

Науковий вісник Львівського національного університету
ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.

Серія: Ветеринарні науки

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

Series: Veterinary sciences

ISSN 2518-7554 print
ISSN 2518-1327 online

doi: 10.32718/nvlvet11646
<https://nvlvet.com.ua/index.php/journal>

UDC 636.7.09:618.14-002

Effectiveness of treatment of bitches for infertility

O. M. Chekan[✉], A. G. Bilokurov

Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Article info

Received 12.11.2024
Received in revised form
12.12.2024
Accepted 13.12.2024

Sumy National Agrarian
University, H. Kondratiev Str., 160,
Sumy, 40021, Ukraine.
Tel.: +38-099-537-40-66
E-mail: achekane@gmail.com

Chekan, O. M., & Bilokurov, A. G. (2024). Effectiveness of treatment of bitches for infertility. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences, 26(116), 316–324. doi: 10.32718/nvlvet11646

The results of treatment of bitches for infertility of unknown etiology are presented in a comparative aspect. The main causes of infertility in bitches are considered. An analysis of biochemical indicators of blood serum before and after treatment by different methods was carried out. Histological changes in the ovaries under different treatment regimens of females were also compared and the effectiveness of treatment was established in terms of reproduction indicators (puppies after treatment was established). The aim of the research was to establish the effectiveness of different treatment regimens for bitches for infertility using the release hormone analogue Buserelin acetate and Hepatolic. The study involved 54 animals, among which 6 bitches were healthy (control group), the rest were infertile bitches, which were divided according to the principle of analogues into 3 experimental groups of 16 females each. Females of the first experimental group were administered Buserelin acetate (0.1 ml per 1 kg of body weight, intramuscularly, once). Females of the second experimental group were given Hepatolic in a dose of 0.1 ml/kg twice a day for 2 consecutive days. Animals of the third experimental group were administered Buserelin acetate and Hepatolic simultaneously. Blood serum was prepared using a standard method, and biochemical studies were performed using biochemical analyzers Sysmex XN-1000V™, China and ILab Taurus™, Italy. Histological preparations were prepared using standard methods (stained using the Elastica van Gieson staining kit (Merck, Germany)). A significant increase in urea to 7.25 mmol/l, creatinine to 138.26 mmol/l, alkaline phosphatase to 134.28 mmol/l and ALT to 135.28 IU/l in infertile bitches was found. After treatment, in bitches of the 1st experimental group, a decrease in urea to 7.15 mmol/l was detected, in the 2nd to 5.36 mmol/l and in the 3rd to 4.22 mmol/l. Creatinine had a similar trend and its content in blood serum was 82.33 in the 1st experimental group, 75.29 in the 2nd and 68.29 in the 3rd, respectively. The content of alkaline phosphatase and ALT. At the same time, the level of calcium, phosphorus and chlorine tended to increase and after the treatment did not significantly differ from similar indicators in healthy bitches. Also, the restoration of the functional state of the ovaries was established in females of the 1st and 3rd experimental groups, which was characterized by the presence of follicles at the 2nd stage of development in histological preparations. During the studies, the best effectiveness of treatment was established in females of the 3rd experimental group, the fertilization rate of which was 93.75%, while in animals of the 1st experimental group it was 62.50 %, and in bitches of the 2nd experimental group it was 50.00 %.

Key words: infertility, dogs, ovarian hypofunction, biochemical indicators, C-reactive protein.

Ефективність лікування сук за неплідності

О. М. Чекан[✉], А. Г. Білокуров

Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна

Представлено результати лікування сук за неплідності не встановленої етіології у порівняльному аспекті. Розглянуто основні причини виникнення неплідності у сук. Проведено аналіз біохімічних показників сироватки крові до та після лікування різними методами. Також порівняно гістологічні зміни яєчників за різних схем лікування самок та встановлена ефективність лікування за показниками відтворення (встановлено цінність після лікування). Метою досліджень було встановити ефективність різних схем лікування сук за неплідності з використанням аналогу релізінг-гормону Бусереліну ацетату та гепатопротектору Гепатоліку. У

дослідженні приймало участь 54 тварин, серед яких 6 сук були здоровими (контрольна група), решта – неплідні суки, яких поділено за принципом аналогів на 3 дослідні групи по 16 самок у кожній. Сукам першої дослідної групи застосували Бусереліну ацетат (0,1 мл на 1 кг маси тіла, внутрішньом'язово, одноразово). Самкам 2-ї дослідної групи додавали до корму Гепатолік у дозі 0,1 мл/кг 2 рази на добу 2 дні поспіль. Тваринам 3-ї дослідної групи провели одночасне застосування Бусереліну ацетату та Гепатоліку. Сироватку крові виготовляли загальноприйнятою методикою, а біохімічні дослідження провели за допомогою біохімічних аналізаторів Sysmex XN-1000V™, Китай та ILab Taurus™, Італія. Гістологічні препарати виготовляли а загальноприйнятими методами (фарбували за допомогою набору для фарбування Elastica van Gieson (Merck, Німеччина). Встановлено вірогідне підвищення сечовини до 7,25 ммоль/л, креатиніну до 138,26 ммоль/л, лужної фосфатази до 134,28 ммоль/л та АЛТ до 135,28 МО/л у неплідних сук. Після проведеного лікування у сук 1-ї дослідної групи виявлено зниження сечовини до 7,15 ммоль/л у 2-ї до 5,36 ммоль/л та 3-ї 4,22 ммоль/л. Креатинін мав подібну тенденцію і вміст у сироватці крові склав 82,33 у 1-ї дослідній групі, 75,29 – у 2-ї та 68,29 – у 3-ї, відповідно. Аналогічним чином знижувався вміст лужної фосфатази та АЛТ. В той же час рівень кальцію, фосфору та хлору мав тенденцію до підвищення і після проведеного лікування вірогідно не відрізнявся від аналогічних показників у здорових сук. Також встановлено відновлення функціонального стану яєчників у самок 1-ї та 3-ї дослідних груп, що характеризувалося наявністю у гістологічних препаратах фолікулів на 2-й стадії розвитку. Під час досліджень встановлено найкращу ефективність лікування самок 3-ї дослідної групи, заплідненість у якій склала 93,75 %, тоді як у тварин 1-ї дослідної групи вона була 62,50%, а у сук 2-ї дослідної групи становила 50,00 %

Ключові слова: неплідність, собаки, гіпофункція яєчників, біохімічні показники, С-реактивний білок.

Вступ

Діагностика та лікування безпліддя у собак стає все більш важливим у клінічній практиці. Ще недостатньо відомо про причини безпліддя, яке може бути вродженим або набути. Вроджені патології діагностують при народженні, набута безплідність встановлюється під час в'язки тварини або після запліднення (Moxon et al., 2023). У багатьох випадках причина безпліддя собак залишається невідомою. Набуте безпліддя може бути спричинене різними факторами, такими як захворювання матки, яєчників, гормональні порушення, інфекції та призначення препаратів (Egloff et al., 2020; Yazlik et al., 2024). Багато засобів, таких як цитостатики, гормони, нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики, протигрибкові препарати та інші, можуть негативно впливати на фертильність через різні механізми. Ці препарати можуть викликати дисфункцію та порушення овогенезу шляхом опосередкованого інгібування функції яєчників або опосередковано шляхом модифікації осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчник (Karadağ et al., 2024). Дослідження на гризунах показали, що кетоконазол, протигрибковий засіб, може негативно впливати на овогенез (Domosławska & Zduńczyk, 2021). Наскільки відомо авторам, існує лише одне дослідження впливу одноразового введення кетоконазолу на якість яйцеклітин у собак (Zduńczyk & Domosławska, 2022).

Неплідність собак є частим захворюванням матки у сук середнього та старого віку (Perez-Garcia et al., 2020). Гормональні та бактеріальні чинники є основними для патогенезу захворювань, які потенційно небезпечні для життя (Filho et al., 2020). Під час естрального циклу високий рівень естрогену в естральній фазі відіграє непряму роль, оскільки він посилює реакцію ендометрію на прогестерон.

У лютеїновій фазі (дієструсі) рівень прогестерону підвищується, що призводить до посилення секреції ендометріальних залоз, посилення проліферації ендометрію та зменшення скорочення міометрію та шийки матки (Rodrigues da Rosa Filho et al., 2021). Повторний цикл тічки двічі на рік у суки є сприятливою причиною кістозної гіперплазії ендометрію.

Фактори, пов'язані з бактеріальною інфекцією, та їх рецепторна експресія можуть призвести до посилен-

ної адгезії бактерій до ендометрію (Camozzi et al., 2023). Патогенез піометри пов'язаний зі змінами експресії рецепторів окситоцину та статевих стероїдів у репродуктивному тракту собак (Hagman, 2023). *Escherichia coli* є найпоширенішою бактерією, виявленою у вмісті матки сук з піометрою (Xavier et al., 2023). Її вірулентність, антиген і цитотоксичні некротизуючі фактори пов'язані з більш важкими патологічними станами. Інші патогенні бактерії, включаючи *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. і *Pseudomonas* spp., також були ідентифіковані як збудники піометри (Rybska et al., 2022).

Піометра зазвичай діагностується від 4 тижнів до 4 місяців після періоду тічки (Santana et al., 2020). У сук з піометрою зазвичай спостерігаються млявість, анорексія, лихоманка, поліурія і полідипсія, з вагінальними виділеннями та збільшенням живота. Діагноз ґрунтується на анамнезі, клінічних ознаках, стадії циклу тічки, прийомі гормонів, фізичному огляді, профілях крові, рентгенографії черевної порожнини та/або УЗД (Santana et al., 2024). Рання діагностика та відповідне лікування необхідні, щоб уникнути небезпечних для життя станів у сук. Виконання овариогістеректомії і застосування антимікробних препаратів є традиційними методами лікування піометри у сук (Hollinshead & Krekeler, 2016).

Патофізіологія будь-якого типу неплідності розкрита не повністю. Інша класифікація базується на гістопатології матки. Піометра собак відрізняється від інших патологічних станів матки (наприклад, гідрометра, мукометра та комплекс гіперплазії хронічного ендометриту) (Rybska et al., 2022).

Ультразвукове дослідження в реальному часі в режимі дозволяє спостерігати за яєчниками (Kim et al., 2024). Унікальна фізіологія яєчників суки створює труднощі при моніторингу перiovуляторної активності яєчників. Лютеїнізація фолікулів відбувається перед овуляцією, а фолікули не руйнуються після овуляції, що ускладнює розрізнення між преовуляторними фолікулами та/або CL. Крім того, невідомо, чи відбувається ріст і розвиток фолікулів у фолікулярних хвилях (Sinagra et al., 2023).

Хоча були описані суб'єктивні перiovуляторні ультразвукові зміни ехотекстури фолікулів і їх кількості (Quartuccio et al., 2020), точного методу визна-

чення овуляції ультразвуковим методом не описано. Більшість досліджень, які повідомляють про візуальну ідентифікацію овуляції за допомогою ультразвуку, використовують показники ЛГ для визначення овуляції, які не завжди точні (Pacheco et al., 2024).

Преовуляторні фолікули описуються як анехогенні структури з тонкою ехогенною стінкою. При преовуляторній лютеїнізації стінки фолікулів потовщуються, а під час овуляції анехогенний антрум зникає. Новоутворені жовті тіла заповнені рідиною, тому виглядають схожими на преовуляторні фолікули (анехогенні), що ускладнює виявлення овуляції (Mattei et al., 2018).

Кольорове доплерівське ультразвукове дослідження може дозволити спостерігати зміни в яєчнику без ускладнень, пов'язаних з УЗД у В-режимі (Nogueira Aires et al., 2022). Незважаючи на те, що репродуктивна фізіологія цих видів відрізняється від репродуктивної фізіології сук, виявлення відхилень у кровотоці яєчників, які виникають через застійні явища та збільшення діаметра судин, може бути унікально адаптовано для використання у сук.

Мета досліджень

Дослідити статистично пов'язані клінічні зміни, параметри крові, і гістопатологію яєчників до типів неплідності у сук та встановити ефективність різних схем лікування.

Матеріал і методи досліджень

Для дослідження було відібрано 54 тварини, при цьому 6 тварин були клінічно здоровими, а решту 48 поділено на 3 дослідні групи.

Дослідна група 1 ($n = 16$) неплідні суки, яким застосовували введення лише Бусереліну ацетату (0,4 мкг діючої речовини або 0,1 мл на 1 кг маси тіла, внутрішньом'язово).

Дослідна група 2 ($n = 16$) – неплідні самки, яким додавали Гепатолік у дозі 8 мл/добу з кормом.

Дослідна група 3 ($n = 16$) складалася із неплідних сук, яким для лікування використовували одночасне застосування Бусереліну ацетату 0,1 мл на 1 кг маси тіла внутрішньом'язово та Гепатолік, 8 мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2 р/д 2 дні з кормом.

Контрольна група ($n = 6$): здорові суки.

Утримання тварин та всі маніпуляції здійснювали відповідно до положень Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Перед лікуванням самок 5 мл зразка крові відбирали з вени кожної тварини. Зразки відбирали у вакуумовані пробірки. Зразки зберігали в пробірці без антикоагулянту для оцінки біохімії сироватки – азоту, сечовини, креатиніну і аланінамінотрансферази (АЛТ). Зразки центрифугували при $12000 \times g$ протягом 15 хвилин при 25°C , а потім аналізували протягом 2 годин після збору для відділення сироватки. Розгорнутий аналіз крові та біохімію сироватки про-

водили згідно з інструкціями виробників для автоматизованого ветеринарного гематологічного аналізатора (Sysmex XN-1000V™, Китай) і автоматизованого клінічного хімічного аналізатора (ILab Taurus™, Італія).

Усі оцінені особини ($n = 54$) були самками на піку репродуктивної активності, причому вони раніше народжували потомство.

Тканини яєчників були отримані за допомогою оваріогістеректомії за показаннями (стерилізація), а не репродуктивні аномалії, і тому представляють підмножину нормальної, здорової популяції.

Видалені хірургічним шляхом яєчники фіксували повністю в 10 % нейтральному формаліні протягом 72 годин при 4°C . Зразки заливали парафіном за допомогою автоматизованої станції заливання (Microm Laborgeräte, Німеччина). Тонкі шари тканини (4 мкм завтовшки) фарбували в автоматизованому процесі (Varistain Gemini; Thermo Fisher Scientific, Німеччина).

Були досліджені 15 яєчників для визначення типу клітин (клітини гранульози, теки або епітелію, а також війчасті клітини) і форми цих клітин (кубоподібні або сплюснені).

Відзначено наявність бляшок, що складаються з лютеїнізованих клітин і фібринозного шару просвіту. Крім того, зразки зрізів фарбували за допомогою набору для фарбування Elastica van Gieson (Merck, Німеччина) згідно з настановою виробника.

Зріз тканини матки здорової суки служив позитивним контролем для гладких м'язів, тоді як зріз тканини скелетних м'язів собаки служив негативним контролем. Кожне предметне скло було досліджено під світловим мікроскопом (Leica Microsystems, Німеччина).

Після хірургічного видалення яєчників і маткових шляхів дослідники провели загальний огляд, щоб виявити патологічні знахідки в матці та яєчниках.

Статистичний аналіз виконували за методикою порівняння достовірності середніх квадратичних відхилень (метод Стюдента) з допомогою табличного процесора Excel.

Результати досліджень

Динаміка біохімічного профілю сироватки крові сук перед та після лікування. Зміни біохімічних показників сироватки крові відображали стан організму самок до лікування та характеризували ефективність застосованого лікування сук а неплідності (табл. 1).

Аналізуючи дані таблиці 1 можна стверджувати, що перед лікуванням показники груп тварин (хворих на неплідність та здорових сук) вірогідно відрізнялися. Так, вміст сечовини у сироватці крові хворих самок перевищував аналогічний показник у сироватці крові здорових тварин у 1,62 раза. Рівень креатиніну у сироватці крові хворих сук вірогідно вищий, ніж у здорових у 1,89 раза. Вміст лужної фосфатази у сироватці крові хворих сук перевищував аналогічний показник у сироватці крові у здорових самок у 1,63 рази, АЛТ – у 5,15 разів.

Таблиця 1

Параметри біохімічного профілю сироватки крові сук із неплідністю

Показники	Здорові (n = 6)	Хворі (n = 48)	Дослідні групи (n = 16)		
			1	2	3
Сечовина, ммоль/л	4,47 ± 1,12	7,25 ± 1,55	7,15 ± 1,38	5,36 ± 1,48	4,22 ± 1,72
Креатинін, мкмоль/л	73,26 ± 12,95	138,26 ± 12,35	82,33 ± 4,38	75,29 ± 4,39	68,29 ± 3,33
Лужна фосфатаза, МО/л	82,49 ± 4,26	134,29 ± 4,93	112,94 ± 5,37	104,69 ± 0,16	96,37 ± 3,64
АЛТ, МО/л	26,25 ± 1,47	135,28 ± 6,53	103,68 ± 3,57	63,52 ± 2,37	49,37 ± 1,29
Загальний протеїн, г/л	55,24 ± 3,27	51,27 ± 1,37	53,29 ± 1,28	54,59 ± 2,66	55,16 ± 2,97
Альбуміни, г/л	27,39 ± 1,66	18,39 ± 1,33	19,97 ± 1,35	25,34 ± 2,37	26,93 ± 3,33
Натрій, ммоль/л	154,32 ± 4,27	115,72 ± 8,12	135,49 ± 4,21	138,62 ± 1,23	145,33 ± 1,63
Фосфор, ммоль/л	3,84 ± 0,16	3,10 ± 0,39	3,21 ± 0,16	3,41 ± 0,11	3,44 ± 0,29
Хлор, ммоль/л	117,26 ± 4,52	100,24 ± 1,12	105,29 ± 6,31	107,64 ± 6,38	112,92 ± 4,88
Кальцій, ммоль/л	2,98 ± 0,23	1,54 ± 0,16	1,87 ± 0,15	1,98 ± 0,37	2,26 ± 0,13
С-реактивний білок	–	++	+	+	–

Поряд з цим показники загального білку та альбумінів у сироватці крові здорових тварин переважали у 1,10 та 1,49 рази, відповідно. Вміст натрію у крові здорових тварин у 1,33 рази, фосфору – у 1,24, хлору – у 1,17 раза, кальцію – у 1,94 раза порівняно із аналогічними показниками у сироватці крові хворих самок. При цьому встановлено наявність гострофазного білку у сироватці крові хворих сук, що вказує на перебіг запального процесу.

Після проведення лікування сук 1-ї дослідної групи встановлено, що після застосування Бусереліну ацетату у дозі 0,1 мл на 1 кг маси тіла вміст сечовини у сироватці крові невірогідно знизився на 1,3%, креатиніну на 40,46 % ($P < 0,001$), лужної фосфатази – на 15,90 % ($P < 0,05$), алатамінотрансферази – на 23,35 % ($P < 0,001$). Поряд цим діагностували підвищення вмісту загального протеїну на 3,79 %, альбумінів – на 7,91 %, натрію – на 14,59 % ($P < 0,05$), фосфору – на 3,43 %, хлору – на 4,80 % та кальцію – на 16,65 %. Також реєстрували зниження вмісту С-реактивного білку у сироватці крові дослідних тварин. Проте, слід вказати, що порівняно і показниками сироватки крові здорових тварин показники сироватки крові сук 1-ї дослідної групи вірогідно відрізнялися. Так, вміст сечовини перевищував на 37,48 % ($P < 0,001$), креатиніну – на 11,07 % ($P < 0,05$), лужної фосфатази – на 26,96 % ($P < 0,001$), АЛТ – на 394,97 % ($P < 0,001$), а вміст загального протеїну та альбумінів був нижчим на 3,5 % та 27,09 % ($P < 0,001$), відповідно. Також спостерігали вірогідно нижчий вміст натрію на 12,20 % ($P < 0,05$), фосфору – на 16,41 % ($P < 0,05$), хлору – на 10,21 % ($P < 0,05$) та кальцію – на 37,24 % ($P < 0,001$).

У сироватці крові сук 2-ї дослідної групи, яким застосовували Гепатолік, 8 мл/добу отримано наступні результати. Вміст сечовини у сироватці крові дослідних тварин був вірогідно вищим, ніж у здорових на 16,60 %, проте нижчим за аналогічний показник у сук 1-ї дослідної групи та хворих на 25,03 % ($P < 0,001$) та 26,07 % ($P < 0,001$), відповідно. Рівень креатиніну у крові самок 2-ї дослідної групи вірогідно не відрізнявся від вмісту його у сироватці крові здорових тварин, проте був вірогідно нижчим за рівень креатиніну у крові хворих на 54,46 % ($P < 0,001$) і на 25,03 % ($P < 0,001$) порівняно із вмістом його у крові сук 1-ї дослідної групи. Вміст лужної фосфатази та

кож був вірогідно вищим за показник сироватки крові здорових тварин на 21,21 % та нижчим за аналогічний показник у сироватці крові тварин 1-ї дослідної групи та хворих на 7,30 % та 22,04 % ($P < 0,001$), відповідно. Рівень алатамінотрансферази у сироватці тварин 2-ї дослідної групи після проведеного лікування знизився на 53,05 % ($P < 0,001$) порівняно із хворими тваринами та був вірогідно нижчим за аналогічний показник у сироватці крові сук 1-ї дослідної групи на 38,73 % ($P < 0,001$).

Вміст загального протеїну у крові сук 2-ї дослідної групи вірогідно не відрізнявся від його вмісту у крові тварин 1-ї, 3-ї дослідних груп та здорових сук, проте був вищим за такий показник у сироватці крові хворих самок на 6,10 %. В той же час вміст альбумінів у сироватці крові тварин 2-ї дослідної групи був вищим за показник у хворих тварин на 27,43 % ($P < 0,001$) та 21,19 % ($P < 0,001$) у сироватці крові тварин 1-ї дослідної групи.

Вміст натрію у сироватці крові сук 2-ї дослідної групи був вірогідно вищим за аналогічний показник у сироватці крові хворих сук на 16,51 % ($P < 0,05$) і вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника у сироватці крові здорових сук та тварин 1-ї дослідної групи. Подібну тенденцію спостерігали із динамікою вмісту фосфору та хлору. Але поряд з цим вміст кальцію у сироватці крові сук 2-ї дослідної групи був вищим на 22,22 %, ніж у хворих, проте нижчим на 33,56 %, ніж у здорових тварин.

Динаміка біохімічних показників сироватки крові сук 3-ї дослідної групи, де було проведено поєднане застосування Бусереліну ацетату у дозі 0,1 мл на 1 кг маси тіла та Гепатоліку у дозі 8 мл/добу вказувала на найбільшу ефективність. Так, вміст сечовини у сироватці крові вірогідно не відрізнявся від цього показника у сироватці крові здорових сук та був нижчим на 43,81 % ($P < 0,001$), порівняно із вмістом сечовини у сироватці хворих самок, на 40,97 % ($P < 0,001$) – тварин 1-ї та на 21,27 % ($P < 0,001$) – 2-ї дослідних груп.

На відновлення білкового обміну вказувало достовірне зниження вмісту креатиніну на 50,61 % ($P < 0,001$) порівняно і хворими тваринами та підвищення загального протеїну та альбумінів на 7,05% та 31,71% ($P < 0,001$), відповідно. При цьому ці показники вірогідно не відрізнялися від аналогічних у здорових тварин.

Також відзначали відновлення обміну мікро та макроелементів, на що вказувало підвищення рівня кальцію до 2,26 ммоль/л та фосфору – 3,44 ммоль/л, що вірогідно не відрізнялися від показників сироватки крові здорових сук.

Гістологічні зміни у матці сук після проведеного лікування. Товщина кортикального шару, середня кількість первинних і вторинних фолікулів істотно не відрізнялися між дослідними і контрольними групами (рис. 1).

Проліферативні порушення, виявлені в яєчниках. Проліферація епітелію стромы яєчників. Стратифікація *rete ovarii* демонструє епітеліальну проліферацію в яєчнику.

Спостерігалися варіації об'єму яєчників у різних дослідних груп (з великими антральними фолікулами та/або жовтими тілами, які зумовлювали більші розміри яєчників), а розміри фолікулів антральної стадії були обмежені товщиною кортикальної тканини (1 мм) (рис. 2).

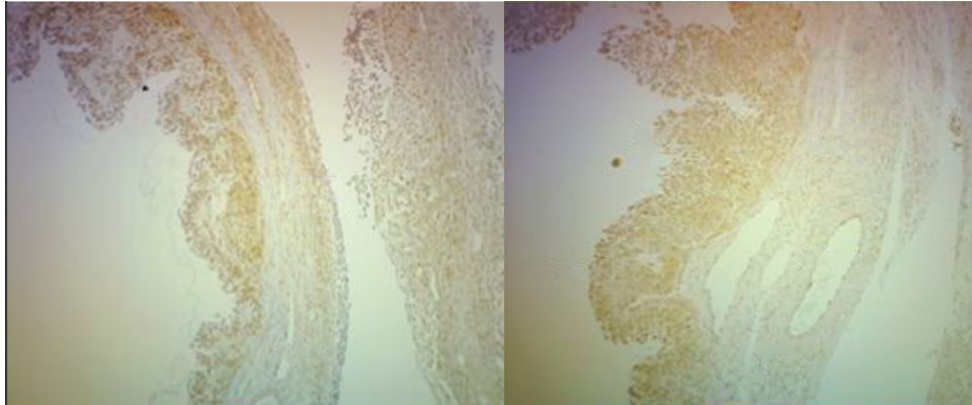


Рис. 1. Яєчники хворих собак до лікування

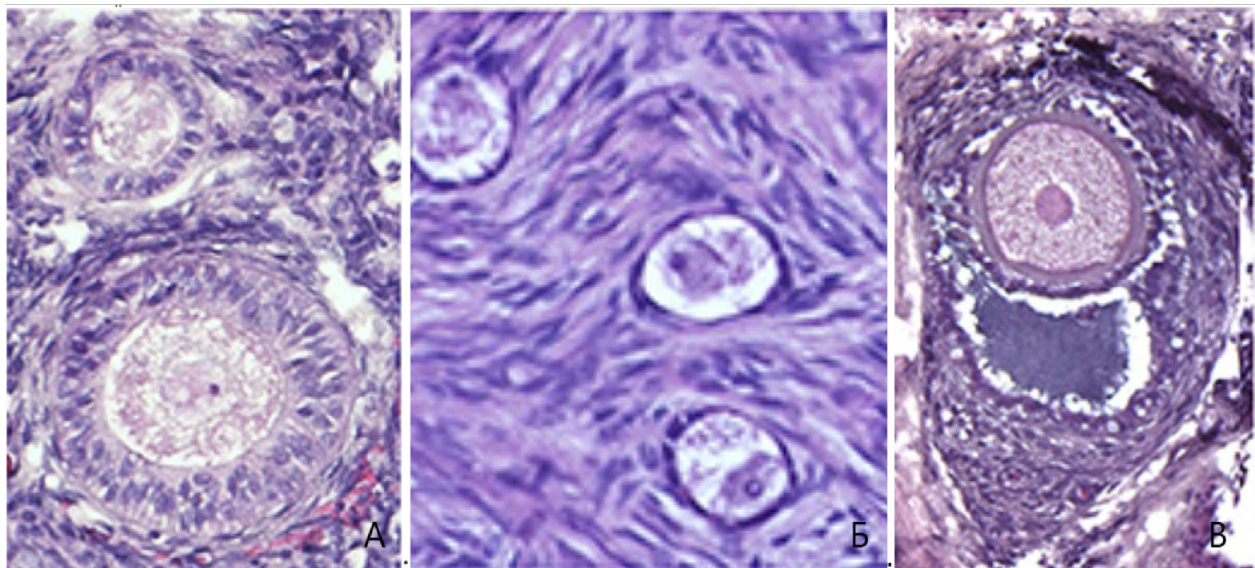


Рис. 2. Фолікули яєчника сук після лікування (А – 1-ї дослідної групи, Б – 2-ї, В – 3-ї)

Фолікули первинної та вторинної стадії були в середньому вдвічі більші у собак 1-ї та 3-ї дослідних груп порівняно з хворими суками. Наприклад, первинні фолікули мали середній розмір ~25 мкм у діаметрі, тоді як вторинні фолікули коливаються в середньому від 101,6 мкм до 131,2 мкм, що збігається з нижньою межею розмірів в яєчниках собак.

Оцінка цілісності стромы виявила значущу ($P < 0,01$) різницю між тканинами яєчників сук дослідних груп. Однак не було різниці в цілісності стромы у зразках яєчників сук. Для порівняння спостерігалось вірогідне зниження кількості примордіальних фолікулів у сук 2-ї дослідної групи порівняно із самками 1-ї та 3-ї дослідних груп. Кількість фолікулів перехідної стадії у гістологічних препаратах, отриманих від сук

2-ї дослідної групи була нижчою порівняно із аналогічними 1-ї та 3-ї дослідних груп ($P < 0,001$).

Первинні фолікули мали подібну тенденцію після застосування Гепатоліка порівняно з використанням Бусереліну ацетату ($P < 0,01$) і комплексного застосування Гепатоліка та Бусереліну ацетату ($P < 0,001$). Не було виявлено істотних відмінностей для вторинної, ранньої антральної або антральної щільності фолікулів між дослідними групами; однак атретичні фолікули пізніх стадій спостерігалися в усіх групах після лікування.

Ефективність проведеного лікування. Ефективність встановлювали за результатами прояву та повноцінності статевих циклів у сук після лікування (табл. 2).

Таблиця 2
Порівняння ефективності лікування сук

Показник	Дослідні групи тварин					
	1 (n = 16)		2 (n = 16)		3 (n = 16)	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Проявили статевий цикл	12	75,00	10	62,50	16	100
Діагностовано щенність	10	62,50	8	50,00	15	93,75
Отримано приплід	9	56,25	8	50,00	14	87,50

Результатом проведеного лікування вважаємо прояв статевого циклу у сук 1-ї дослідної групи склав 75,00 %, що на 12,50 % вище за прояв статевого циклу у сук 2-ї дослідної групи та на 25 % менше за аналогічний показник 3-ї дослідної групи.

При цьому слід вказати, що у 3-ї дослідній групі, де проводили одночасне застосування Бусереліну ацетату 0,1 мл на 1 кг маси тіла внутрішньом'язово та Гепатолік, 8 мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2 р/д 2 дні з кормом отримано найкращий результат. Так, діагностовано щенність у 15 тварин (93,75 %), що вірогідно вище за аналогічний показник у 1-й та 2-й дослідних групах.

Обговорення

Одним і провідних критеріїв, за якими можна стверджувати про ефективність проведеного лікування є відновлення вмісту відповідних біохімічних показників сироватки крові у сук (Dos Santos Silva et al., 2024).

Так, отримано результат вірогідно вищого вмісту сечовини у сироватці крові хворих сук порівняно із здоровими у 1,62 рази. Це також збігається із дослідженнями інших авторів, які вказують на підвищення рівня сечовини у сироватці крові до 8,5 ммоль/л (Jitpean et al., 2014; Filho et al., 2022). Проте більшість авторів схиляється до думки, що підвищення сечовини у сироватці крові вказує на деструктивні процеси у органах статеві системи, нирок чи печінки (Bazzano & Troisi, 2022; Matsenko et al., 2023).

Після проведеного лікування встановлено зниження вмісту сечовини сироватки крові у сук 1-ї дослідної групи, яким застосовували Бусереліну ацетат, проте це зниження було не вірогідним, тоді як у 2-й дослідній групі, де застосовували Гепатолік, зниження вмісту сечовини було достовірним ($P < 0,001$), а в третій дослідній групі, після поєднаного застосування Бусереліну ацетату та Гепатоліку вміст сечовини достовірно не відрінявся від такого у сироватці здорових самок. Це також підтверджується результатами досліджень іноземних авторів (Lavin & Maki, 2023).

Встановлено зниження рівня креатиніну у сук всіх дослідних груп. При цьому у сироватці крові 2-ї та 3-ї дослідних груп вміст цього похідного креатину після лікування знижувався до рівня притаманного здоровим тваринам. Подібним чином діагностували динаміку лужної фосфатази та аспартатамінотрансферази. За нашим припущенням це пов'язано із частковим відновленням гепатоцитів та/або припиненням їх руйнування, що характерно для хронічних запальних процесів, таких як ендометрит чи наслідки піометри.

На це вказують дослідження інших авторів. Зокрема, бактеріальний ендотоксин і ліпополісахарид мають численні біологічні характеристики та лежать в основі системних проявів, що спостерігаються при піометрі, і навіть можуть призвести до септичного шоку, який потенційно може бути летальним у самок собак (Pascottini et al., 2023).

Клінічні ознаки, такі як депресія, блювота, збільшення живота та лихоманка, значно частіше переважали у собак із діагнозом закрита піометра шийки матки, ніж відкрита піометра шийки матки. Це спостереження можна пояснити тим фактом, що у собак із закритою піометрою шийки матки перед діагностикою та лікуванням захворювання могло прогресувати довше, що призводило до більш тяжкого захворювання (Yuan et al., 2024).

Хронічна закрита піометра може призвести до септицемії та токсемії, а ризик закритої піометри в 4,78 рази вищий у сук, яким вводили медроксипрогестерону ацетат, ніж у тих, яким не вводили. Ймовірно, це пов'язано з механізмом дії медроксипрогестерону ацетату, який імітує гормон прогестерон і призводить до посилення секреторної активності ендометріальних залоз, проліферації ендометрія, зниження скорочувальної здатності міометрію та закриття шийки матки (Paudel et al., 2023).

Також автори зазначають, що собаки із закритою піометрою мають вищу частоту лейкоцитозу (64 %), лімфоцитозу (72 %) і нейтропенії (64 %) порівняно з собаками з відкритою піометрою. Вища частота лейкоцитозу при закритій піометрі може бути наслідком накопичення гною, який розтягує матку та стимулює імунну систему виробляти більше лейкоцитів (McCallin et al., 2022).

Поряд з цим інші дослідники вказують на те, що значення ALT, ALP і AST були збільшені у понад 50 % сук з піометрою. Стрес і пошкодження серця, печінки, нирок і кісткового мозку можуть бути причиною підвищення значень АСТ, ЛФ і АЛТ, причому хронічний характер захворювання, включаючи септицемию та ендотоксемию, також, можливо, сприяє цьому підвищенню (Xavier et al., 2024).

Також дослідження інших авторів (McCallin et al., 2021) показало, що 75,6 % собак, інфікованих піометрою, мали гіпоальбумінемію, ймовірно, через системне запалення у відповідь на сепсис і внаслідок порушення функції печінки та нирок, що збігається із результатами наших досліджень.

Встановлено підвищення рівня фосфору, хлору, натрію та кальцію після лікування у 2-й та 3-й дослідних групах. Це на нашу думку пов'язано із відновленням водно-електролітного балансу після проведеного

лікування, зниженням токсичної дії ендогенних токсинів. При цьому застосування аналогу релізінг гормону стимулювало утворення фолікулоstimулюючого гормону, що в свою чергу через розвиток великої кількості фолікулів приводило до підвищення вмісту естрогенів. Це в свою чергу приводить до повноцінного прояву статевих циклів та створює оптимальні умови для розвитку сапрофітної мікрофлори в органах статеві системи самок. Це збігається із дослідженням більшості авторів (Pascottini et al., 2023; Dos Santos Silva et al., 2024; Yuan et al., 2024).

Також про спадання запальної реакції свідчить і відсутність С-реактивного білку у сироватці крові самок 3-ї дослідної групи після лікування. На це також вказують роботи більшості дослідників (Vieitez et al., 2022).

Виявлено відновлення структури яєчників, а саме поява фолікулів на 2-й стадії розвитку, що свідчить про відновлення їх функціонального стану. Це також збігається із результатами досліджень деяких авторів (Ma et al., 2021).

Висновки

1. У неплідних сук встановлено порушення електролітного балансу із зниженням вмісту кальцію до $1,54 \pm 0,16$ ммоль/л, фосфору – $3,10 \pm 0,39$ ммоль/л, ознаки хронічного запалення, на що вказувало підвищення вмісту сечовини до $7,25 \pm 1,55$ ммоль/л, креатиніну – $138,26 \pm 12,35$ ммоль/л, лужної фосфатази – $134,29 \pm 4,93$ ммоль/л та АЛТ – до $135,28 \pm 6,53$ ммоль/л.

2. Після проведеного лікування із одночасним застосуванням Бусереліну ацетату (0,4 мкг діючої речовини або 0,1 мл на 1 кг маси тіла, внутрішньом'язово та Гепатоліку, 8 мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2 р/д 2 дні з кормом встановлено відновлення водно-електролітного балансу та зниження запальної реакції.

3. У сук 1-ї дослідної групи ефективність лікування (виявлено щенність) скала 62,50 %, у самок 2-ї дослідної групи – 50,00 %, у тварин 3-ї дослідної групи – 93,75 %.

Відомості про конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів

References

- Bazzano, M., & Troisi, A. (2022). Diagnostic and Therapeutic Advancements in the Field of Animal Reproduction. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(11), 1457. DOI: 10.3390/ani12111457.
- Camozzi, M. G. M., Saturnino, K. C., Machado, M. R. F., Gastal, G. D. A., Moreira, C. N., & Alves, B. G. (2023). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra syndrome impairs the preantral follicle reserve in domestic bitches (*Canis familiaris*). *Reproductive biology*, 23(4), 100813. DOI: 10.1016/j.repbio.2023.100813.
- Domosławska, A., & Zduńczyk, S. (2021). Reversible infertility in male dog following prolonged treatment of *Malassezia dermatitis* with ketoconazole. *Acta veterinaria Scandinavica*, 63(1), 50. DOI: 10.1186/s13028-021-00616-9.
- Dos Santos Silva, L. A., Trautwein, L. G. C., Hidalgo, M. M. T., de Almeida, A. B. M., Greggi, J. R., Sambatti, N. R., Silva, V. W., da Costa Flaiban, K. K. M., & Martins, M. I. M. (2024). Renal biomarkers, clinical parameters, and renal Doppler velocimetry in bitches with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 59(1), e14518. DOI: 10.1111/rda.14518.
- Egloff, S., Reichler, I. M., Kowalewski, M. P., Keller, S., Goericke-Pesch, S., & Balogh, O. (2020). Uterine expression of smooth muscle alpha- and gamma-actin and smooth muscle myosin in bitches diagnosed with uterine inertia and obstructive dystocia. *Theriogenology*, 156, 162–170. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.06.033.
- Filho, R. R. D. R., Brito, M. M., Faustino, T. G., Almeida, L. L., Gardés, T. P., Leite, R. F., & Vannucchi, C. I. (2020). Clinical Changes and Uterine Hemodynamic in Pyometra Medically Treated Bitches. *Animals : an open access journal from MDPI*, 10(11), 2011. DOI: 10.3390/ani10112011.
- Hagman, R. (2023). Pyometra in Small Animals 3.0. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 53(5), 1223–1254. DOI: 10.1016/j.cvsm.2023.04.009.
- Hollinshead, F., & Krekeler, N. (2016). Pyometra in the queen: To spay or not to spay?. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(1), 21–33. DOI: 10.1177/1098612X15623114.
- Jitpean, S., Ström-Holst, B., Emanuelson, U., Höglund, O. V., Pettersson, A., Alneryd-Bull, C., & Hagman, R. (2014). Outcome of pyometra in female dogs and predictors of peritonitis and prolonged postoperative hospitalization in surgically treated cases. *BMC veterinary research*, 10, 6. DOI: 10.1186/1746-6148-10-6.
- Karadağ, M. A., Gram, A., Schäfer-Somi, S., Aslan, S., & Kaya, D. (2024). Expression of GnRH, Kisspeptin, and Their Specific Receptors in the Ovary and Uterus in Deslorelin-Treated Late-Prepubertal Bitches. *Veterinary sciences*, 11(12), 591. DOI: 10.3390/vetsci11120591.
- Kim, J., Lee, N., Kim, Y., Choi, J., & Yoon, J. (2024). Diagnostic value of ultrasonography in identifying unilateral ovarian luteoma in a dog. *Open veterinary journal*, 14(3), 930–936. DOI: 10.5455/OVJ.2024.v14.i3.22.
- Lansubakul, N., Sirinarumitr, K., Sirinarumitr, T., Imsilp, K., Wattananit, P., Supanrung, S., & Limmanont, C. (2022). First report on clinical aspects, blood profiles, bacterial isolation, antimicrobial susceptibility, and histopathology in canine pyometra in Thailand. *Veterinary world*, 15(7), 1804–1813. DOI: 10.14202/vetworld.2022.1804-1813.
- Lavin, L. E., & Maki, L. C. (2023). Antimicrobial use in the surgical treatment of canine pyometra: A questionnaire survey of Arizona-licensed veterinarians. *Veterinary medicine and science*, 9(3), 1124–1133. DOI: 10.1002/vms3.1130.

- Ma, L. Y., Heng, H. G., Chia, M. Y., Cheng, F. P., Lin, C. C., & Chen, K. S. (2021). Ultrasonographic appearance of pseudo-placentational endometrial hyperplasia in a dog. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 62(6), e58–e62. DOI: 10.1111/vru.12866.
- Matsenko, O., Sobakar, Yu., Furda, I., Shchepetilnikov, Yu., & Ilyina, O. (2023). Biochemical indexes of blood serum of dog's with hyperadrenocorticism. *Scientific Progress & Innovations*, 26(1), 67–71. DOI: 10.31210/spi2023.26.01.11.
- Mattei, C., Fabbi, M., & Hansson, K. (2018). Radiographic and ultrasonographic findings in a dog with emphysematous pyometra. *Acta veterinaria Scandinavica*, 60(1), 67. DOI: 10.1186/s13028-018-0419-z.
- McCallin, A. J., Hough, V. A., & Kreisler, R. E. (2021). Pyometra Management Practices in the High Quality, High Volume Spay-Neuter Environment. *Topics in companion animal medicine*, 42, 100499. DOI: 10.1016/j.tcam.2020.100499.
- McCallin, A. J., Turner, J. W., & Kreisler, R. E. (2022). Pyometra Management in the Private Practice Setting. *Topics in companion animal medicine*, 50, 100695. DOI: 10.1016/j.tcam.2022.100695.
- Moxon, R., Dutton Worsfold, R., Davis, J., Adams, W., & England, G. C. W. (2023). Luteal phase decrease in packed cell volume in healthy non-pregnant and pregnant bitches. *Veterinary medicine and science*, 9(5), 1989–1997. DOI: 10.1002/vms3.1195.
- Nogueira Aires, L. P., Gasser, B., Silva, P., Del'Aguila-Silva, P., Yamada, D. I., Carneiro, R. K., Bressianini Lima, B., Padilha-Nakaghi, L. C., Ramirez Uscategui, R. A., Spada, S., Russo, M., & Rossi Feliciano, M. A. (2022). Ovarian contrast-enhanced ultrasonography and Doppler fluxometry in bitches during the postovulatory estrus and corpora lutea formation. *Theriogenology*, 194, 162–170. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.10.009.
- Pacheco, M. O., Gerzenshtein, I. K., Stoppel, W. L., & Rinaldi-Ramos, C. M. (2024). Advances in Vascular Diagnostics using Magnetic Particle Imaging (MPI) for Blood Circulation Assessment. *Advanced healthcare materials*, 13(23), e2400612. DOI: 10.1002/adhm.202400612.
- Pascottini, O. B., Aurich, C., England, G., & Grahofner, A. (2023). General and comparative aspects of endometritis in domestic species: A review. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 58 Suppl 2, 49–71. DOI: 10.1111/rda.14390.
- Paudel, M., Kafle, S., Gombo, T. R., Khatri, K. B., & Aryal, A. (2023). Microbiological and hematological aspects of canine pyometra and associated risk factors. *Heliyon*, 9(12), e22368. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22368.
- Perez-Garcia, L. F., Dolhain, R. J. E. M., Vorstenbosch, S., Bramer, W., van Puijenbroek, E., Hazes, J. M. W., & Te Winkel, B. (2020). The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Human reproduction update*, 26(6), 961–1001. DOI: 10.1093/humupd/dmaa022.
- Quartuccio, M., Liotta, L., Cristarella, S., Lanteri, G., Ieni, A., D'Arrigo, T., & De Majo, M. (2020). Contrast-Enhanced Ultrasound in Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch: A Preliminary Study. *Animals : an open access journal from MDPI*, 10(8), 1368. DOI: 10.3390/ani10081368.
- Rodrigues da Rosa Filho, R., Morales Brito, M., Gomes Faustino, T., Lima de Almeida, L., Correia Manoel, V., Cogliati, B., & Vannucchi, C. I. (2021). Prostaglandin and antigestagen in pyometra bitches: vascular and stereological effect. *Reproduction & fertility*, 2(2), 95–105. DOI: 10.1530/RAF-20-0020.
- Rybska, M., Billert, M., Skrzypski, M., Kubiak, M., Woźna-Wysocka, M., Łukomska, A., Nowak, T., Błaszczuk-Cichoszewska, J., Pomorska-Mól, M., & Wąsowska, B. (2022). Canine cystic endometrial hyperplasia and pyometra may downregulate neuropeptide phoenixin and GPR173 receptor expression. *Animal reproduction science*, 238, 106931. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2022.106931.
- Santana, C. H., Santos, D. O., Trindade, L. M., Moreira, L. G., Paixão, T. A., & Santos, R. L. (2020). Association of Pseudoplacentational Endometrial Hyperplasia and Pyometra in Dogs. *Journal of comparative pathology*, 180, 79–85. DOI: 10.1016/j.jcpa.2020.09.002.
- Santana, C. H., Souza, M. F., da Silva, L. A., de Souza, L. D. R., Santana, A. M., Oliveira, A. R., da Paixão, T. A., & Santos, R. L. (2024). Prediposing Factors for Pseudoplacentational Endometrial Hyperplasia or Cystic Endometrial Hyperplasia in Dogs and Their Association with Pyometra. *Veterinary sciences*, 12(1), 1. DOI: 10.3390/vetsci12010001.
- Sinagra, L., Orlandi, R., Caspanello, T., Troisi, A., Iannelli, N. M., Vallesi, E., Pettina, G., Bargellini, P., De Majo, M., Boiti, C., Cristarella, S., Quartuccio, M., & Polisca, A. (2023). Contrast-Enhanced Ultrasonography (CEUS) in Imaging of the Reproductive System in Dogs: A Literature Review. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(10), 1615. DOI: 10.3390/ani13101615.
- Vieitez, V., López-Rámis, V., Barrera, R., & Gómez de Segura, I. A. (2022). Serum C-reactive protein and iron levels following gonadectomy are not modified by perioperative administration of robenacoxib to dogs. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 86(1), 40–47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975221>.
- Xavier, R. G. C., Santana, C. H., de Castro, Y. G., de Souza, T. G. V., do Amarante, V. S., Santos, R. L., & Silva, R. O. S. (2023). Canine Pyometra: A Short Review of Current Advances. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(21), 3310. DOI: 10.3390/ani13213310.
- Xavier, R. G. C., Santana, C. H., da Silva, P. H. S., Paraguassú, A. O., Nicolino, R. R., Freitas, P. M. C., Santos, R. L., & Silva, R. O. S. (2024). Association between bacterial pathogenicity, endometrial

- histological changes and clinical prognosis in canine pyometra. *Theriogenology*, 214, 118–123. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2023.10.007.
- Yazlık, M. O., Özkan, H., Atalay Vural, S., Kaya, U., Özöner, Ö., Mutluer, İ., Altınbaş, Y. F., & Vural, M. R. (2024). Expression patterns and distribution of aquaporin water channels in cervix as a possible mechanism for cervical patency in bitches affected by pyometra. *Theriogenology*, 227, 138–143. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2024.07.022.
- Yuan, C., Liu, L., Zhao, Y., & Wang, K. (2024). Puerarin inhibits *Staphylococcus aureus*-induced endometritis through attenuating inflammation and ferroptosis via regulating the P2X7/NLRP3 signalling pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*, 28(14), e18550. DOI: 10.1111/jcmm.18550.
- Zdunczyk, S., & Domosławska, A. (2022). Effect of drugs on fertility in male dogs: A review. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 57(9), 949–956. DOI: 10.1111/rda.14173.