

Características morfológicas del desarrollo embrionario del útero del coipo (*Myocastor coypus*)

Morphological characteristics of the embryonic development of the uterus of the coypu (*Myocastor coypus*)

Antonio E. Felipe L.^{1,2,3}, Paula G. Alzola B.^{1,4}, Bianca Mancini Z.¹

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue realizar la caracterización histológica del desarrollo embrionario del útero del coipo (*Myocastor coypus*). Se trabajó con muestras de cuatro etapas fetales, procesadas con técnicas histológicas de rutina y teñidas con hematoxilina-eosina, rojo de picrosirus e inmunomarcadas con á-actina de músculo liso. En los fetos de 60 días poscoito (dpc) se observaron los conductos paramesonéfricos con un epitelio de revestimiento cúbico simple. En los fetos de 90 dpc, el útero se observó regionalizado en cuernos, cuerpo y cérvix, con un epitelio de revestimiento estratificado, rodeado por una túnica con dos capas de tejido mesenquimático. La mucosa endocervical presentó criptas poco profundas. Los úteros de fetos de 120 y 135 dpc presentaron una clara distinción de las túnicas mucosa, muscular y serosa. En los úteros de 120 dpc se observó la presencia de estadios de adenogénesis. En los fetos de 135 dpc se identificaron glándu-

¹ Laboratorio de Histología y Embriología, Centro de Investigaciones Biológicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil, Argentina

² E-mail: aefelipe@vet.unicen.edu.ar

Recibido: 24 de junio de 2021

Aceptado para publicación: 18 de enero de 2022

Publicado: 25 de febrero de 2022

las de aspecto tubular en los cuernos y cuerpo uterinos. Se identificaron fibras colágenas en fetos de 90, 120 y 135 dpc. La inmunolocalización de células con α -actina de músculo liso se observó en los fetos de 120 y 135 dpc. La diferenciación histológica del útero es un fenómeno prenatal en el coipo a diferencia de los roedores de laboratorio tradicionales como el ratón y la rata.

Palabras clave: coipo, fetos, histología, útero

ABSTRACT

The aim of this work was to perform the histological characterization of the embryonic development of the uterus of the coypu (*Myocastor coypus*). Samples from four foetal stages were processed with routine histological techniques and stained with hematoxylin-eosin, picosirus red and immunolabelled with α -smooth muscle actin. In foetuses 60 days postcoital (dpc), paramesonephric ducts were observed, with a simple cuboidal epithelium. In 90 dpc fetuses, the uterus was regionalized in horns, body and cervix, with a stratified lining epithelium, surrounded by a tunic with two layers of mesenchymal tissue. The endocervical mucosa presented shallow crypts. The uteri of foetuses of 120 and 135 dpc showed a clear distinction of the mucous, muscular and serous tunics. In the 120 dpc uteri the presence of adenogenesis stages was observed. In foetuses of 135 dpc, glands of tubular appearance were identified in the horns and uterine corpus. Collagen fibres were identified in foetuses of 90, 120 and 135 dpc. Immunolocalization of cells with α -smooth muscle actin was observed in 120 and 135 dpc foetuses. Histological differentiation of the uterus is a prenatal phenomenon in coypu unlike traditional laboratory rodents such as mice and rats.

Key words: coypu, foetuses, histology, uterus

INTRODUCCIÓN

El coipo (*Myocastor coypus*) es un roedor neotropical, criado en condiciones zootécnicas por su piel y carne. Presenta una gestación de 132 días con un rango de 127 a 138 días (Weir y Rowlands, 1974). El número de crías por camada varía entre 7 a 13 (Ebensperger y Hayes, 2016). La morfología de sus órganos reproductivos ha sido estudiada en animales sexualmente maduros. Presenta un útero doble con dos canales endocervicales independientes (Felipe *et al.*, 1998). La morfología general de su sistema reproductor tiene características similares a las reportadas para otros histricomorfos (Flamini *et al.*, 2009; Mayor *et al.*, 2011; Wahid *et al.*, 2020).

Las funciones del sistema reproductor hembra de los mamíferos dependen de los eventos que acontecen durante el desarrollo prenatal (Kelleher *et al.*, 2019). La diferenciación del útero involucra cambios del epitelio de revestimiento, la formación de las glándulas (Kelleher *et al.*, 2019) y la transformación del mesénquima en tejido conectivo y muscular (Wilson y Bordoni, 2021). El desarrollo prenatal del útero ha sido ampliamente estudiado en animales domésticos (Bukar *et al.*, 2006; Hayashi *et al.*, 2008; Abiaezute *et al.*, 2017; Prozorowska *et al.*, 2018, 2019), pero no sobre el coipo. Los estudios pioneros de Weir y Rowlands (1974) demostraron la variación interespecífica en los sistemas reproductores hembra de los histricomorfos. Dado que la dieta, reproducción y cuidados

generales en cautiverio del coipo se encuentran documentados (Felipe *et al.*, 2001a,b), la especie puede constituirse en un nuevo modelo para estudios citohistológicos del desarrollo. El objetivo de este trabajo fue caracterizar las variaciones morfológicas y morfométricas en el desarrollo prenatal del útero del coipo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se conformaron dos núcleos de reproductores con ocho ejemplares de *M. coypus* cada uno (siete hembras y un macho) alojados en corrales semitechados. Se les suministró alimento balanceado y agua *ad libitum*. Se efectuaron análisis colpocitológicos diarios de cada hembra mediante el empleo de técnicas de rutina estandarizadas (Felipe *et al.*, 2001a). Se aplicó la metodología del apareamiento dirigido de los animales (Felipe *et al.*, 2001b), para lo cual, una vez determinado el estro por colpocitología, se procedió al traslado de la hembra al corral del macho. La efectivización de la cópula y de la eyaculación se determinaron por observación directa del comportamiento de los animales y por detección de la presencia de espermatozoides en la cavidad vaginal mediante muestreo colpocitológico realizado 1 h después del apareamiento. La confirmación del apareamiento permitió asumir el día de su ocurrencia como tiempo 0. Se sacrificaron 12 hembras gestantes (tres por cada tiempo de muestreo), con el método de desnucamiento respetando las condiciones establecidas en el Acta de Bienestar Animal de la FCV-UNCPBA (Acta de Bienestar Animal, 2002).

Se colectaron los aparatos reproductores de fetos con intervalos de 30 días, desde el día 60 al día 120 post coito (dpc) y de fetos a término (135 dpc). El muestreo se inició a los 60 dpc ya que estudios previos indican que a esa edad los fetos presentan el sistema reproductor diferenciado a nivel gonadal (Felipe *et al.*, 2006). Para cada edad

fetal se trabajó con tres fetos obtenidos al menos de dos camadas diferentes. Los fetos de 60 dpc se procesaron enteros, en tanto que para los fetos con edades gestacionales de 90, 120 y 135 dpc se tomaron muestras de los cuernos y cuerpo uterino y del cérvix.

Las muestras se procesaron con técnicas histológicas de rutina. Se obtuvieron cortes cada 5 μm de los bloques de parafina, y se colorearon con hematoxilina-eosina para determinar la estructura histológica. Para identificar zonas con epitelio mucosecretor se utilizó ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS) (Prophet *et al.*, 1995). Para determinar la presencia de fibras colágenas se aplicó la técnica de picrosirius-red (Singh *et al.*, 2018) y las secciones se analizaron mediante epipolarización en un microscopio binocular Olympus CH3 provisto de filtro polarizador U-POT UP110 y filtro giratorio analizador CH3-AN CO500. Para establecer la diferenciación de componentes musculares se analizó el patrón de expresión de α -actina de músculo liso (clon 1 A4, Dako Cytomation) mediante la técnica de inmunohistoquímica peroxidasa-antiperoxidasa (Sternberger *et al.*, 1970).

Se analizó la organización histológica en tunicas y capas, y se efectuó la distinción de características tisulares del estroma superficial y profundo. El análisis del cérvix se realizó considerando las características de su mucosa endo y exocervical y su estroma (Felipe *et al.*, 2005). Las denominaciones utilizadas para las estructuras embrionarias se ajustaron a la *Nomina Embryologica Veterinaria* (2017) y a la *Nomina Anatomica Veterinaria* (2017).

RESULTADOS

Estadio de 60 dpc

Se observaron los conductos paramesonéfricos (*ductus parameso-nephricus*). Presentaron un trayecto longitudinal rectilí-

neo desde las gónadas hasta el límite entre las vértebras lumbares y sacras, donde presentaron un encorvamiento hacia medial para constituir el primordio útero-vaginal (*primordium uterovaginale*). El epitelio de revestimiento fue cúbico simple rodeado por una capa de células de aspecto mesenquimático. Paralelos a los conductos paramesonefricos se localizaron, en un pliegue de la pared celómica, los conductos mesonefricos (*ductus mesonephricus*) (Figura 1A).

Estadio de 90 dpc

El útero se observó regionalizado en un par de segmentos libres (*cornus uteris*), un segmento con fusión externa de ambos cuernos (*corpus uteri*) y el cérvix (*cervix uteri*). En los segmentos cefálicos y medio del útero, el lumen fue de aspecto ovoidal y con superficie lisa (Figura 1B). Los lúmenes en el cuerpo presentaron forma triangular y pliegues mucosales.

La pared de los segmentos uterinos presentó tres túnicas:

- La túnica interna mostró un epitelio de revestimiento estratificado cúbico alto (Figura 1C).
- La túnica media estuvo constituida por células estrelladas y fusiformes, donde se diferenciaron dos capas: la capa interna o estroma superficial con abundancia de células fusiformes y la capa externa o estroma profundo, con células estrelladas en una trama laxa.
- La túnica serosa presentó un epitelio simple plano y una capa mesenquimática. Solo se identificaron fibras colágenas en la túnica serosa del cuerpo uterino con la colocación picosirius red.

La luz de los canales endocervicales (*canalis cervicis uteri*) se observó de forma estrellada, con presencia de pliegues primarios e invaginaciones del epitelio (Figura 1D). La mucosa endocervical presentó criptas poco profundas, con un epitelio estratificado cúbico con núcleos ovoideos. En el

tabique entre los canales endocervicales se observó mesénquima con células de aspecto fusiforme. El epitelio del exocérvix (*portio vaginalis cervicis*) fue cúbico estratificado, apoyado sobre una capa de células mesenquimáticas.

Se observaron fibras colágenas dispersas en el estroma de los canales endocervicales. No se observó reacción PAS positiva a nivel del epitelio de revestimiento o glandular en los cuernos uterinos ni en el de revestimiento luminal o de las criptas del cérvix. Solo se detectó inmunomarcación para α -actina de músculo liso en la pared de los vasos sanguíneos.

Estadio de 120 dpc

El útero se observó regionalizado en cuernos, cuerpo y cérvix. La luz uterina fue ovalada y con superficie irregular en los segmentos cefálicos y medio de los cuernos, en tanto que la luz presentó aspecto estrellado en el segmento caudal. En los cuernos uterinos se distinguieron las túnicas mucosa, muscular y serosa. El epitelio de revestimiento fue de aspecto estratificado, con células cúbicas de núcleos redondeados (Figura 2A). La zona subyacente al epitelio presentó células fusiformes inmersas en una matriz de tejido conectivo laxo. Se observaron indicios de adenogénesis temprana como invaginaciones epiteliales localizadas en el estroma superficial.

En la túnica muscular se diferenciaron tres capas: una muscular interna, una vascular media y una muscular externa. Las tres fueron positivas a inmunomarcación para α -actina de músculo liso. La capa muscular interna presentó sus células dispuestas en forma circular. La capa media presentó haces musculares escasos y abundantes vasos sanguíneos. En la capa muscular externa los haces de fibras se presentaron orientados en sentido longitudinal y agrupados en fascículos rodeados de tejido conectivo. Por fuera de la túnica muscular se observó la túnica serosa.

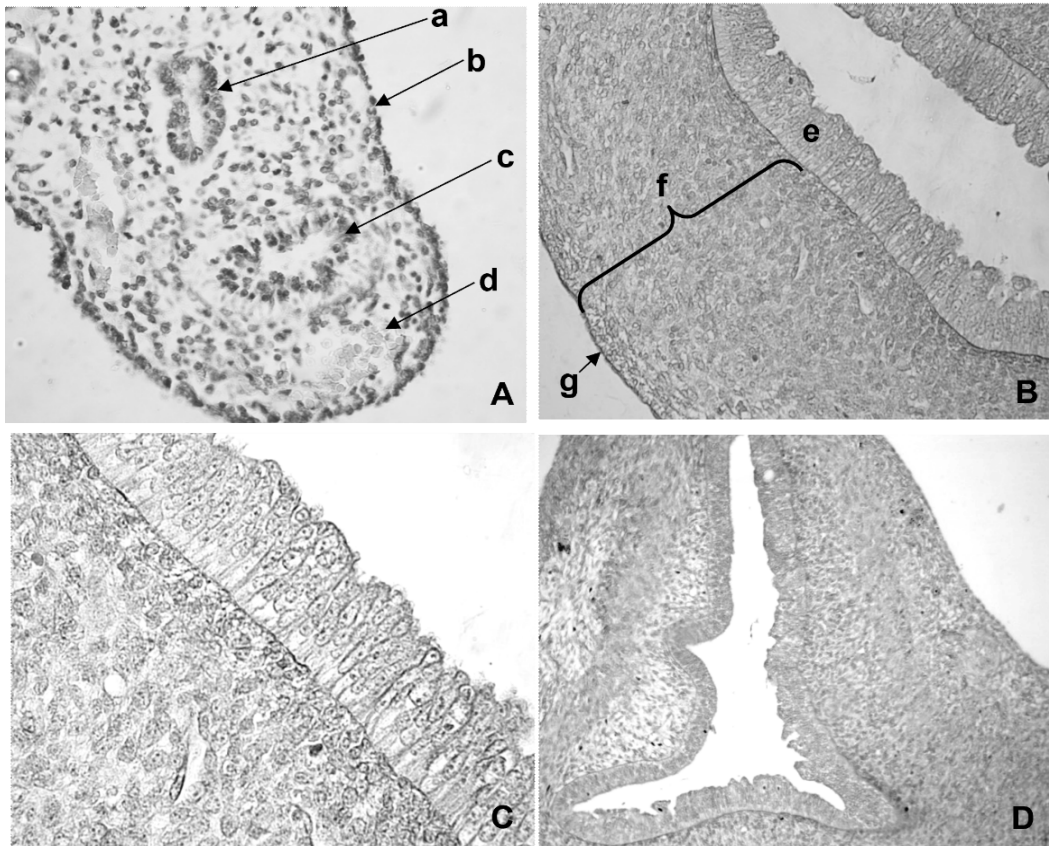


Figura 1. A. Microfotografía de corte transversal de la cresta urogenital derecha de fetos de coipo (*Myocastor coypus*) de 60 días poscoito (dpc), 40x; B. Corte transversal de la pared uterina a los 90 dpc, 10x; C. Vista del epitelio endometrial y estroma superficial a los 90 dpc, 20x; D. corte transversal del canal endocervical derecho a los 90 dpc, 10x. Referencias: a. conductos de Wolf, b. epitelio celómico, c. conductos paramesonéfricos, d. mesénquima, e. epitelio, f. estroma, g. serosa. Coloración H-E

En la zona de fusión externa de los cuernos uterinos, los lúmenes uterinos presentaron aspecto estrellado y superficie irregular (Figura 2B). El epitelio fue estratificado cúbico. El estroma estuvo conformado por tejido conectivo laxo. La túnica muscular fue semejante a la de los cuernos. El área media entre la unión de los dos cuernos mostró tejido conectivo laxo muy vascularizado. Se observaron abundantes fibras colágenas en la zona del estroma superficial y en la zona de unión de los dos cuernos uterinos.

La zona del cérvix presentó una luz estrechada, con numerosos pliegues mucosales. En la zona media entre los canales endocervicales se observó tejido conectivo laxo con numerosos vasos sanguíneos, interpuesta entre dos áreas de tejido muscular (Figura 2C). Se observó la presencia de criptas poco profundas en el espacio comprendido entre los pliegues de la mucosa (Figura 2D). El epitelio endocervical fue estratificado, con células isodiamétricas de núcleos centrales y redondos. En su capa más superfi-

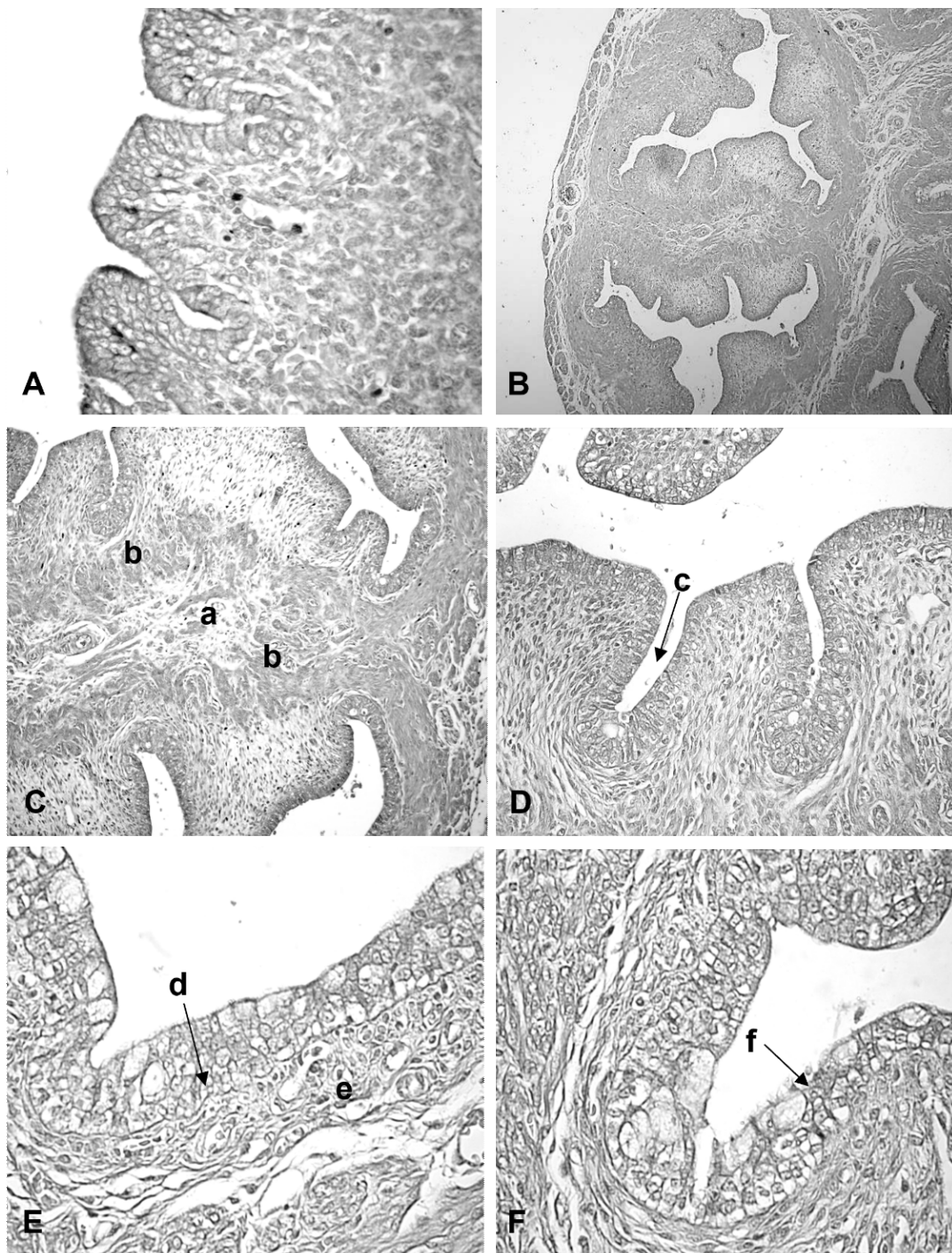


Figura 2. Microfotografías de cuernos uterinos y cérvix de fetos de coipo (*Myocastor coypus*) de 120 días poscoito (dpc). A. Epitelio y estroma endometrial, 40x; B. Vista general del área del cuerpo uterino doble, 4x; C. Vista de la zona intermedia de los canales endocervicales, 4x; D. Pliegues y criptas del endocérvix, 40x; E. Epitelio y estroma endocervical, 40x; F. Epitelio y estroma exocervical, 40x. Referencias: a. estroma conectivo de la zona de unión de los canales cervicales, b. áreas musculares, c. cripta, d. epitelio endocervical, e. estroma endocervical, f. epitelio exocervical. Coloración H-E

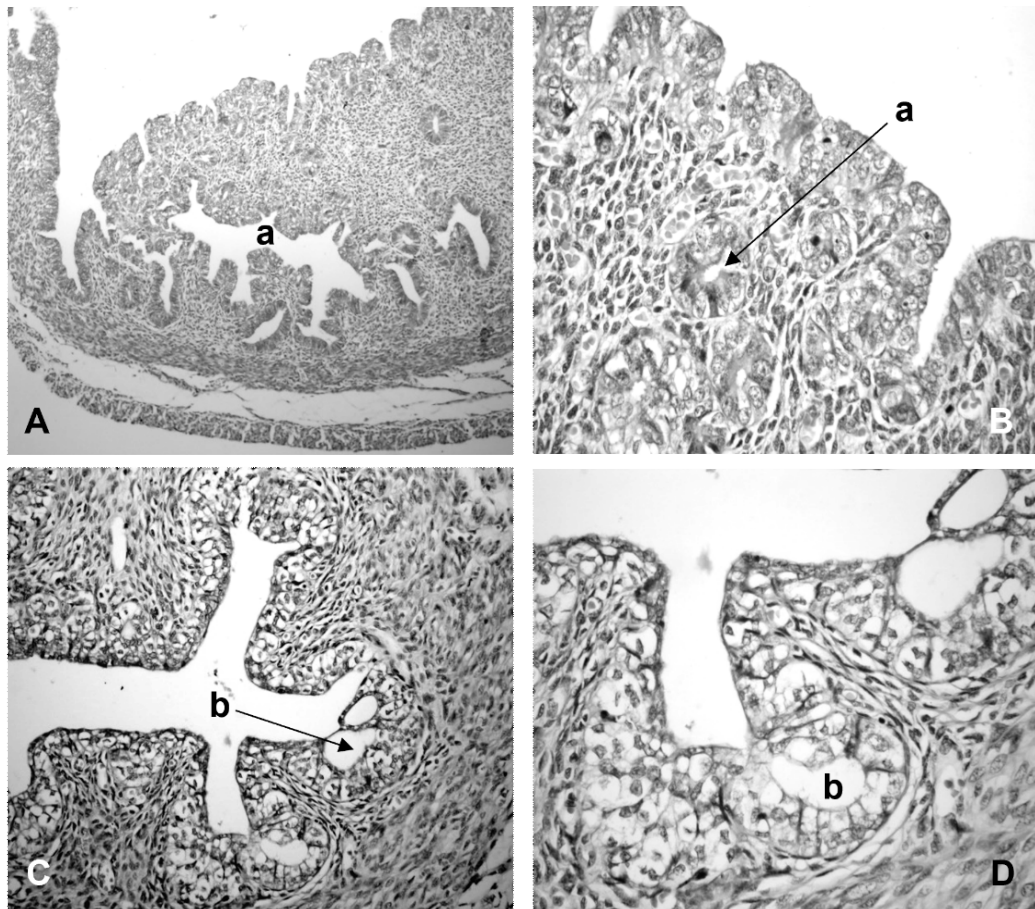


Figura 3. Microfotografías de cuernos uterinos y cervix de fetos de coipo (*Myocastor coypus*) de 135 días poscoito (dpc). A. Vista general de la pared uterina, 10x; B. Vista del epitelio y estroma del endometrio, 40x; C. Canal endocervical derecho, 20x. D. Criptas cervicales con 40x. Referencias: a. glándulas endometriales, b. criptas. Colocación H-E

cial se observaron células de citoplasma claro y vacuolizado (Figura 2E). El estroma superficial del cervix presentó células dispuestas en forma paralela al epitelio, en tanto en el estroma profundo las células se observaron desordenadas. El epitelio exocervical fue estratificado (Figura 2F). Hacia basal, se observaron células isodiamétricas o cúbicas con núcleos redondos, en las capas medias, predominaron células ovoidales de núcleos ovoides y, en las capas más superficiales, se presentaron células intercaladas con citoplasmas vacuolizados. Se observaron fibras colágenas

en el estroma de los canales endocervicales. No se observó reacción PAS positiva a nivel del epitelio de revestimiento o glandular.

Estadio de 135 dpc

La luz uterina en los sectores cefálicos, medio y caudal fue de forma ovalada y con superficie irregular. El epitelio de revestimiento fue estratificado con células isodiamétricas de núcleos redondos. La lámina propia presentó características de un tejido conectivo con abundancia de células fusiformes. La

túnica muscular se observó conformada por tres capas: interna, media o vascular y externa. La primera con fibras musculares lisas orientadas en forma circular; la media con abundancia de vasos sanguíneos, tejido conectivo laxo y haces dispersos de fibras musculares lisas y la capa externa con fascículos musculares longitudinales. La túnica serosa fue de tejido conectivo laxo y mesotelio. Se identificaron estructuras semejantes a glándulas tubulares localizadas en el estroma superficial de los cuernos y el cuerpo (Figura 3A,B).

La luz de los canales endocervicales fue estrellada, de forma alargada en sentido dorsoventral y con numerosas criptas (Figura 3C). El epitelio de revestimiento se observó estratificado cúbico con núcleos redondeados (Figura 3D). En el estroma superficial, los componentes conectivos se presentaron dispuestos en forma paralela al epitelio, en tanto que en la zona profunda, se observó una disposición desordenada de células fusiformes y fibras. Al igual que en la zona caudal de los cuernos uterinos, en la zona media entre los canales endocervicales se presentó una zona más laxa, de tejido conectivo con numerosos vasos sanguíneos, interpuesta entre dos áreas de tejido muscular liso. El exocervix presentó un epitelio estratificado formado por células isodiamétricas con núcleos ovoidales.

En la región de transición entre cervix y útero se observaron fibras colágenas subepiteliales y alrededor de los vasos sanguíneos. La inmunolocalización de la α -actina de músculo liso permitió distinguir las dos capas de la túnica muscular del útero, tanto en cuernos como en cervix. En la región del estroma se presentó marcando la túnica muscular de los vasos sanguíneos. No se observó reacción PAS positiva a nivel del epitelio de revestimiento o glandular.

DISCUSIÓN

La identificación de las fases del desarrollo uterino favorece estudios comparativos y su aplicación biomédica (Yamaguchi *et al.*, 2021). En las etapas fetales analizadas se observaron resultados de procesos de organogénesis e histogénesis uterina que indican un avanzado desarrollo prenatal en comparación con otras especies de roedores y mamíferos domésticos (Cooke *et al.*, 2013; Kelleher *et al.*, 2019).

En el ratón, el útero del recién nacido consiste en un epitelio simple rodeado por un mesénquima indiferenciado que carece de glándulas endometriales (Goad *et al.*, 2017). El epitelio uterino exhibe un patrón dorsoventral (mesometrial-antimesometrial) de diferenciación tisular posnatal desde el día 3. Al día 5, el mesénquima se ha desarrollado en tres capas separadas: el estroma endometrial de orientación radial, la capa de miometrio circular interna y la capa longitudinal externa. Al día 15, la histoarquitectura del útero se ha desarrollado en su forma madura con capas endometriales y miometriales (Vue y Behringer, 2020). Por otro lado, las variaciones en la morfología de la luz uterina observadas en el coipo fueron observadas en los ratones en etapas posnatales; así, el lumen es liso entre los días 8 y 11, e irregular al día 21 (Vue y Behringer, 2020).

La rata solo presenta diferenciado su epitelio luminal al nacimiento, mientras que la diferenciación del tejido muscular y del epitelio glandular ocurre en la etapa postnatal (Hu *et al.*, 2004). Brody y Cunha (1989) analizaron el desarrollo del miometrio en ratón y rata con técnicas histológicas e inmunocitoquímicas con α -actina, -vimentina y -laminina encontrando que las células mesenquimales uterinas se orientaron al azar durante el periodo fetal tardío; en tanto que en el periodo

neonatal temprano se pudo reconocer tres capas mesenquimales: la del medio (miometrio circular prospectivo) desarrolló una orientación circular distinta y se diferenciaron en una capa compuesta de células de músculo liso positivas para actina, las células de la capa interna mostraron inicialmente una orientación radial, y las capa longitudinal externa se diferenciaba en haces de células de músculo liso que representaban el miometrio longitudinal. La capa mesen-quimatosa interna permaneció positiva para vimentina y se diferenciaba en el estroma endometrial ordenado al azar.

En el caso del cerdo, la histogénesis uterina comienza en la vida prenatal y se completa en la etapa posnatal (Franke Radowiecka *et al.*, 2019). En esta especie, los eventos morfogenéticos en los primeros 60 días de vida incluyen la aparición y proliferación de glándulas uterinas, el desarrollo de pliegues endometriales y el crecimiento del miometrio (Spencer *et al.*, 2019). En el gato doméstico, Prozorowska *et al.* (2019) señalaron dos etapas en el desarrollo del epitelio de la mucosa uterina; primero, el desarrollo del epitelio del segmento uterino de los conductos paramesonéfricos entre el día 33 y 42 del coito, y segundo, la diferenciación del epitelio de la mucosa uterina a partir de allí hasta el final del periodo prenatal.

La histogénesis uterina en el ovino involucra alteraciones morfogenéticas dinámicas, especialmente entre los días 80 y 130 de la vida fetal y la aparición de células musculares organizadas en una delgada capa a partir del tercio medio de gestación (Wiley *et al.*, 1987). El lumen uterino es ovooidal y liso a los 55-60 dpc, apareciendo las primeras hendiduras en la superficie mucosa y bandas de células semejantes a las musculares lisas, alargadas y eosinofílicas entre los días 90 y 100 poscoito, profundizándose entre los días 100 y 110 poscoito (Wiley *et al.*, 1987).

En el coipo, a diferencia de la rata (Branham *et al.*, 1985) el ratón y el cerdo (Bartol *et al.*, 1993), la transformación gradual de lo que se considera una histoarquitectura fetal a una madura ocurre entre el día 90 al 135 poscoito. Al igual que en el ovino, las células musculares aparecen durante la gestación, habiendo sido observadas a los 135 dpc. En humanos, Robboy *et al.* (2017) describen que entre las 8 a 9 semanas de gestación se observa una débil reactividad de la α -actina, indicativa de la diferenciación del músculo liso. Hacia las 11 a 12 semanas la α -actina se detecta de manera prominente en la región del cuello uterino, y todos los órganos del tracto reproductivo femenino muestran una fuerte reactividad de α -actina en la semana 20.

A diferencia de otros roedores, como la rata y el ratón (Branham y Sheehan 1995), y de animales domésticos, como el cerdo (Spencer *et al.*, 2019) y la oveja (Padua, 2004), la adenogénesis uterina en el coipo ocurre en la etapa fetal (120 dpc).

CONCLUSIONES

- En los fetos de 60 días poscoito (dpc) se observaron los conductos paramesonéfricos.
- En los fetos de 90 dpc el útero presentó regionalización en cuernos, cuerpo y cérvix.
- En los fetos de 120 dpc se distinguieron las tunicas mucosa, muscular y serosa. La túnica muscular presentó tres capas (muscular interna, vascular media y muscular externa).
- En los fetos de 135 dpc, se distinguieron los tejidos epitelial, conectivo y muscular con una distribución similar al adulto.
- Fueron identificados rasgos de adenogénesis en fetos de 120 y 135 dpc.

LITERATURA CITADA

1. **Abiaezute CN, Nwaogu ICh, Okoye ChN. 2017.** Morphological features of the uterus during postnatal development in the West African Dwarf goat (*Capra hircus*). *Anim Reprod* 14: 1062-1071. doi: 10.21451/1984-3143-AR886
2. **Acta de Bienestar Animal. 2002.** Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA. <http://www.vet.unicen.edu.ar>
3. **Bartol FF, Wiley AA, Spencer TE, Vallet JL, Christenson RK. 1993.** Early uterine development in pigs. *J Reprod Fertil* 48: 99-116.
4. **Branham WS, Sheehan DM. 1995.** Ovarian and adrenal contributions to postnatal growth and differentiation of the rat uterus. *Biol Reprod* 53: 863-872. doi: 10.1095/biolreprod53.4.863
5. **Branham WS, Sheehan DM, Zehr DR, Ridlon E, Nelson CJ. 1985.** The postnatal ontogeny of rat uterine glands and age-related effects of 17 beta-estradiol. *Endocrinology* 117: 2229-2237. doi: 10.1210/endo-117-5-2229
6. **Brody JR, Cunha GR. 1989.** Histologic, morphometric, and immunocytochemical analysis of myometrial development in rats and mice: I. Normal development. *Am J Anat* 186: 1-20. doi: 10.1002/aja.1001860102
7. **Bukar MM, Amin JD, Sivachelvan MN, Ribadu AY. 2006.** Postnatal histological development of the ovaries and uterus and the attainment of puberty in female kid goats. *Small Ruminant Res* 65: 200-208. doi: 10.1016/j.smallrumres.2005.06.019
8. **Cooke PS, Spencer TE, Bartol FF, Hayashi K. 2013.** Uterine glands: development, function and experimental model systems. *Mol Hum Reprod* 19: 547-558. doi: 10.1093/molehr/gat031
9. **Ebensperger LA, Hayes LD. 2016.** Sociobiology of caviomorph rodents. Nueva York, USA: Wiley-Blackwell. 408 p.
10. **Felipe A, Callejas S, Cabodevila J. 1998.** Anatomohistological characteristics of female genital tubular organs of the South American nutria (*Myocastor coypus*). *Anat Histol Embryol* 27: 245-250. doi: 10.1111/j.1439-0264.1998.tb00188.x
11. **Felipe A, Callejas S, Cabodevila J. 2001a.** Characterization of the estrous cycle of *Myocastor coypus* (coypu) by means of exfoliative colpocytology. *J Neotrop Mammal* 8: 129-137.
12. **Felipe A, Teruel M, Cabodevila J, Callejas S. 2001b.** Controlled mating in *Myocastor coypus* (coypu). *Scientifur* 25: 99-104.
13. **Felipe A, Callejas S, Cabodevila J. 2005.** Descripción anatómica e histológica del cuello uterino de *Myocastor Coypus* (coipo). *FAVE* 15: 15-22. doi: 10.14409/fave.v15i1.3100
14. **Felipe AE, Masson PG, Rodríguez JA, Alzola RH. 2006.** External morphological characterization of 60-days gestation *Myocastor coypus* (coypu) fetuses. *Int J Morphol* 24: 71-76.
15. **Flamini MA, Barbeito C, Gimeno E, Portiansky E. 2009.** Histology, histochemistry and morphometry of the ovary of the adult plains viscacha (*Lagostomus maximus*) in different reproductive stages. *Acta Zool* 90: 390-400. doi: 10.1111/j.1463-6395.2008.00386.x
16. **Franke Radowiecka A, Prozorowska E, Zalecki M, Jackowiak H, Kaleczyc J. 2019.** Innervation of internal female genital organs in the pig during prenatal development. *J Anat* 235: 1007-1017. doi: 10.1111/joa.13052
17. **Goad J, Ko YA, Kumar M, Syed SM, Tanwar PS. 2017.** Differential Wnt signaling activity limits epithelial gland development to the anti-mesometrial side of the mouse uterus. *Dev Biol* 423: 138-151. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.01.015

18. **Hayashi K, O'Connell AR, Juengel JL, McNatty KP, Davis GH, Bazer FW, Spencer TE. 2008.** Postnatal uterine development in inverdale ewe lamb. *Reproduction* 135: 357-365. doi: 10.1530/REP-07-0323
19. **Hu J, Gray CA, Spencer TE. 2004.** Gene expression profiling of neonatal mouse uterine development. *Biol Reprod* 70: 1870-1876. doi: 10.1095/biolreprod.-103.026336
20. **Kelleher AM, DeMayo FJ, Spencer TE. 2019.** Uterine glands: developmental biology and functional roles in pregnancy. *Endocr Rev* 40: 1424-1445. doi: 10.1210/er.2018-00281
21. **Mayor P, Bodmer R, Lopez-Bejar M. 2011.** Function anatomy of the female genital organs of the black agouti (*Dasyprocta fuliginosa*) in the Peruvian Amazon. *Anim Reprod Sci* 123: 249-257. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.12.006
22. **Nomina Anatomica Veterinaria. 2017.** 6th ed. International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature ICVGAN. Hanover, Germany.
23. **Nomina Embryologica Veterinaria. 2017.** 2nd ed. International Committee on Veterinary Embryological Nomenclature (I.C.V.E.N.). Ghent, Belgium.
24. **Padua MB. 2004.** Endometrial adenogenesis and uterine immune regulation in sheep. MSc Thesis. Gainesville, USA: University of Florida. 88 p.
25. **Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Jobin LH. 1995.** Métodos histotecnológicos. Washington, USA: Institute of Patology. 205 p.
26. **Prozorowska E, Jackowiak H, Skieresz-Szewczyk K. 2018.** Morphology and topography of internal reproductive organs in the female cat during prenatal and postnatal development: Scanning electron microscope and three-dimensional reconstruction study. *J Morphol* 279: 1764-1775. doi: 10.1002/jmor.20895
27. **Prozorowska E, Ratajczak M, Jackowiak H. 2019.** Ultrastructural study of uterine epithelium in the domestic cat during prenatal development. *Theriogenology* 130: 49-61. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.02.035
28. **Robboy SJ, Kurita T, Baskin L, Cunha G. 2017.** New insights into human female reproductive tract development. *Differentiation* 97: 9-22. doi: 10.1016/j.diff.2017.08.002
29. **Singh A, Singh S, Saxena S, Kumar S, Banga A, Purohit N. 2018.** Polarized microscope assisted study of collagen fibres in oral submucous fibrosis and their clinicopathologic correlation: An *in vitro* study. *J Oral Biol Craniofac Res* 8: 206-211. doi: 10.1016/j.jobcr.2017.07.001
30. **Spencer TE, Kelleher AM, Bartol FF. 2019.** Development and function of uterine glands in domestic animals. *Annu Rev Anim Biosci* 7: 125-147. doi: 10.1146/annurev-animal-020518-115321
31. **Sternberger LA, Hardy PH Jr, Cuculis JJ, Meyer HG. 1970.** The unlabelled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 18: 315-333. doi: 10.1177/18.5.315
32. **Vue Z, Behringer RR. 2020.** Epithelial morphogenesis in the perinatal mouse uterus. *Dev Dynam* 249: 1377-1386. doi: 10.1002/dvdy.234
33. **Wahid M, Prawira A, Nisa C, Ulum M. 2020.** Sonoanatomy of female reproductive organ of Sunda porcupine (*Hystrix javanica*). *Anat Histol Embryol* 49: 779-787. doi: 10.1111/ahel-12582
34. **Weir BJ, Rowlands JW. 1974.** Functional anatomy of the hystricomorph ovary. *Sym Zool S* 34: 303-332. doi: 10.1530/jrf.0.0760553

35. **Wiley AA, Bartol FF, Barron DH. 1987.** Histogenesis of the ovine uterus. *J Anim Sci* 64: 1262- 1269. doi: 10.2527/jas1987.6441262x
36. **Wilson D, Bordoni B. 2021.** Embryology, Mullerian ducts (paramesonephric ducts). In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat-Pearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK-557727/>
37. **Yamaguchi M, Yoshihara K, Suda K, Nakaoka H, Yachida N, Ueda H, Sugino K, et al. 2021.** Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium. *iScience* 24: 102258. doi: 10.1016/j.isci.2021.102258