim et al., 2019).

Foi demonstrado que a expressão endometrial de interleucina (IL)-1 β e IL-6 está upregulada durante a endometrose (Szóstek et al., 2013). A degeneração endometrial altera a função endometrial normal e os efeitos das citocinas no endométrio dependem da severidade da endometrose. Uma associação entre inflamação e o desenvolvimento de endometrose parece acontecer uma vez que a IL-1 β e a IL-6 afetam a expressão de componentes da MEC, MMPs e TIMPs (Szóstek-Mioduchowska et al., 2019). Além disso, fatores de crescimento (TGF)- β 1 estimulam a diferenciação de miofibroblastos *in vitro* o que pode contribuir para produção de MEC e severidade da endometrose (Szóstek-Mioduchowska et al., 2019).

A fibrogenese ocorre quando há um desacordo entre degradação e síntese de componentes da MEC. Em mamíferos, as metaloproteinases regulam o processo de remodelação uterina durante o ciclo estral e ao redor do parto. Observou-se que a MMP-1 teve expressão maior em éguas grau I e II e sua expressão pode estar relacionada com manutenção de um endométrio saudável. A MMP-2 foi expressa de forma abundante nas éguas grau 3, o que pode estar relacionado a fibrogênese endometrial e poderia ser um marcador de fibrose endometrial (Centeno et al., 2018).

Os Nets, ou armadilhas extracelulares de neutrófilos são complexos de DNA que transportam proteínas. A endometrose é um processo crônico caracterizado por uma quantidade excessiva de colágeno no endométrio e os Nets podem produzir fibrogenese endometrial (Rebordão et al., 2018).

Algumas proteínas, como Uterocalina e Uteroglobina, por exemplo, estão diminuídas em éguas com fibrose (Hoffmann et al., 2009).

Os distúrbios na função endometrial causados pela fibrose estão associados a uma concentração alterada de ácido lisofosfátidico (LPA), a expressão de seu receptor e abundância de proteínas, proporção de PGE2/PGF2 α e secreção de Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo (CTGF) em resposta a LPA, podem influenciar eventos que ocorrem no endométrio durante o ciclo estral e a prenhez (Szóstek-Mioduchowska et al., 2020).

Má diferenciação glandular

O endométrio apresenta glândulas que podem estar na fase proliferativa ou secretora dependendo do hormônio que predomina no momento. Glândulas normais apresentam sinais de secreção e proliferação que combinam com o ciclo ovariano (Schoon et al. 2000).

Além da fibrose, distúrbios na diferenciação das células epiteliais podem ocorrer nas glândulas endometriais sendo possível que alterações endócrinas, principalmente o desbalanço entre progesterona/estrogênio e distúrbios na expressão dos seus receptores no endométrio tenham uma importância crucial na etiologia da endometrose (Zajac et al., 2010).

Na má-diferenciação, a morfologia das glândulas nos focos de fibrose varia, tornando a diferenciação assíncrona (Schoon et al., 1995). A má-diferenciação do epitélio e estroma pode causar infertilidade (Schoon et al., 2000). Esta alteração ocorre em função de alteração na expressão dos hormônios esteróides, causada por disfunções ou tumores de ovário (Ellenberger et al., 2001) ou ainda pela aplicação destes (Klug et al., 1997).

O epitélio do endométrio normal de égua expressa citoqueratina, as células mesenquimais expressam vimetina e as células musculares coexpressam vimetina e desmina (Aupperle et al., 2004). A investigação destes pode auxiliar no diagnóstico de má-diferenciação uma vez que a expressão atípica dessas proteínas indica alteração funcional do endométrio.

Angiopatas

Com o aumento no número de partos, a ocorrência de angiose severa a moderada afetando todas as camadas da parede dos vasos aumenta em frequência provocando um efeito indireto na fertilidade



(Schoon e Schoon 2003). Estas alterações estão relacionadas a endometrose e diminuição de perfusão e drenagem (Schoon e Schoon 2003) e abrangem veias e artérias, as túnicas da parede do vaso (intima, média e adventícia) e podem aparecer na forma de fibrose, elastose, fibroelastose ou elastofibrose (Schöninger e Schoon, 2020).

As alterações dos vasos podem ser observadas inclusive em éguas virgens. Em éguas jovens os vasos mostram uma composição regular concêntrica. A membrana basal é uniforme com poucas fibras colágenas na adventícia, quando avaliadas três dias após o primeiro parto as túnicas média e íntima estão engrossadas devido a hiperplasia e degeneração de miócitos e endotélio. A membrana elástica interna (MEI) apresenta aumento de apressada fibras elásticas, nas quatro semanas seguintes a involução progride, mas ainda se observa aumento de fibras elásticas colágenas na túnica média. Após o terceiro parto a MEI está irregularmente arranjada e rica em fibras elásticas, em uma égua que teve quinze partos o vaso inteiro está aumentado pelo acúmulo de fibras degeneradas e mineralizadas e os miócitos se encontram atrofícos ou degenerados, ocorrendo uma extensa fibroelastose em veias e artérias (Schoon et al., 1999).

Um aumento na resistência da artéria uterina foi correlacionado com o aumento da angiose (Otzen et al., 2016).

Conclusão

As alterações degenerativas do endométrio da égua comprometem o prognóstico reprodutivo nesta espécie e causam perdas econômicas. O conhecimento destas alterações é de fundamental importância na criação de equinos, uma vez que medidas de manejo devem ser adotadas visando maximizar a eficiência reprodutiva.

Referências

- Alpoim-Moreira J, Fernandes C, Rebordão MR, Amaral A, Pinto-Bravo P, Bliebernicht, M, Skarzynski, DJ, Ferreira-Dias G.** Collagens and DNA methyltransferases in mare endometrosis. *Reprod Dom Anim.* v.54(Suppl. 3), p.46–52. 2019.
- Aupperle H, Schoon D, Schoon, H-A.** Physiological and pathological expression of intermediate filaments in the equine endometrium. *Res in Vet Sci* v.76 p.249–255, 2004.
- Barros, SS, Masuda, EK.** Biópsia endometrial na égua - Diagnóstico e prognóstico 1Ed. 312p. 2009.
- Brinsko SP, Blanchard TL, Varner DD, Schumacher J, Love CC, Hinrichs K, Hartmann D.** Manual of equine reproduction / – 3rd ed. .322p. 2011
- Buczowska J, Kozdrowski R, Nowak M, Rás A, Mrowiec J.** Endometrosis for horse reproduction, pathogenesis, diagnosis and proposed therapeutic methods. *Pol J of Vet Sci* v.17, n.3, p.547-554. 2014.
- Centeno LAM, Bastos HBA, Bueno VLC, Trentin JM, Fiorenza MF, Fiala-Rechsteiner S, Kretzmann NA, Mattos RC, Rubin MIB.** Gene Expression of MMP-1, MMP-2 and TNF- α in the Endometrium of Mares With Different Degrees of Fibrosis. *J Eq Vet Sci* v.66 , p.143-144 2018.
- Dybdal NO, Daels PF, Couto MA, Hughes JP, Kennedy PC.** Investigation of the reliability of a single endometrial biopsy sample, with a note on the correlation between uterine cysts on biopsy grade. *ISER Proc* 1991;5:697.
- Fiala SM, Esmeraldino A, Jobim MIM, Garbade P, Wolf CA, Richter G, Gregory, RM, Mattos RC.** Endometrial fibrotic changes: is one biopsy enough to diagnose degenerative changes? *Anim Reprod Sci* v.121 p.89–90 2010.
- Frazer GS, Rosol TJ, Threlfall WR.** Effect of serial intrauterine dimethylsulfoxide infusions on the incidence of periglandular fibrosis in category II horse endometria. *Theriogenology*, v.29, p.1091-1098, 1988.
- Hoffmann C, Ellenberger C, Mattos RC, Aupperle H, Dhein S, Stief B, Schoon H-A.** The equine endometrosis: new insights into the pathogenesis, *Anim.Reprod. Sci.* v.111 p.261–278, 2009.
- Kabisch J, Kristin Klose K, Schoon H-A.** Endometrial biopsies of old mares – What to expect?! *Pferdeheilkunde* v.35 3 p.211–219, 2019.
- Khan FA, Chenier TS.** Letter to the Editor: Is it time to replace the term ‘endometrosis’? *Equine Vet J*, v.52, p.160, 2020.
- Kenney RM, Bergmann RV, Cooper WL, Morse GM.** Minimal contamination technique for breeding mares. Technics and preliminary findings. Annual Convention of American Association on Equine Practice. AAEP Proc, v.21 p.237-336, 1975.



- Kenney RM.** Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death, *J Am Vet Med Assoc* v.172, p.241–262, 1978.
- Kenney RM, Doig PA.** Equine endometrial biopsy, in: D.A. Morrow (Hrsg.): Current Therapy in Theriogenology 2 Philadelphia: W.B. Saunders, Comp., 1986.
- Kenney RM.** The aetiology, diagnosis, and classification of chronic degenerative endometritis. In: Hughes JP. (ed.), Workshop on Equine Endometritis. *Equine Vet J*, Newmarket, UK, 125, p. 186, 1986.
- Killisch R, Böttcher D, Theuß T, Edzards H, Martinsson G, Einspanier A, Gottschalk J, Schoon HA.** Seasonal or pathological findings? Morphofunctional characteristics of the equine endometrium during the autumn and spring transition. *Reprod Dom Anim*. v.52, p.1011–1018, 2017.
- Klug E, Bartmann CP, Schöning A, Schoon D, Schoon H.-A.** Auswirkung einer Progesteragen-Langzeit-Applikation auf Sexualzyklus und Endometrium des Pferdes – Zwei Seiten einer therapeutischen Medaille. *Pferdeheilkunde* v.13, p.490–498, 1997.
- Lehmann J, Ellenberger C, Hoffmann C, Bazer FW, Klug J, Allen WR, Sieme H, Schoon H-A.** Morpho-functional studies regarding the fertility prognosis of mares suffering from equine endometrosis *Theriogenology* v.76 p.1326–1336, 2011.
- Lunelli D, Cirio SM, Leite SC, Camargo CE, Kozicki L.** Collagen types in relation to expression of estradiol and progesterone receptors in equine endometrial fibrosis. *Adv in Biosci and Biotech*, v.4, p.599–605, 2013.
- McEntee K.** Reproductive Pathology of Domestic Mammals. Academic Press Inc, New York. 401p. 1990
- Merkt H, Jacobs KO, Klug E, Aukes E.** An analysis of stallion fertility rates (foals born alive) from the breeding documents of the Landgestüt Celle over a 158 year period. *J Reprod Fertil Suppl* v. 27 p.73-77, 1979.
- Morris LH-A, Allen WR.** Reproductive efficiency of intensively managed Thoroughbred mares in Newmarket. *Equine Vet J* v.34, p.51-60 2002.
- Overbeck W, Jäger K, Schoon H-A, Witte TS.** Comparison of cytological and histological examinations in different locations of the equine uterus dan in vitro study. *Theriogenology* v.79 p.1262–1268, 2013.
- Otzen H, Sieme H, Oldenhof H, Ertmer F, Keher A, Rode K, Klose K, Rohn K, Schoon H-A, Meinecke B.** Identification of vessel degeneration and endometrosis in the equine endometrium, using narrow-band imaging hysteroscopy *Theriogenology* v.86 p.1445–1452, 2016.
- Pimentel CA, Santos PFM, Alves NA, Hammes AM.** Biópsia endometrial em equinos. In: Laboratório Regional de diagnóstico - UFPel. Doenças diagnosticadas. Editora e gráfica Universitária. Anais...Pelotas, RS p.47-64 1989
- Rebordão MR, Amaral A, Lukasik K, Szostek-Mioduchowska K.,Pinto-Bravo P, Galvão A, Skarzynski DJ, Ferreira-Dias G.** Constituents of neutrophil extracellular traps induce in vitro collagen formation in mare endometrium. *Theriogenology* v.113 8e18, 2018.
- Schoon H.-A, Schoon D, Klug E.** Uterusbiospien als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose der Endometrose der Stute. *Pferdeheilkunde* v.8, p.355–362, 1992.
- Schoon HA, Schoon D, Klug E.** Zur Pathogenese und Prognose der Endometrose der Stute. In: Dtsch. Vet. Med. Gesellschaft, Hrsg. Bericht des 21. Kongresses der DVG. Bad Nauheim: DVG; p.273–82 1995.
- Schoon D, Schoon H.-A, Klug E.** Angiosen im Endometrium der Stute – Pathogenese und klinische Korrelationen. *Pferdeheilkunde* v.15, p.541–546, 1999.
- Schoon HA, Wiegandt I, Schoon D, Aupperle H, Bartmann CP.** Functional disturbances of the equine endometrium. *J Reprod Fertil* v.56(Suppl) p.381–91, 2000.
- Schoon H.-A, Schoon D.** The category I mare: expected foaling rate 0–90%—fact or fiction? *Pferdeheilkunde* v.19, p.698–701, 2003.
- Schöniger S, Schoon H-A.** The Healthy and Diseased Equine Endometrium: A Review of Morphological Features and Molecular Analyses *Animals* v.10 (4), p.625, 2020.
- Szóstek AZ, Lukasik K, Galvão AM, Ferreira-Dias GM, Skarzynski DJ.** Impairment of the interleukin system in equine endometrium during the course of endometrosis. *Biol Reprod* v.89. p.79, 2013.
- Szóstek-Mioduchowska AZ, Lukasik K, Skarzynski DJ, Okuda K.** Effect of transforming growth factor- β 1 on α -smooth muscle actin and collagen expression in equine endometrial fibroblasts. *Theriogenology* 15:9e17, 2019.
- Szóstek-Mioduchowska AZ, Baclawskaa A, Okudab K, Skarzynskia DJ.** Effect of proinflammatory



cytokines on endometrial collagen and metalloproteinase expression during the course of equine endometriosis *Cytokine* v.123, 154767, 2019.

Szóstek-Mioduchowska A, Leciejewska N, Zelmańska B, Staszkiwicz-Chodor J, Ferreira-Dias G, Skarzynski D. Lysophosphatidic acid as a regulator of endometrial connective tissue growth factor and prostaglandin secretion during estrous cycle and endometriosis in the mare. *BMC Vet Res* v.16 p.343 2020

Troedsson M.H.T. Diseases of the uterus. In: Robinson, N.D. (Ed.), *Current Therapy in Equine Medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, p.517–523, 1997.

Van Camp SD. Uterine abnormalities. In: McKinnon, A.O., Voss, J.L. (Eds.), *Equine Reproduction*. Lea & Febiger, Philadelphia, p.392–396, 1993.

Van Linthout S, Miteva K, Tschöpe C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc Res* v.102:258e69, 2014.

Zajac S, Witkowski M, Pawlak M, Katkiewicz M. Disturbances of uterine epithelial glandular cell differentiation in mares with endometriosis. *Anim Reprod Sci* v.121 p.83 2010

Waelchli RO, Winder NC. Distribution of histological lesions in the equine endometrium. *Vet Rec*. v.18:124, p.271-273, 1989.
