

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Білокуров Артем Геннадійович

УДК 619:618.157:616-062:616-08:636.7

ДИСЕРТАЦІЯ

**«КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
НЕПЛІДНОСТІ ПРИ АБДОМІНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У СОБАК»**

211 – ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів має
посилання на відповідне джерело  А.Г.Білокуров

Науковий керівник:

Чекан Олександр Миколайович

доктор ветеринарних наук, доцент

Анотація

Білокуров А.Г. **«Клініко-експериментальне обґрунтування неплідності при абдомінальній патології у собак». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 – ветеринарна медицина за спеціальністю 211 – Ветеринарна медицина. Сумський національний аграрний університет м. Суми, 2025.

У дисертаційній роботі теоретично та експериментально обґрунтовано методи діагностики та лікування неплідності сук за супутньої патології.

Дослідження проводилися на базі клінік дрібних тварин Сумської області. Встановлено патологічні зміни в органах статеві системи та печінці у сук з метою діагностики та прогнозування виникнення та розвитку неплідності у сук.

Самки собак мають репродуктивний цикл, який відрізняється від інших видів довгою лютеїною фазою і вираженим анеструсом. Тому важливим є дослідження стану органів статеві системи суки для ефективного штучного осіменіння чи в'язки на основі оцінки динаміки гонадотропних та статевих гормонів, а також морфологічних та гістологічних змін протягом статеві циклу.

Для проведення досліджень було використано клінічні (огляд, пальпація, вагіноскопія, ультразвукове дослідження), лабораторні (цитологічні, гістологічні, гормональні) та статистичні методи. Дослідження проводили в умовах клініко-діагностично-консультативного центру «Vet camp» при факультеті ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету. Встановлено збільшення кількості поверхневих клітин вагінального епітелію, які проліферують. При цьому парабазальні клітини гинуть з утворенням проміжних клітин, які після апоптозу стають кулястими клітинами, позбавленими ядер. Під час початку пустовки в вагінальних мазках присутні еритроцити, які зникають до кінця тічки. Проте

на 5,2 добу після овуляції у вагінальних мазках з'являються нейтрофіли, що співпадає з підвищенням вмісту прогестерону в крові до $61,86 \pm 21,18$ нг/мл

Досліджено процес овуляції, який триває 12 годин і характеризується локальним протеолізом з руйнуванням стінки фолікула, прояву кровотечі, утворення тромба та жовтого тіла. При цьому формується 1 повноцінний ооцит з одного фолікула. Встановлено початок лютеалізації фолікулів за 1–2 доби до овуляції, що візуалізується при УЗД округлими формами фолікулів та утворення аехогенного ареолу навколо яєчника після овуляції.

Вагініт інтактних сук становить 40–52% зареєстрованих випадків. Хворі тварини зазвичай не мають системного ураження, а його причинами є незрілість репродуктивної та імунної системи. Бактеріальна інфекція, яка є найпоширенішим причиною вагініту дорослих сук, зазвичай спричинена надмірним збільшенням кількості сапрофітної мікрофлори піхви.

Аналіз гематологічних показників є одним із основних елементів оцінки стану здоров'я сук. Зміни гематологічних показників можуть бути фізіологічними, можуть бути наслідком стресових факторів зовнішнього середовища або супроводжувати різні захворювання.

Встановлено ефективність застосування технології візуалізації з контрастним підсиленням для діагностики та прогнозування васкуляризації в мікросудинах через ендометріальний ангіогенний вплив при піометрі у сук.

Дослідження проведено на 15 неплідних суках різних порід на 15–45 добу після закінчення тічки. Обстеження органів статеві системи сук проводили за допомогою ультразвукової діагностики в В-режимі (діагностовано гіперпластичні зміни ендометрію), доплєграфії (стан судин та їх кількість) та технології візуалізації з контрастним підсиленням. Органи статеві системи кожної тварини досліджували в 3-х ділянках при цьому враховували глибину дослідження ендометрію (1–2 см) кількість, розташування та розмір ендометріальних кіст. Ультразвуковим дослідженням встановлено розширення рогів матки, нетипове розростання та потовщення ендометрію та утворення кіст до 0,45 см у діаметрі.

З допомогою технології візуалізації з контрастним підсиленням встановлено гіперпластичні процеси ендометрію, яке характеризувалося більш інтенсивним забарвленням на знімку контрасту, що зникало в межах кістозного ураження слизової матки сук. Встановлено наявність великих васкуляризованих кіст та заповнення просвіту матки ексудатом (при піометрії). Виявлено асиметрію рогів матки та збільшення їх у об'ємі (під час проведення оварієгістеректомії).

При гістологічному дослідженні діагностовано збільшення товщини ендометрію та ознаки запальної реакції (наявність нейтрофілів, макрофагів та плазматичних клітин). Технологія візуалізації з контрастним підсиленням може бути з успіхом використана для виявлення морфологічних змін тканин органів статеві системи сук з метою діагностики деструктивних та запальних процесів.

Аналіз лейкограм виявив статистично вірогідні відмінності крові здорових та хворих сук. Так, кількість сегментоядерних нейтрофілів у крові здорових сук переважала на 22,28% ($p < 0,05$) у порівнянні із хворими тваринами. Вміст паличкоядерних нейтрофілів у крові хворих собак був нижчим на 19,57% ($p < 0,05$) по відношенню до крові здорових тварин. Проте, прогнозовано кількість юних нейтрофілів у крові хворих сук була вищою 163,25% або у 1,63 рази ($p < 0,001$).

Також встановлено збільшення кількості лімфоцитів на 35,38% ($p < 0,001$) та моноцитів на 20,85% ($p < 0,001$) у крові сук, що мали запальні процеси у піхві.

Кількість еритроцитів у крові хворих сук була нижчою на 22,34% ($p < 0,05$), ніж у здорових собак. Однак встановлено вірогідне збільшення кількості патологічних форм еритроцитів: ехіноцитів у 3,32 рази ($p < 0,001$), еритроцитів – 2,48 рази ($p < 0,001$), краплеподібних форм – у 3,27 рази ($p < 0,001$). Крім того у крові хворих сук з'явилися шистоподібні форми еритроцитів, які не виявлено у крові здорових собак.

Під час проєструсу під дією естрогену слизова оболонка продовжує потовщуватись і стає все більш блідою, поки не набуває кремового кольору. Також діагностовано серозно-геморагічні виділення з шийки матки. За 2 доби до піку ЛГ, коли починається зниження концентрації естрогенів, слизова залишається блідою, але набряк швидко спадає. Слизова оболонка починає втягуватися і з'являються складки.

На початку тічки складки продовжують розширюватися. Приблизно через 2–3 доби після піку ЛГ слизова оболонка продовжує втягуватися та підвищується її складчатість.

Кінець еструсу і початок метеструсу збігається з початком десквамації епітелію слизової оболонки піхви. Потім слизова оболонка в окремих місцях стоншується. Між блідими ділянками спостерігаються невеликі більш червоні ділянки, а слизова оболонка стає сплющеною.

Під час анеструсу слизова оболонка піхви має колір від рожевого до червоного, гладка і тонка, кровоносні судини чітко видимі на початку (рис. 3.8) і кінці (рис. 3.9) проєструсу у суки під час вагінальної ендоскопії.

Патогістологічне дослідження виявило випадки гіперплазії ендометрію з наявністю численних кіст різного розміру та форми, що містять гнійний екссудат, а також наявністю помірного набряку, судинного застою та вогнищевих крововиливів. Спостерігалось збільшення товщини ендометрію, кількості ендометріальних залоз, деякі з них із виразкою та проліферацією фіброblastів з вираженим некрозом; крім того, різні запальні клітини (лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли та плазматичні клітини) інфільтрують структуру ендометрію та міометрія.

Попереднє макроскопічне дослідження поверхні слизової оболонки матки в цій групі вказувало на можливість виникнення патологічних змін в ендометрії. Ендометрій вздовж рогів матки гіперемований і набряклий, що дало підстави підозрювати ендометрит на запущеній стадії. Однак, при гістопатологічному дослідженні не виявлено змін, які б вказували на триваючий запальний процес. Встановлено від помірного (56,7 % випадків на

групу) до високого (23,3 %) ступеня набряку під епітелієм просвіту ендометрія, що відбувається рівномірно в межах досліджуваного відділу рогу. Крім того, спостерігався гострий, переважно мультифокальний ендометріальний крововилив від легкого до середнього ступеня тяжкості

Встановлено, що у крові неплідних самок вірогідно вища кількість лейкоцитів ($p < 0,001$) і перевищувала аналогічний показник у здорових тварин у 3,3 рази. Показник кількості еритроцитів у крові здорових сук перевищував у 1,1 рази ($p < 0,05$), гемоглобін – у 1,12 рази ($p < 0,05$), гематокриту – у 1,08 рази.

Кількість нейтрофілів у крові тварин дослідної групи вірогідно ($p < 0,001$) була вищою у 1,37 рази, лімфоцитів – у 2,66 рази ($p < 0,001$). При цьому вміст еозинофілів, моноцитів та базофілів у зразках крові тварин як дослідних, так і контрольних груп вірогідно не відрізнявся. Це, на нашу думку, вказує на хронічний запальний процес в органах статеві системи.

Перед лікуванням біохімічні показники груп тварин (хворих на неплідність та здорових сук) відрізнялися вірогідно. Так, вміст сечовини у сироватці крові хворих самок перевищував аналогічний показник у сироватці крові здорових тварин у 1,62 рази. Рівень креатиніну у сироватці крові хворих сук вірогідно вищий, ніж у здорових у 1,89 рази. 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.

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 рази, кальцію – у 1,94 рази 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%, креатеніну на 40,46% ($p<0,001$), лужної фосфатази – на 15,90% ($p<0,05$), аламініотрансферази – 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.

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 також 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 аламініотрансферази 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 показник сироватки крові сук 3-ї дослідної групи, де було проведено поєднане застосування Бусереліну ацетат 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.

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 3-1 дослідній групі, де проводили одночасне застосування Бусереліну ацетату 0,1 мл на 1 кг маси тіла

внутрішньом'язово та Гепатолік, 8мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2р/д 2 дні з кормом отримано найкращий результат.

***Ключові слова.** собаки, овуляція, запліднення, прогестерон, цитологія вагінальних мазків, УЗД статевих органів, репродуктивна патологія, діагностика, лікування.*

Abstract

Bilokurov A.G. "Clinical and experimental substantiation of infertility in abdominal pathology in dogs". – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 21 – veterinary medicine in the specialty 211 – Veterinary medicine. Sumy National Agrarian University, Sumy, 2025.

The dissertation theoretically and experimentally substantiates the methods of diagnosis and treatment of infertility of concomitant pathology.

The research was conducted on the basis of the small animal clinic of Sumy region. Pathological changes in the organs of the reproductive system and liver in bitches were established for the purpose of diagnosing and predicting the onset and development of infertility in bitches.

Female dogs have a reproductive cycle that differs from other species in a long luteal phase and pronounced anestrus. Therefore, it is important to study the state of the female reproductive system for effective artificial insemination or mating based on the assessment of the dynamics of gonadotropic and sex hormones, as well as morphological and histological changes during the sexual cycle.

Clinical (examination, palpation, vaginoscopy, ultrasound), laboratory (cytological, histological, hormonal) and statistical methods were used to conduct the research. The research was conducted in the conditions of the clinical, diagnostic and advisory center "Vet camp" at the Faculty of Veterinary Medicine

of Sumy National Agrarian University. An increase in the number of surface cells of the vaginal epithelium that proliferate was established. At the same time, parabasal cells die with the formation of intermediate cells, which after apoptosis become spherical cells devoid of nuclei. During the beginning of the estrus, erythrocytes are present in vaginal smears, which disappear by the end of the estrus. However, neutrophils appear in vaginal smears 5.2 days after ovulation, which coincides with an increase in the progesterone content in the blood to 61.86 ± 21.18 ng/ml

The ovulation process was studied, which lasts 12 hours and is characterized by local proteolysis with destruction of the follicle wall, bleeding, formation of a thrombus and corpus luteum. In this case, 1 full-fledged oocyte is formed from one follicle. The onset of lutealization of follicles was established 1–2 days before ovulation, which is visualized by ultrasound with rounded follicle shapes and the formation of an echogenic areola around the ovary after ovulation.

Vaginitis in intact bitches accounts for 40–52% of registered cases. Sick animals usually do not have systemic lesions, and its causes are the immaturity of the reproductive and immune systems. Bacterial infection, which is the most common cause of vaginitis in adult bitches, is usually caused by an excessive increase in the number of saprophytic vaginal microflora.

Analysis of hematological parameters is one of the main elements of assessing the health of bitches. Changes in hematological parameters can be physiological, can be a consequence of environmental stress factors or accompany various diseases.

The effectiveness of contrast-enhanced imaging technology for diagnosing and predicting vascularization in microvessels due to endometrial angiogenic effects in pyometra in bitches has been established.

The study was conducted on 15 infertile bitches of different breeds on the 15th–45th day after the end of estrus. Examination of the reproductive system of bitches was performed using ultrasound diagnostics in B-mode (hyperplastic changes in the endometrium were diagnosed), Dopplerography (condition of

vessels and their number) and contrast-enhanced imaging technology. The reproductive system of each animal was examined in 3 areas, taking into account the depth of the endometrium examination (1–2 cm), the number, location and size of endometrial cysts. Ultrasound examination revealed dilation of the uterine horns, atypical growth and thickening of the endometrium and the formation of cysts up to 0.45 cm in diameter.

Using contrast-enhanced imaging technology, hyperplastic processes of the endometrium were detected, which were characterized by more intense staining on the contrast image, which disappeared within the cystic lesion of the uterine mucosa of bitches. The presence of large vascularized cysts and filling of the uterine lumen with exudate (in pyometra) were detected. Asymmetry of the uterine horns and their increase in volume (during ovariohysterectomy) were detected.

Histological examination diagnosed an increase in the thickness of the endometrium and signs of an inflammatory reaction (the presence of neutrophils, macrophages and plasma cells). Contrast-enhanced imaging technology can be successfully used to detect morphological changes in the tissues of the reproductive system of bitches for the purpose of diagnosing destructive and inflammatory processes.

Analysis of leukograms revealed statistically significant differences in the blood of healthy and sick bitches. Thus, the number of segmented neutrophils in the blood of healthy bitches was 22.28% higher ($p < 0.05$) compared to sick animals. The content of rod-shaped neutrophils in the blood of sick dogs was 19.57% lower ($p < 0.05$) compared to the blood of healthy animals. However, the predicted number of young neutrophils in the blood of sick bitches was 163.25% higher or 1.63 times higher ($p < 0.001$).

An increase in the number of lymphocytes by 35.38% ($p < 0.001$) and monocytes by 20.85% ($p < 0.001$) in the blood of bitches with inflammatory processes in the vagina was also found.

The number of erythrocytes in the blood of sick bitches was lower by 22.34% ($p < 0.05$) than in healthy dogs. However, a significant increase in the

number of pathological forms of erythrocytes was found: echinocytes by 3.32 times ($p<0.001$), erythrocytes - 2.48 times ($p<0.001$), drop-shaped forms - 3.27 times ($p<0.001$). In addition, schist-shaped forms of erythrocytes appeared in the blood of sick bitches, which were not detected in the blood of healthy dogs.

During proestrus, under the influence of estrogen, the mucous membrane continues to thicken. It becomes increasingly pale until it becomes cream-colored. Serous-hemorrhagic discharge from the cervix is also diagnosed. 2 days before the LH peak, when the estrogen concentration begins to decrease, the mucosa remains pale, but the swelling quickly subsides. The mucosa begins to retract and folds appear.

At the beginning of estrus, the folds continue to expand. Approximately 2–3 days after the LH peak, the mucosa continues to retract and its folds increase.

The end of estrus and the beginning of metestrus coincide with the beginning of desquamation of the vaginal mucosa epithelium. Then the mucosa thins in some places. Small, redder areas are observed between the pale areas, and the mucosa becomes flattened.

During anestrus, the vaginal mucosa is pink to red, smooth and thin, and blood vessels are clearly visible at the beginning (Fig. 3.8) and end (Fig. 3.9) of proestrus in bitches during vaginal endoscopy.

Pathohistological examination revealed cases of endometrial hyperplasia with the presence of numerous cysts of various sizes and shapes containing purulent exudate, as well as the presence of moderate edema, vascular stasis, and focal hemorrhages. An increase in endometrial thickness and the number of endometrial glands was observed, some of them with ulceration and proliferation of fibroblasts with pronounced necrosis; in addition, various inflammatory cells (lymphocytes, macrophages, neutrophils, and plasma cells) infiltrate the structure of the endometrium and myometrium.

Preliminary macroscopic examination of the surface of the uterine mucosa in this group indicated the possibility of pathological changes in the endometrium. The endometrium along the uterine horns was hyperemic and edematous, which

gave reason to suspect endometritis in an advanced stage. However, histopathological examination did not reveal any changes that would indicate an ongoing inflammatory process. A moderate (56.7% of cases per group) to high (23.3%) degree of edema under the epithelium of the endometrial lumen was found, which occurred evenly within the studied horn section. In addition, acute, mainly multifocal endometrial hemorrhage of mild to moderate severity was observed. It was found that the blood of infertile females had a significantly higher number of leukocytes ($p < 0.001$) and exceeded the similar indicator in healthy animals by 3.3 times. The number of erythrocytes in the blood of healthy bitches was 1.1 times higher ($p < 0.05$), hemoglobin – 1.12 times ($p < 0.05$), hematocrit – 1.08 times.

The number of neutrophils in the blood of animals of the experimental group was significantly ($p < 0.001$) higher by 1.37 times, lymphocytes – 2.66 times ($p < 0.001$). At the same time, the content of eosinophils, monocytes and basophils in the blood samples of animals of both the experimental and control groups did not differ significantly. This, in our opinion, indicates a chronic inflammatory process in the organs of the reproductive system.

Before treatment, the biochemical indicators of the groups of animals (infertile and healthy bitches) differed significantly. Thus, the urea content in the blood serum of sick females exceeded the similar indicator in the blood serum of healthy animals by 1.62 times. The creatinine level in the blood serum of sick females was significantly higher than that of healthy ones by 1.89 times. The alkaline phosphatase content in the blood serum of sick females exceeded the similar indicator in the blood serum of healthy females by 1.63 times, ALT – by 5.15 times.

Along with this, the indicators of total protein and albumin in the blood serum of healthy animals exceeded by 1.10 and 1.49 times, respectively.

The sodium content in the blood of healthy animals was 1.33 times, phosphorus – by 1.24, chlorine – by 1.17 times, calcium – by 1.94 times compared to the similar indicators in the blood serum of sick females.

At the same time, the presence of acute phase protein in the blood serum of sick bitches was established, which indicates the course of the inflammatory process.

After treatment of bitches of the 1st experimental group, it was found that after the use of Buserelin acetate at a dose of 0.1 ml per 1 kg of body weight, the content of urea in the blood serum decreased significantly by 1.3%, creatinine by 40.46% ($p<0.001$), alkaline phosphatase – by 15.90% ($p<0.05$), alaminotransferase – by 23.35% ($p<0.001$). Along with this, an increase in the content of total protein by 3.79%, albumin – by 7.91%, sodium – by 14.59% ($p<0.05$), phosphorus – by 3.43%, chlorine – by 4.80% and calcium – by 16.65%. A decrease in the content of C-reactive protein in the blood serum of experimental animals was also recorded.

In the blood serum of bitches of the 2nd experimental group, which was administered Hepatolik, 8 ml/day, the following results were obtained. The urea content in the blood serum of experimental animals was significantly higher than in healthy ones by 16.60%, but lower than the similar indicator in bitches of the 1st experimental group and patients by 25.03% ($p<0.001$) and 26.07% ($p<0.001$), respectively. The level of creatinine in the blood of females of the 2nd experimental group did not significantly differ from its content in the blood serum of healthy animals, but was significantly lower than the level of creatinine in the blood of patients by 54.46% ($p<0.001$) and by 25.03% ($p<0.001$) compared to its content in the blood of females of the 1st experimental group. The content of alkaline phosphatase was also significantly higher than the serum level of healthy animals by 21.21% and lower than the similar indicator in the serum of animals of the 1st experimental group and patients by 7.30% and 22.04% ($p<0.001$), respectively. The level of alaminotransferase in the serum of animals of the 2nd experimental group after treatment decreased by 53.05% ($p<0.001$) compared to sick animals and was significantly lower than the similar indicator in the serum of bitches of the 1st experimental group by 38.73% ($p<0.001$). The content of total protein in the blood of bitches of the 2nd experimental group did not significantly

differ from its content in the blood of animals of the 1st, 3rd experimental groups and healthy bitches, but was higher than this indicator in the serum of sick females by 6.10%. At the same time, the albumin content in the blood serum of animals of the 2nd experimental group was higher than the indicator in sick animals by 27.43% ($p<0.001$) and 21.19% ($p<0.001$) in the blood serum of animals of the 1st experimental group.

The sodium content in the blood serum of bitches of the 2nd experimental group was significantly higher than the similar indicator in the blood serum of sick bitches by 16.51% ($p<0.05$) and did not significantly differ from the similar indicator in the blood serum of healthy bitches and animals of the 1st experimental group. A similar trend was observed with the dynamics of the phosphorus and chlorine content. But along with this, the calcium content in the blood serum of bitches of the 2nd experimental group was higher by 22.22% than in sick animals, but lower by 33.56% than in healthy animals.

The dynamics of biochemical indicators of blood serum of bitches of the 3rd experimental group, where the combined use of Buserelin acetate at a dose of 0.1 ml per 1 kg of body weight and Hepatolic at a dose of 8 ml/day was carried out, indicated the greatest effectiveness. Thus, the urea content in blood serum did not significantly differ from this indicator in the blood serum of healthy bitches and was lower by 43.81% ($p<0.001$), compared to the urea content in the serum of sick females, by 40.97% ($p<0.001$) - animals of the 1st and by 21.27% ($p<0.001$) - 2nd experimental groups.

The restoration of protein metabolism was indicated by a significant decrease in creatinine content by 50.61% ($p<0.001$) compared to sick animals and an increase in total protein and albumin by 7.05% and 31.71% ($p<0.001$), respectively. At the same time, these indicators did not significantly differ from those in healthy animals.

We also noted the restoration of micro and macronutrient metabolism, as indicated by an increase in calcium levels to 2.26 mmol/l and phosphorus levels to

3.44 mmol/l, which did not significantly differ from the serum levels of healthy bitches.

As a result of the treatment, we consider the manifestation of the sexual cycle in bitches of the 1st experimental group to be 75.00%, which is 12.50% higher than the manifestation of the sexual cycle in bitches of the 2nd experimental group and 25% less than the similar indicator in the 3rd experimental group.

It should be noted that in the 3-1 experimental group, where simultaneous use of Buserelin acetate 0.1 ml per 1 kg of body weight intramuscularly and Hepatolic, 8 ml/day at a dose of 0.1 ml/kg 2 times/day for 2 days with feed was performed, the best result was obtained.

Key words: dogs, ovulation, fertilization, progesterone, vaginal cytology, pap smears, ultrasound of the genitals, reproductive pathology, diagnostics, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Публікації, що відображають основні наукові результати дисертації

Публікації у наукових фахових виданнях України

1. Чекан, Олександр & Білокуров, Артем. (2025). Ефективність методів діагностики гіперплазії ендометрія та піометри у сук. Bulletin of Sumy National Agrarian University. The series: Veterinary Medicine. 108-115. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2024.4.16>.
2. Chekan, O., & Bilokurov, A. (2024). Effectiveness of treatment of bitches for infertility. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 26(116), 316-324. <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/5496>
3. Chekan, O. N., & Bilokurov, A. G. (2025). DIAGNOSIS OF INFERTILITY IN DOGS BY BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL INDICATORS. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 26(1), 246-255. <https://doi.org/10.36359/scivp.2025-26-1.28>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Білокуров А.Г., Чекан О.М. Зміни морфологічних показників крові за вагітності у сук. Міжнародна науково-практична конференція до 85-річчя від дня народження доктора біологічних наук, професора Віктора Павловича КОШЕВОГО (1939-2016) «Репродуктивна патологія тварин: сучасні методи діагностики, лікування та профілактики» 9-10 жовтня 2024 року. С.45-47.
5. Білокуров А.Г., Діагностика неплідності у сук. Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, присвяченої міжнародному дню студента. (18-22 листопада 2024 р., м. Суми). С.245.

Методичні рекомендації

6. Білокуров А.Г., Чекан О.М. «Розробка методів діагностики, лікування та профілактика неплідності у сук». – Суми, 2025. – 29 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 5, від 25.04. 2025 року). *(Здобувач проаналізував результати досліджень, підготував та оформив матеріали для методичних рекомендацій).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	26
1.1. Особливості статевого циклу собак	26
1.2. Нейроендокринна регуляція статевого циклу собак	27
1.3. Ефективність методів діагностики гіперплазії ендометрія та піометри у сук	32
1.4. Методи визначення оптимального часу осіменіння сук	34
1.5. . Структурно- фізіологічні причини безпліддя	38
1.6. Новоутворення (пухлини).....	41
1.7. Бактеріальні причини безпліддя	43
РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ	48
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	62
3.1. МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО ЧАСУ ОСІМЕНІННЯ СУК	62
3.1.1. Поведінкові та морфологічні зміни.....	62
3.1.2. Вагінальний цитологічний аналіз.....	62
3.1.3. УЗД дослідження.....	66
3.1.4. Поширеність неплідності у собак.....	74
3.2. ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ПІОМЕТРИ У СУК	80
3.3. ДІАГНОСТИКА НЕПЛІДНОСТІ СОБАК ЗА БІОХІМІЧНИМИ ТА ГІСТОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ.....	86
3.4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ СУК ЗА НЕПЛІДНОСТІ.....	93
3.4.1. Динаміка біохімічного профілю сироватки крові сук перед та після лікування.....	93
3.4.2. Гістологічні зміни у матці сук після проведеного лікування....	96
3.4.3. Ефективність проведеного лікування.....	98
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	100
ВИСНОВКИ.....	117
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	120
ДОДАТКИ	153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ПЛ – пролактин

АКТГ – адренотропний гормон

ПІФ – пролактин інгібуючий фактор

К-РГ – кортикотропін-релізінг-гормон

IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту 1

ТВКП – технологія візуалізації з контрастним підсиленням

PGF_{2α}, ПГФ_{2α} – простагландин групи F_{2α}

GnRH – гонадотропін-релізінг-гормон

АлАТ - аланінамінотрансфераза

АсАТ - аспартатамінотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

ГнРГ – гонадотропін-релізінг гормон

ІФА – імуноферментний аналіз

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛЖК – леткі жирні кислоти

Р – фосфор неорганічний

Са – кальцій загальний

УЗД – ультразвукове дослідження

ФА - фагоцитарна активність лейкоцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Собака одна з перших тварин, що були приручені людиною.

Раніше собаки використовуються людиною з метою охорони житла [1].

У даний час відзначається підвищений інтерес людей, особливо городян, що проживають у містах до спілкування з тваринами в домашніх умовах. У багатьох містах існують різні клуби, що займаються розведенням, дають поради аматорам по вихованню і утриманню [2,3].

Але через те, що собака відноситься до хижаків, утримання цієї тварини в міських умовах вимагає знання основ етології і фізіології тварини [4].

Стан здоров'я собак, інтенсивність росту і розвитку молодняку багато в чому залежати від оптимальних умов утримання і годівлі. Погане утримання і годівля приводить до різних захворювань. Неправильно обране місце для тварини може приводити до простудних, сечостатевих захворювань, неповноцінна годівля і неправильний моціон (останнє часто зустрічається в умовах міста) до захворювань шлунково-кишкового тракту, авітамінозів, рахіту та неплідності. Це впливає на ріст і розвиток тварини, статеву зрілість і надалі відтворення [5,6].

Досить часто незнання фізіології тварини приводить до того, що хазяїн спаровує різні породи собак і як наслідок щеніння часто протікають патологічно, через те, що плоди не відповідають розмірам родових шляхів (крупноплідність).

У даний час досить часто трапляються випадки, коли тварина не може по тим або інших причинах самотійно народити приплід. Тому доводиться застосовувати оперативне втручання [7].

У літературі описано кілька способів операції кесаревого розтину. Але з існуючих методів операцій, у фахівців немає єдиної думки по її виконанню [8].

Несправжня вагітність добре відома власникам собак і проявляється зовнішніми ознаками та характерною поведінкою тварини, що нагадують її стан перед пологами або відразу після них [9].

Згідно наукових досліджень, явні зовнішні відхилення, помітні при первинному огляді ветеринарним лікарем, відмічаються з різною інтенсивністю приблизно у 60% собак, у решти тварин носять латентний характер [10, 11]. Таким чином, проблема неплідності серед собак має без сумніву широке розповсюдження. Ускладнення, що при цьому виникають, можуть стати загрозою для здоров'я і навіть життя тварини. Саме це обумовлює часте звернення з цього приводу власників собак до ветеринарних лікарень [12].

Розведення собак і виведення нових порід набуло великої популярності, зросло число розплідників, кількість племінних сук і псів. Це в свою чергу призвело до того, що власники тварин все частіше зацікавлені в отриманні приплоду від своєї суки, а лікарі ветеринарної медицини все частіше почали зустрічатися з порушенням функції відтворення собак [13,14].

Також є необхідність у розробці нових методів діагностики та лікування собак при поєднаній патології органів статеві системи та печінки.

Перераховані причини вказують на актуальність заходів спрямованих на попередження інфертильності сук та необхідність удосконалення лікувальних заходів [15].

На сьогоднішній день не існує єдиного пояснення процесів, що відбуваються із суками при неплідності. Однією з головніших хибних думок, існуючих серед недосвідчених власників собак, є думка, що неплідність – це одна з патологій статеві системи собаки, яку необхідно та можливо вилікувати [16]. Насправді ж явище неплідності є патологічним станом собак, тоді як патологією можна вважати лише можливі ускладнення її перебігу або неправильного лікування [17]. Цей факт обумовлює вибір методів її профілактики та лікування: різноманіття схем не забезпечує гарантованого ефекту і не захищає собак від наслідків побічних дій проведених заходів, що

знижує економічну ефективність діяльності різних ветеринарних закладів [18].

Усе вище приведене свідчить, що проблема неплідності серед собак носить актуальний характер. Цей напрямок являється перспективним для подальшого розвитку ветеринарного акушерства дрібних тварин[19].

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дослідження виконувались як частина держбюджетної теми Сумського національного аграрного університету за темами «Система комплексних заходів по профілактиці і ліквідації неплідності та яловості корів і свиней та безпліддя дрібних тварин» (номер державної реєстрації U0114001902 (0116U004301)), «Вивчення клітинних, біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку інфекційних захворювань, метаболічних порушень та імунокомпенсаторних процесів протидії біотичних і абіотичних факторів за акушерсько-гінекологічної, андрологічної та хірургічної патології в тварин», номер державної реєстрації: 0116U005121.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – на основі вивчення характеру і стану геніальної та позагенітальною патології розробити прогностично – діагностичні критерії неплідності у сук. Розробити і запропонувати комплексні лікувально – профілактичні заходи, при неплідності за абдомінальній патології.

Для реалізації зазначеної мети були визначені наступні завдання:

- Встановити поширеність гінекологічних хвороб у сук незаразної етіології залежно від породи та віку;
- визначити запліднюваність сук та неплідності за патологій печінки;
- провести діагностичний етап диспансеризації неплідних сук;
- вивчити стан і характер перебігу позагенітальної патології;
- визначити вплив патології печінки на неплідність у собак;
- запропонувати прогностично – діагностичні критерії розвитку неплідності у собак;

➤ розробити лікувально-профілактичні заходи при неплідності у сук за патологій печінки

Наукова новизна одержаних результатів полягає у вивченні особливостей, причин та розробці методів лікування неплідності у сук за патології печінки. Встановлено оптимальний час осіменіння сук з урахуванням цитологічного аналізу вагінальних мазків-відбитків, УЗД яєчників та вагінальної ендоскопії. Вивчено залежність гіперплазії ендометрію сук на прояв неплідності на основі УЗД, макроскопічного та гістологічного дослідження матки сук. Встановлено зміни морфологічного складу крові неплідних сук за патології печінки. Вивчено зміну та діагностичну значимість біохімічних показників таких як сечовини, креатинін, АЛТ, лужна фосфатаза, фосфор та кальцій у діагностиці хвороб печінки та аргументовано їх залежність і неплідністю у сук. Доведено ефективність застосування Бусереліну ацетат у дозі 0,1 мл на 1 кг маси тіла та Гепатоліку у дозі 8 мл/добу для лікування неплідних сук за патології печінки.

Практичне значення результатів роботи. Матеріали дисертації використовуються при вивченні курсу «Акушерство, гінекологія і біотехнологія розмноження сільськогосподарських тварин» на факультетах ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету.

Результати досліджень щодо діагностики, лікування та профілактики субінволюції матки впроваджені і широко використовуються в клініках дрібних тварин України.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно виконано весь обсяг клініко-експериментальних досліджень. Лабораторні дослідження плазми крові від корів з метою визначення білково-вуглеводних сполук та біохімічні дослідження крові проведені на кафедрах хірургії Сумського національного аграрного університету. Мікробіологічні дослідження проведені на базі Сумської державної міжрегіональної лабораторії ветеринарної медицини.

Аналіз та узагальнення одержаних результатів проведено за консультативної допомоги наукового керівника.

Апробація результатів дисертації проводилася на міжнародних науково-практичних конференціях: «Аграрний форум–2022»(Суми, 2022), «Конференції викладачів, аспірантів та студентів Сумського НАУ» (Суми, 2024 р.), Міжнародній науково-практичній конференції до 85-річчя від дня народження доктора біологічних наук, професора Віктора Павловича КОШЕВОВОГО (1939-2016) «Репродуктивна патологія тварин: сучасні методи діагностики, лікування та профілактики» 9-10 жовтня 2024 року.

Публікації. Основні результати опубліковані у 6 наукових працях, 3 з яких вийшли у фахових виданнях, затверджених переліком ВАК України, 2 тезах конференцій та в 1 методичних рекомендаціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 158 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 18 таблицями, 22 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу й методів досліджень, шести розділів результатів власних досліджень, їх аналізу й узагальнення, висновків, пропозицій виробництву та списку джерел літератури, який містить 219 джерел, у тому числі 187 – іноземних.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. ОСОБЛИВОСТІ СТАТЕВОГО ЦИКЛУ СОБАК

Статевий цикл собак унікальний. Він відрізняється від статевого циклу сільськогосподарських та лабораторних тварин [23].

Статевої зрілості домашні собаки досягають у віці 6-24 місяці (у собак великих порід статева зрілість настає пізніше, ніж у дрібних). Середня тривалість статевого циклу у сук становить 7 місяців, при цьому період між тічками тим більше, чим менше собака; його коливання не являються патологією. Крім того, у сук після 8 років відмічається тенденція до збільшення тривалості статевого циклу [24, 25].

Статевому циклу собак властива сезонність – найчастіше тічка проходить влітку та взимку. Він складається з 4х стадій: анаєструсу, проєструсу, еструсу та дієструсу. Анаєструс триває 90-150 днів; у цей час відбувається інволюція ендометрію матки [26]. Плодовитість собак знижується, якщо анаєструс складає менш, ніж 90 днів, тому що за цей час матка не встигає повністю відновитися до стану, якій забезпечує нормальний перебіг вагітності [27]. Середня тривалість проєструсу складає 9 днів, але може коливатися від 3 до 17 днів. Еструс у сук як правило триває 9 днів з коливанням від 3 до 21 дню [28]. Деякі автори виділяють стадію метєструсу – період овуляції. Яйцеклітина овулює на початку еструсу незрілою, через 2-3 дні вона становиться зрілою і тільки після цього здатна до запліднення. Дієструс – це період функціонування жовтого тіла. Він триває 60-70 днів [23,29,30].

1.2. НЕЙРОЕНДОКРИННА РЕГУЛЯЦІЯ СТАТЕВОГО ЦИКЛУ СОБАК

Найважливіша функція нервової системи – управління діяльністю цілісного організму за допомогою нервових та гуморальних сигналів на базі збору, аналізу та інтеграції інформації, яка поступає з окремих систем організму та навколишнього середовища [31].

Прояви статевого циклу та статевих рефлексів залежать від взаємодії нервової та ендокринної систем.

Гіпоталамус являється одночасно нервовим утворенням та ендокринною залозою. Він виробляє окситоцин, вазопресин та ще 10 гіпофізотропних нейрогормонів, сім з яких утворюються у передній долі гіпофізу стимулюючий вплив (ліберини), три – пригнічуючий (статини). У регуляції репродуктивної функції приймають участь окситоцин, пролактостатин, гонадоліберин та кортиколіберин [32].

Окситоцин є нанопептидом, виробляється у гіпоталамусі та акумулюється у задній частині гіпофізу (нейрогіпофізі). Окситоцин стимулює скорочувальну функцію матки, приймає участь у родовому акті та сприяє виділенню секрету молочних залоз під час ссання. Секреція гормону в організмі регулюється нейросекреторним шляхом [8,16].

Пролактостатин, або пролактинінгібуючий фактор, блокує секрецію пролактину аденогіпофізом. Секрецію пролактостатину стимулює дофамін. На використанні агоністів дофаміну засновано пригнічення лактації у ветеринарній та медичній практиках [33, 44].

Гонадоліберин (гонадотропін-релізінг-фактор, ГтРФ) – декапептид, який регулює синтез та секрецію гонадотропних гормонів гіпофізу – фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ). Ці гормони по своєму хімічному складу являють собою глікопротеїди. ФСГ стимулює у самок зріст та розвиток фолікулів, у самців – сперматогенез [35]; ЛГ – дозрівання преовуляторних фолікулів, їх овуляцію, утворення жовтого тіла та виробку прогестерону. ЛГ разом з ФСГ також ініціює секрецію естрогенів

третинними фолікулами. У самців ЛГ стимулює продукцію клітинами Лейдіга чоловічого статевого гормону – тестостерону [8, 36].

Пролактин (ПЛ, лактогенний або лютеотропний гормон) – це поліпептид, якій виробляється аденогіпофізом; у самок регулює процес утворення молока, підтримує лактацію та у другій частині вагітності проявляє лютеотропні властивості. У самців його дія не відома. Характерною особливістю ПЛ є органи-мішені пролактину (молочна залоза, жовте тіло), котрі не синтезують гормони, що пригнічують його секрецію (відсутність зворотного зв'язку) [37].

Епіфіз – це верхній мозковий придаток, якій відносять до структур проміжного мозку. Виробляє нейросекрет – мелатонін, якій проявляє (залежно від виду тварини) анти- та прогононадальну активність – здатність гальмувати або, навпаки, стимулювати секрецію гонадоліберину. Особливість епіфізу – це залежність його секреторної активності від освітленості (фотоперіодизм). Активність збільшується у темну частину доби [38].

Нейрогормон епіфізу контролює добовий гормональний ритм організму. У більшості моно- (вовки, койоти, дикі собаки Дінго) та поліциклічних тварин (кошачі, вівці, кобили) світловий фактор працює як кліматичний стимулятор сезонності розмноження [39]. Роль мелатоніну у собак залишається не вивченою, оскільки собаки проявляють статеву активність у будь-яку пору року [29].

Ендокринні частини яєчників продукують естрогени, прогестерон та інгібін [40].

Естрогени – статеві гормони стероїдної будови. Вони виробляються зростаючими і зріючими третинними фолікулами та плацентою. Розрізняють три фракції естрогенів – естрон, естріол та естрадіол [41]. Естрадіол, найбільш активний з перелічених, є первинним естрогеном, якій може перетворюватися у естрон та естріол. У організмі самок естрогени

відповідають за розвиток вторинних статевих ознак та вивідних протоків молочних залоз [42].

Естрогени індукують тічку, статеве збудження та статеву охоту, викликають проліферацію ендометрію, міометрію, епітелію слизових оболонок піхви, посилюють кровопостачання статевих органів [43].

Також інші автори вказують на те, що естрогени сприяють розкриттю цервікального каналу, стимулюють скорочувальну активність матки, приймають активну участь у родовій діяльності, через механізми позитивного зворотного зв'язку індукують преовуляторний викид ЛГ у спонтанно овулюючих тварин [44].

Прогестерон – стероїдний гормон. Виробляється жовтим тілом статевого циклу та вагітності, а також плацентою. У собак жовте тіло – найголовніший продуцент прогестерону протягом усього періоду вагітності. Оваріоектомія призводить до переривання вагітності на будь-якій її стадії. Прогестерон переводить ендометрій у секреторно активний стан, підтримує у матці умови для розвитку ембріону або плоду, блокує скорочувальну активність матки, викликає замикання цервікального каналу, пригнічує дозрівання фолікулів, прояви тічки, статевого збудження та охоти, стимулює розвиток альвеол молочної залози та пригнічує секрецію ЛГ [45].

Інгібін – стероїдний гормон, який виробляється фолікулярним епітелієм третинних фолікулів та клітинами Сертолі. Пригнічує секрецію ФСГ у організмі самок та самців [46].

Релаксин – пептидний гормон. Виробляється жовтим тілом наприкінці вагітності. Підготовлює материнський організм до родового акту, викликаючи розслаблення зв'язок тазу, м'язів шийки матки та піхви [47].

Тестостерон – чоловічий статевий гормон стероїдної природи. Виробляється у сім'яниках, яєчниках, кортексі наднирників. Фізіологічна роль тестостерону в ембріональний період – це участь у статевій диференціації організму, що розвивається у матці вагітної суки [16, 30].

Гормональна система гіпоталамус-гіпофіз-яєчники (ГнРГ - ФСГ/ЛГ - естрогени/прогестерон) функціонує як одне ціле; вона саморегулюється по принципу позитивних та негативних зворотних зв'язків, які починаються з яєчників і закінчуються у гіпоталамусі та гіпофізі (довга петля) [48].

При негативному зворотному зв'язку підвищення у крові естрогенів або прогестерону гальмує секрецію ГнРГ та гонадотропних гормонів. При позитивному зворотному зв'язку низька концентрація у крові естрогенів або прогестерону (або ж зріст концентрації естрогенів до певного рівню) стимулює секрецію ГнРГ та гонадотропінів [49, 50].

Окрім довгої петлі зворотного зв'язку існує коротка петля, яка починається від гіпофізу до гіпоталамусу, та ультракоротка петля, яка починається у гіпоталамусу та замикається у ньому [51].

Циклічний характер статевих процесів, якій притаманний лише самкам, зумовлений двома взаємозв'язаними механізмами: 1 – жіночим типом функціонування гіпоталамусу, регуляторна активність котрого у самок зосереджена у двох центрах – тонічному та циклічному та 2 – періодичністю діяльності яєчників, гормони котрих здатні ритмічно змінювати функціональний стан обох центрів гіпоталамусу, а також реактивність гіпофізу до ГнРГ [48, 50].

Тонічна секреція гонадотропінів контролюється статевими стероїдами через механізм зворотного зв'язку, завдяки чому підтримується базальний рівень ФСГ та ЛГ у крові, що сприяє росту та розвитку фолікулів [5, 52].

У регуляції статевих циклів також приймають участь материнські та фетальні глюкокортикостероїди та простагландини [53].

Глюкокортикоїди – стероїди, які виробляються наднирниками самки та плоду [54]. Кортизол (гормон стресу) – найбільш активний глюкокортикоїдний гормон, приймаючий участь у регуляції статевих процесу та у лактогенезі. У ініціації родової діяльності кортизолу, що утворюється плодом, ймовірно, належить провідна роль [55].

Секрецію глюкокортикоїдів регулюють кортиколіберин та адренокортикотропний гормон (АКТГ) [56].

Стисла інформація про гормони статевого циклу представлена у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1.

Участь гормонів у регулюванні репродуктивної функції у собак.

Гормон		Функція гормону
Назва	Місце утворення	
Гонадотропін-рілізінг-гормон (ГнРГ)	Гіпоталамус	Стимуляція секреції ФСГ та ЛГ
Пролактин інгібуючий фактор (ПІФ)	Гіпоталамус	Гальмування секреції гормону пролактину
Кортикотропін-рілізінг-гормон (К-РГ)	Гіпоталамус	Стимуляція секреції АКТГ
Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)	Аденогіпофіз	Ріст фолікулів, секреція естрогенних гормонів
Лютеїнізуючий гормон (ЛГ)	Аденогіпофіз	Овуляція, утворення жовтого тіла та секреція прогестерону
Пролактин	Аденогіпофіз	Лактація, лютеотропний фактор
Адренокортикотропний гормон (АКТГ)	Аденогіпофіз	Секреція глюкокортикоїдних гормонів
Окситоцин	Гіпоталамус	Роди, молоковіддача
Естрогени	Яєчники Плацента	Тічка, статеве збудження та статеві охоти, формування статі, роди, розвиток молочних залоз
Прогестерон	Яєчники Плацента	Підтримання вагітності, розвиток молочних залоз
Релаксин	Яєчники	Розслаблення зв'язок тазу, розкриття шийки матки
Інгібін	Яєчники	Гальмування секреції ФСГ
Кортизол	Наднирники	Роди, лактація

Простагландини – це похідні поліненасичених кислот. Виробляється багатьма клітинами і тканинами й приймає участь у різноманітних процесах та реакціях організму. У багатьох домашніх тварин ПГФ_{2α} слугує матковим лютеолітичним фактором (викликає регресію жовтого тіла статевого циклу та вагітності) та приймає активну участь у регуляції та підтримці пологового акту. Жовті тіла статевого циклу кішок та собак мало чутливі до нього. Аборт у цих видів тварин вдіється викликати тільки після багаторазового використання ПГФ_{2α}, починаючи з 5 доби дієструсу [8,29].

На нейроендокринну регуляцію статевого циклу у собак важливий вплив має спілкування з протилежною статтю. Також це особливо стосується тварин з індукованою овуляцією. Координацію статевої поведінки регулюють органи чуття, шкірна чутливість та рухливість [57].

1.3. ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ПІОМЕТРИ У СУК

Синдром кістозної гіперплазії ендометрію є важким і поширеним дієстральним розладом інтактних сук [58], його патогенез і диференційна діагностика є актуальною для досліджень, спрямованих на репродуктивні розлади. Існує багато відповідальних факторів синдрому піометри, таких як спільна дія стероїдних гормонів (прогестерону та естрогену) [59] під час різних стадій циклу тічки; інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), відповідальний за проліферацію ендометрію; бактеріологічні токсичні фактори, в основному викликані кишковою паличкою [60]; зміни в ендометрії за допомогою матриксних металопротеїназ аж до змін ендометрію, що характеризуються ексудативною та дегенеративною запальною реакцією [61]. Інші автори припускають, що елемент диференціальної діагностики між піометрою та дієструсом або хронічного ендометриту у сук відзначається одночасною експресією медіаторів запалення та проліферативного характеру ендометрію [62, 63]. При запальних

захворюваннях ангіогенез активується чинником росту ендотелію судин, ангіогенним медіатором у багатьох типах клітин, головним чином пов'язаним із цитокінами, такими як інтерлейкін-1-альфа та інтерлейкін-6 [64].

Активація рецепторів завершується міграцією клітин до тканини-мішені [65].

Оцінка запальних та ендометріальних реакцій зі змінами маткової гемодинаміки як впливу на патологічні зміни може сприяти кращому розумінню механізмів, залучених у патогенез цього синдрому у собак, і, отже, більш точному діагнозу захворювання [66].

У собак ультразвукове дослідження матки дозволяє визначити товщину стінок матки та наявність вмісту просвіту, що диференціює вагітність від патологічних станів [67]. У корів збільшення кровотоку внаслідок патологічних станів матки можна виявити за допомогою ультразвукового методу Доплера, але у собак цей метод використовувався для оцінки кровотоку в маткових артеріях під час тічки, нормальної та патологічної вагітності та післяпологового періоду [68].

Дослідження гемодинамічних, запальних і проліферативних механізмів у матковій тканині сук з піометрою виявили посилений кровотік і нижчий судинний опір, що свідчить про кольорове ультразвукове доплерівське дослідження як допоміжний інструмент для кількісної оцінки васкуляризації ендометрію під час піометри [69].

В останні кілька років ультразвукове дослідження з контрастуванням було введено в клінічну практику в медицині та ветеринарії. Дослідження та прогрес у технології візуалізації з контрастним підсиленням (ТВКП) були успішно застосовані на собаках для оцінки уражень печінки, нирок, селезінки, сечового міхура, яєчок, а також передміхурової залози [70].

Дослідження, проведені на щурах на різних стадіях вагітності, а також на макаках і людях показали результати в динамічній оцінці плацентарної та міжворсинчастої перфузії [71] під час вагітності.

Інші автори застосовували метод ТВКП у кобил і сук для оцінки мікроперфузії матки під час вагітності та васкуляризації молочної залози під час естрального циклу собак без будь-яких побічних ефектів [72].

1.4. МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО ЧАСУ ОСІМЕНІННЯ СУК

Порушення відтворення самок собак безпосередньо пов'язана із дисбалансом гормонів, що забезпечують повноцінний прояв статевого циклу та його повноцінність. Гіпоталамус є ендокринною залозою, яка секретує гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH). Останній, пептид, який впливаючи на аденогіпофіз через гіпоталамо-гіпофізарну портальну систему, регулює секрецію гормонів гіпофіза. Останній відповідає за пульсуючу секрецію гонадотропінів: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [73].

Гормони ФСГ і ЛГ стимулюють фолікулогенез, забезпечують дозрівання фолікулів, овуляцію і формування жовтого тіла. Тому вони необхідні для утворення гамет і синтезу статевих гормонів в яєчниках. У свою чергу, гормони яєчників здійснюють зворотний зв'язок на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, синтезуючи прогестерон і естрогени. [74].

Пролактин стимулює розвиток жовтих тіл та молочних пакетів. Тому він опосередковано впливає на утворення прогестерону під час лютеїнової фази [75].

На стадії Граафового міхура клітини теки та гранульози починають синтезувати стероїдні статеві гормони (андрогени, а з них естрогени) [76].

Друга частина розвитку фолікула відбувається під контролем гормонів (ФСГ і ЛГ). Процес полягає у зростанні та дозріванні антральних фолікулів або їх регресії з наступною атрезією [77].

Початок росту антрального фолікула залежить від вмісту ФСГ у крові самки. Домінантні фолікули стають все менш чутливими до ФСГ і формують

рецептори до ЛГ (на гранульозних клітинах). Ці фолікули виділяють естрадіол та інгібін, які пригнічують утворення ФСГ [78].

Зворотна дія естрадіолу відбувається за певного порогу його концентрації на певній стадії розвитку фолікула. На цьому етапі фолікули, які є залежними лише від ФСГ, а не від ЛГ, регресують і зменшуються [78].

У самок собаки наприкінці росту фолікула відбувається попередня лютеїнізація гранульозних і тека-клітин, що є особливістю статевого ендокринного синтезу у цих самок. Це відбувається приблизно за 36–50 годин до овуляції [77]. Потім фолікули починають синтезувати прогестерон ще до овуляції коли жовте тіло ще не сформувалося. Синтез естрадіолу починає знижуватися [79]. Така зміна співвідношення «естрадіол : прогестерон» чинить позитивний зворотний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь. Підвищується пульсуюча секреція ЛГ, різке підвищення його рівня, що викликає овуляцію [80].

ЛГ індукує збільшення простагландинів і колагеназ, які руйнують стінки фолікулів і вивільняють яйцеклітини (локальний протеоліз). Процес овуляції триває протягом 24–36 годин [81]. Локальна кровотеча виникає під час овуляції через руйнування стінки фолікула, утворюються тромби, які в подальшому трансформуються у жовті тіла [82].

На відміну від інших видів ссавців, овуляція призводить до вивільнення незрілих яйцеклітин у II профазі мейозу. Тому після овуляції ооцити повинні завершити мейоз у яйцепроводі («дозріти»), щоб стати здатними до запліднення. Перші зрілі яйцеклітини з'являються між 48 і 54 годинами після овуляції. Зрілі яйцеклітини виживають у яйцепроводі протягом 92–127 годин в середньому і максимум до 7 діб після овуляції. [83].

За допомогою УЗД яєчників, оварієктомії та гістологічного аналізу діагностували перші зрілі ооцити через 54 години після овуляції [85].

Жовте тіло утворюється швидко після овуляції шляхом лютеїнізації клітин гранульози і теки та інтенсивного ангіогенезу. [86].

Лютеїнові клітини жовтого тіла синтезують прогестерон. Останній бере участь у підтримці вагітності та розвитку тканин молочної залози. Він також чинить негативний зворотний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, пригнічуючи пульсуючу секрецію ЛГ, тим самим запобігаючи подальшій овуляції. Підтримка функціонування жовтого тіла забезпечується пролактином, що виділяється передньою долею гіпофіза. Зниження секреції лютеотропного гормону призводить до регресії жовтого тіла. [87].

Лютеоліз не залежить від діяльності залоз та ендометрію матки у самок собаки. Таким чином, незалежно від того, вагітна собака чи ні, жовте тіло зберігаються протягом майже однакового часу. Лютеїнова фаза визначається як період, протягом якого жовті тіла виробляють прогестерон у концентрації понад 2 нг/мл.

Коли собака вагітна, жовте тіло функціонує протягом усієї вагітності, аж до щеніння, тобто 64 ± 1 діб, з концентрацією прогестерону не менше 1 нг/мл у крові. Лютеїнова фаза триває в середньому 75 днів, коливається від 60 до 100 днів, при пороговому рівні прогестерону 1 нг/мл [88].

Інші автори зазначають що в кінці лютеїнового періоду вміст прогестерону нижче 1,5 нг/мл. У цьому випадку лютеїновий період закінчується в середньому через 70 днів після піку ЛГ і коливається від 55 до 80 днів [89].

Жовті тіла самок собак чутливі до $\text{PGF}_{2\alpha}$, (протагландин ендометрію) лише з 25-го дня після овуляції, коли з'являються рецептори для нього. Гранульозні клітини відповідають за перетворення андрогенів, синтезованих тека-клітинами, в естрогени. Вони виділяють ароматазу, утворення якої стимулюється ФСГ, що забезпечує це перетворення на початку фолікулярного циклу. Під час циклу ФСГ стимулює експресію рецепторів ЛГ. Обидва типи клітин виділяють ферменти, які стимулюють утворення прогестерону з холестерину. Але до лютеїнізації фолікула гранульозні клітини погано васкуляризовані і виробляють мало прогестерону. Після

лютеїнізації васкуляризація підвищується завдяки прогресуючому ангиогенезу. [90].

Статевий цикл сук поділяють на 4 фази: проєструс, еструс, метеструс і аноєструс. Тривалість циклу варіюється, а інтервал між двома тійками може становити від 5 до 12 місяців. Собака є моноєстральною самкою із циклом, який зазвичай відбувається без сезонності. Цей цикл відрізняється від інших видів наявністю обов'язкового тривалого аєструсу і подовженою лютеїною фазою, незалежно від того, є вагітність чи ні. Репродуктивна діяльність і цикл починається в період статевого дозрівання, під час першої пустовки (тітки). Вік першої пустовки залежить від породи та розміру дорослої собаки. Зазвичай це відбувається між 6 і 14 місяцями [91].

Проєструс – це фаза, яка настає перед тічкою і характеризується підвищенням репродуктивної активності. Ця фаза триває від 5 до 20 діб, в середньому 9 діб. Саме під час проєструсу відбувається закінчення росту та дозрівання фолікулів, що призводить до інтенсифікації утворення естрогенів. Концентрація естрогенів підвищується від 5–15 пг/мл на початку проєструсу до піку 70 пг/мл. Проєструс зазвичай закінчується через 0,5–3 діб після піку естрогенів [90].

Метеструс безпосередньо характеризується тічкою. Це лютеїнова фаза після еструсу, під час якої жовті тіла присутні на яєчнику та виділяють прогестерон. Кінець метеструсу відповідає моменту лютеолізу. Ця фаза статевого циклу триває від 50 до 80 діб, (в середньому 60 діб) [89].

Прогестерон досягає піку 80 нг/мл між 20-ю і 35-ю добами циклу, а потім поступово знижується до значення менше 1 нг/мл. Естрадіол має проміжне значення між 15 і 30 пг/мл, досягаючи піку в середині лютеїнової фази перед тим, як знизитися. Прогестерон спричиняє збільшення тканин молочної залози протягом цього часу [92].

Аєструс – це період статевої бездіяльності яєчників, який триває щонайменше 7 тижнів, із середньою тривалістю від 18 до 20 тижнів. Жовте

тіло регресує з базовими значеннями прогестерону (1–2 нг/мл) і мінімальною активністю фолікулів з низькими значеннями естрадіолу (5–10 пг/мл) [93].

Виділення зі статевих органів відсутні, шийка матки закрита. Статева поведінка не спостерігається. Значне зниження фертильності спостерігається на 7-й добу після овуляції, тобто на 9-й день після піку ЛГ, і стає нульовим після 10-го дня. Закриття шийки матки відбувається між 5 і 6 добами після овуляції, запобігаючи проникненню сперміїв і заплідненню яйцеклітин [90].

Метою дослідження було встановити особливості динаміки гормонів під час статевого циклу у сук та їх вплив на морфологічні та гістологічні зміни у органах статевої системи та встановити кореляцію між кількістю жовтих тіл і фертильністю ооцитів.

1.5. СТРУКТУРНО- ФІЗІОЛОГІЧНІ ПРИЧИНИ БЕЗПЛІДДЯ

Структурні аномалії (вроджені), включаючи дисплазію яєчників, пов'язану з аномальним числом хромосом, викликають безпліддя у сук.

Екзогенне застосування гормонів під час вагітності викликає сегментарну аплазію мюллерової протоки та відсутність зв'язку між мюллерові протоки та сечостатевий синус у плода, які призводить до безпліддя протягом усього життя.

Повна аплазія піхви викликає безпліддя і маткова рідина накопичується як піометра.

Інтерсексуальні тварини мають видозмінені геніталії та пов'язані з аномаліями хромосом, гонад і фенотипічної статі.

Анеуплоїдія, яка є хромосомною аномалією мейозу та мітозу, що призводить до трисомії та моносомії, також є важливою причиною безпліддя у сук. Багато випадків міжстатевої анеуплоїдії (трисомія XXУ та моносомія Х) виявлено у собак [93].

Якщо у суки не спостерігається тічки у віці 24 місяців, це називається первинним анестурсом. Первинний анеструс може бути спричинений

гіпотиреозом, медикаментозним анеструсом, виснажливими захворюваннями, хромосомними аномаліями та аномаліями яєчників. Рівень прогестерону в крові перевищує 2,0 нг/мл щомісяця є ознакою функціонального яєчника [93].

Екзогенне використання препаратів, таких як прогестин, може бути використано для пригнічення циклу тічки у суки, який можна діагностувати, взявши анамнез у господарів [94].

Десять відсотків сук з гіпотиреозом мають ознаки анеструсу, проте він піддається лікуванню за допомогою L-тироксину [95].

Аномалії яєчників (агенезія та оофорит) є причиною анеструсу. Точний діагноз вимагає гістопатології тканин яєчників.

Вторинний анеструс або подовження інтервалу між тічкою – це початок циклу тічки через 10–18 місяців після попереднього статевого. Вторинний анеструс може бути викликаний гіпотиреозом, стресом і ендокринними порушеннями. Фізіологічний еструс включає проеструс і еструс, що триває більше шести тижнів або спаровування протягом 21-28 днів в одному циклі тічки [91, 94].

Персистуюча тічка також може бути визначена як наявність ороговілих клітин вагінального епітелію протягом 21–28 днів внаслідок вироблення ендogenous естрогену або використання екзогенного естрогену.

Причинами персистуючої тічки є фолікулярні кісти, пухлина з зернистих клітин та ідіопатичний лімфоцитарний оофорит [96].

Рівень естрогену в сироватці крові не часто підвищується при чітко вираженій тічці, а рівень прогестерону в сироватці залишається в межах передовуляторного діапазону ($<2,0$ нг/мл) [97].

Нормальний безтічковий інтервал у сук становить 130–150 днів. Сука стає нефертильною, коли цей інтервал становить менше 120 днів.

Порода істотно впливає на тривалість інтервалу тічки. Подібні захворювання (кістозна гіперплазія ендометрію) також спричиняють короткий інтервал тічки [98].

У суки проявляється поведінка тічки без овуляції під час проєструсу, після чого йде короткий анеструс протягом декількох днів, а потім нормальний цикл тічки під час статевої охоти [99].

Причиною такого стану може бути недостатнє виділення гонадотропіну. Практики часто плутають таку ситуацію з коротким інтервалом тічки, але рівень прогестерону не перевищує 4–6 нг/мл під час тічки, і овуляція не відбувається [84].

Ановуляція – це відсутність овуляції, внаслідок чого концентрація прогестерону не перевищує 4–8 нг/мл протягом циклу тічки. Ановуляція також пов'язана з подовженою тічкою, і клінічні ознаки ановуляції становлять лише 1% [98].

Недостатнє вивільнення лютеїнізуючого гормону з передньої долі гіпофіза є однією з причин ановуляції. Відомо, що застосування GnRH або HCG за ановуляції має позитивні результати, але лікування може бути неефективним через спадковість [99].

Гіпотиреоз також пов'язаний з безпліддям і характеризується анестурією, порушеннями циклу тічки та більш тривалою проєстральною кровотечею [95].

Репродуктивні аномалії, пов'язані з гіпотиреозом, зумовлені підвищеним рівнем пролактину в сироватці крові. Діагностика гіпотиреозу у собак може бути важкою, оскільки клінічні ознаки різноманітні і в багатьох випадках не характерні. Поєднання змінних показників сироваткового холестерину натще могло допомогти підтвердити гіпотиреоз у цьому випадку [94, 96].

Синдром псевдовагітності зазвичай спостерігається у невагітних сук після 6–12 тижнів тічки і характеризується ознаками набряку вульви, лактації та збільшення молочних залоз [89].

Використовуються фармакологічні підходи, включаючи естрогени, прогестерон і тестостерон, а останнім часом – агоністи дофаміну [91, 100].

1.6. НОВОУТВОРЕННЯ (ПУХЛИНИ)

Неоплазії піхви є найпоширенішим видом пухлин репродуктивної системи сук. Важливими новоутвореннями піхви є перехідно-клітинний рак уретри, трансмісивна венерична пухлина, плоскоклітинний рак (SCC), лейоміома та фіброзна папілома. Ці вагінальні пухлини зазвичай присутні у сук похилого віку, за винятком трансмісивної венеричної пухлини, яка зазвичай присутня у молодих собак [101].

Вік вагінальних пухлин у сук – більше десяти років. Сука з вагінальною неоплазією клінічно характеризується випинанням пухлини, дизурією та постійними виділеннями з піхви.

Звичайними методами діагностики цих пухлин є фізичне обстеження, аналіз анамнезу крові, пальпація, вагіноскопія, вагінальна цитологія та хірургічна біопсія [102].

Вагінальна цитологія найбільше допомагає в діагностиці трансмісивної венеричної пухлини та плоскоклітинного раку.

Трансмісивна венерична пухлина передається під час статевого акту, контакту зі слизовими оболонками та зализування ран хворою собакою. Ознака метастазування рідко зустрічається при цих трансмісивна венерична пухлина, але може включати лімфатичні вузли та шкіру. Трансмісивна венерична пухлина характеризується надмірною кровотечею зі статевих органів уздовж цвітної капусти, як нарости на пенісі або піхві.

Клітини трансмісивної венеричної пухлини мають унікальне кільцеве ядро з вакуолізованою цитоплазмою і можуть регресувати без будь-яких ознак [103].

Існує ефективне лікування трансмісивної венеричної пухлини за допомогою Вінкристину або опромінення Також існує лікування собак при трансмісивній венеричній пухлині за допомогою хірургічного висічення, Вінкристину сульфату та комбінації обох [105].

Вінкристину сульфат використовувався в дозі 0,025 мг/кг маси тіла протягом 6 тижнів через альтернативні тижні, тоді як після одного тижня хірургічного видалення Вінкристину сульфат використовувався протягом трьох тижнів з інтервалом в один тиждень.

Собаки з хірургічним видаленням мали 30% рецидивів трансмісивної венеричної пухлини, у той час як собаки з хіміотерапією продовжували лікування до шести тижнів [106].

Найкоротша тривалість загоєння (4 тижні) спостерігалася при хірургічному висіченні під час хіміотерапії. Хіміотерапія дає різні результати залежно від умов навколишнього середовища, але Вінкристину сульфат має хороші результати з найменшими рецидивами та відсутністю побічних ефектів [107].

Загальним місцем для перехідно-клітинних карцином є термінальна частина уретри суки і може займати піхву або переддвір'я піхви. Іноді тонкоголковий аспірат може забезпечити остаточний діагноз на пухлину.

Клітини в пухлині мають анізоцитоз, анізокаріоз і мають підвищене співвідношення ядра до цитоплазми [102, 104].

У суки характерні епітеліальні новоутворення, і близько 40-50% цих новоутворень походять з епітеліальної поверхні яєчника. Зростання цього епітелію найчастіше є папілярним (аденома або аденокарцинома) або кістозним (аденома або аденокарцинома) [105].

Один або обидва яєчники можуть бути уражені папілярними аденокарциномами. Особливістю цих пухлин є ураження структур яєчників і метастазування в нирки, легені та мезентеріальні лімфатичні вузли. Цистаденоми розвиваються з сітківки яєчників, зазвичай вражають один або обидва яєчники і складаються з кількох тонкостінних кіст, заповнених рідиною. Ці пухлини є причиною різних аномалій репродуктивного циклу, таких як анеструс, німфоманія, надмірний ріст м'язів і алопеція, або вони можуть бути безсимптомними повідомили про кістозну аденокарциному в 11-річної суки, яка має клінічні ознаки швидкого виснаження, здуття живота

та виділення з вульви. Хоча попередні дослідження не повідомляли про явні клінічні аномалії [106].

Результати УЗД свідчать про наявність кісти з періодичними виділеннями з вульви та збільшенням кількості лейкоцитів. Оваріогістеректомія є найефективнішим методом лікування такого виду пухлини. Лейоміосаркоми є злоякісними пухлинами і повільно ростуть у м'язах печінки, селезінки, кишечника, сечового міхура та матки домашніх тварин [101].

Зростання цих пухлин не залежить від жодної породи, але старі собаки більш чутливі до цих пухлин. Пухлини матки рідко зустрічаються у собак, і повідомляється лише про 0,4% пухлин від усіх пухлин собак [104].

Лейоміосаркоми поділяють лише 10 відсотків пухлин у літніх собак і рідко пов'язані з клінічними ознаками [101].

Клінічні ознаки пухлини матки залежать від розміру пухлини та метастазування захворювання. Пухлини пов'язані з наявністю твердої маси разом із блювотою, відсутністю їжі, асцитом на животі та втратою ваги. Повідомляється про лейоміосаркоми матки у сук із здуттям живота [64].

Точний діагноз лейоміосаркоми вимагає гістопатологічного, ультразвукового та рентгенографічного обстеження, але успішне видалення було досягнуто хірургічним шляхом за короткий час [107].

1.7. БАКТЕРІАЛЬНІ ПРИЧИНИ БЕЗПЛІДДЯ

Захворювання матки у сук, безпосередньо пов'язані з циклом тічки, відносяться до категорії основних причин безпліддя у сук.

Інфекції матки можуть сприяти безпліддю, такі як ендометрит, піометра/піометрит і метрит. Незважаючи на правильне управління розведенням, існує багато причин, які можуть призвести до безпліддя. Піометра також є одним з них і виникає на 4–16 тижні після тічки [58].

Піометра, яку також називають кістозною гіперплазією ендометрію, є найпоширенішим захворюванням матки у сук [27].

Зазвичай піометра розвивається через 20-70 днів після закінчення тічки. Це розлад дієстусу, який характеризується надмірною проліферацією ендометрію під впливом прогестерону із запальними клітинами в шарах матки [58].

Імунітет матки знижується під впливом підвищення концентрації прогестерону.

Кістозні яєчники, тривала тічка та неопластичні ураження яєчників також є основними причинами піометри [59].

Зміни гормонів яєчників у крові та їх рецепторів у матці сприяють адгезії *E. coli* всередині матки. Використання прогестерону для припинення тічки стимулює запальну реакцію всередині матки.

Інсуліноподібний фактор росту 1 має більш високі концентрації в епітеліальних клітинах ендометрія та сприяє утворенню кістозної гіперплазії ендометрію. Гормональний дисбаланс і бактеріальні інфекції є потенційними причинами кістозної гіперплазії ендометрію [60].

У нещодавніх дослідженнях, пов'язаних з піометрою, спричиненою кишковою паличкою, найбільш сприйнятливий час для піометри – це 11–21 день після піку ЛГ [66].

Ознаками піометри є слизові виділення з піхви внаслідок дегенерації ендометрію, схожі на томатний суп. Іншими ознаками піометри є відсутність їжі, підвищення температури тіла та поліурія [67].

На УЗД матка виглядає заповненою рідиною. Піометра зазвичай буває двох типів; один закритий, інший відкритий. Закрита піометра характеризується збільшенням тіла температура внаслідок інтоксикації. Концентрація лейкоцитів також підвищується з 15 000-60 000/мм³ у закритій піометрі [84].

Гістологічні зміни включають великі кістозні ендометріальні залози, бактеріальні колонії та дегенеративні зміни в морфології ядра. Оваріогістеректомія є методом вибору для старих сук [67].

Молодих сук з відкритою піометрою лікують простагландином (PGF_{2a}) за скаргою господаря для безперервності репродуктивної діяльності. PG-F_{2a} вводять у дозі 250 мкг/кг (дуже висока доза потребує уточнення) підшкірно кожні 12 годин протягом 3–5 днів, поки матка не відновить свою нормальну структуру. Вагініт — це запалення піхви у сук незалежно від віку та породи, що характеризується гнійними виділеннями з піхви [109].

Вагініт є продовженням деяких причин запалення, які походять зі шкіри та промежини. У 80-90% випадків вагініту присутні слизові або гнійні виділення. Вилизування вульви та нетримання сечі також є поширеними причинами під час вагініту. Основними причинами вагініту у дорослих є: 26-60% інфекцій сечовивідних шляхів, 20-36% вроджених і 15% інфекцій сечовивідних шляхів [110].

Інфекційні причини зазвичай призводять до вагініту. Рівномірний ріст бактерій у піхві є загальним припущенням про патогенність. Але слід розрізняти велику кількість нейтрофілів внаслідок фагоцитозу бактерій під час дієструсу [111].

Brucella canis також є основним інфекційним агентом, відповідальним за виникнення репродуктивних порушень у собак. Бруцельоз може передаватися при контакті з абортованим плодом або плацентою та вагінальними тканинами, але найважливішим є венеричний шлях передачі.

Бактерії з'являються в крові через два-три тижні після інфікування, а інкубаційний період для проявів клінічних ознак репродуктивної системи може бути різним [112].

Найважливішою клінічною ознакою бруцельозу у сук є аборт на 30–57-му дні вагітності та частіше на 45–55-му дні вагітності, і ці аборти характеризуються серозно-гнійним синдромом протягом 4-6 тижнів після пологів.

Тічка та характер розмноження сук не змінюються при бруцельозі. Інфікована сука робить послідовний аборт, і абортівані дитинчата можуть померти протягом кількох годин після пологів [113].

Немає успішних результатів культивування, а для культивування є багато біологічних небезпек для працівників лабораторії [86].

Серологічний тест зазвичай використовується з тестами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення бактерій [114].

Стрептококи – це грампозитивні коки – це нормальна мікрофлора статевих шляхів. Ці бактерії пов'язані з абортами, але ізольовані бактерії не здатні спричинити репродуктивні проблеми. *Campylobacter* зазвичай присутній у фекаліях нормальних собак, він викликає аборти у сук. У підозрюваних випадках *Campylobacter* слід обережно поводитися зі зразком через зоонозні проблеми [115].

Сальмонела передається тваринам через забруднення їжі та води, а також є джерелом абортів і слабких цуценят.

Кишкову паличку зазвичай виділяють при метриті та піометрі сук і частковому аборті.

Мікоплазма та уреаплазма виділені з нормального та безплідного репродуктивного тракту сук, і ці організми спричиняють безпліддя, смертельну смерть, виснажених цуценят та мертвонародження.

Вірус герпесу собак може викликати безпліддя через аборти та раннє ембріональне захворювання. Загальним шляхом передачі вірусу є респіраторний або репродуктивний тракт, і латентна інфекція може бути реактивовані через стрес під час вагітності та трансплацентарні інфекції призводять до слабкості або муміфікації плоду.

Чума собак викликається морбілівірусом, який викликає аборти та вроджені інфекції у сук [93].

Системні інфекції, а також трансплацентарні інфекції також виникають через цей вірус. Трансплацентарно інфіковані цуценята можуть

розвинути неврологічні ознаки через шість тижнів після народження. Плацентит викликається токсоплазмозом у сук.

Експериментальні інфекції довели, що *N. caninum* може передаватися трансплацентарним шляхом. Загибель плоду, муміфікація та народження слабких цуценят [96].

Найважливішим з них є інфекції матки (піометра). Через унікальний цикл тічки та тривалу фазу дієструсу ця проблема призводить до подальшої втрати фертильності та здоров'я суки. Припускають, що існує потреба в унікальному управлінні циклом тічки собак під час фази дієструсу. У Пакистані немає звітів про бруцельоз, тому необхідно провести епідеміологічне дослідження бруцельозу в цій країні [113].

РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Дослідження проводились в умовах клініки дрібних тварин м. Суми та м. Дніпро.

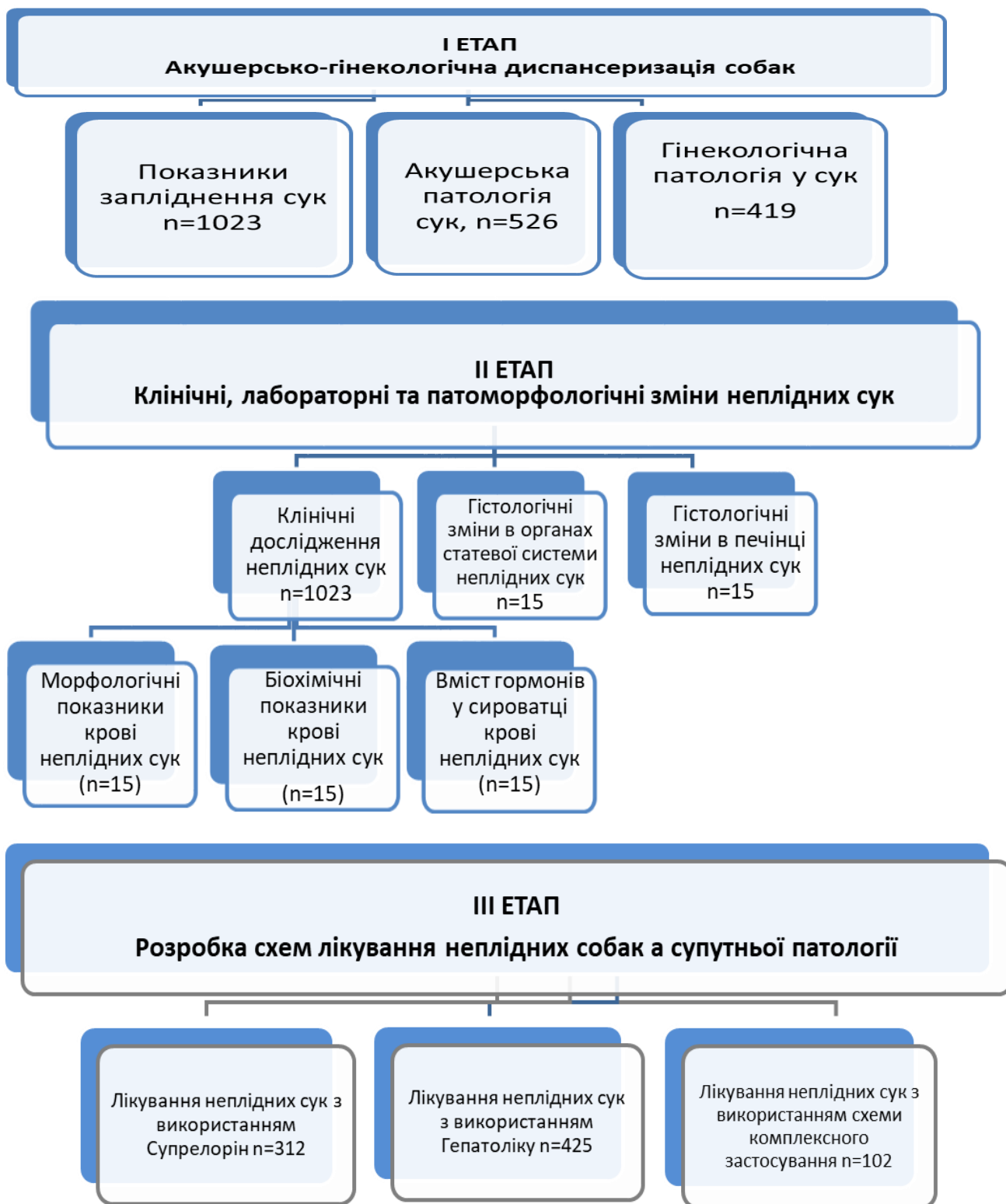


Рис. 2.1. Схема проведення дослідів

Самки собак належали до різних порід віком від 2 до 8 років (10 самок): чихуахуа (1), йоркширські тер'єри (2), французькі бульдоги (3) та коллі (4). Утримання тварин та всі маніпуляції здійснювали відповідно до положень Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах (Law of Ukraine No.249, 2012), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (European convention...,1986).

Вагінальні мазки брали щодня до підтвердження тічки. Вагінальні мазки (1) брали стерильними тампонами, зволженими 0,9% NaCl, відповідно до методу, описаного раніше. Для кожного вагінального мазка використано 2 предметних скла та барвник May-Gründwald Giemsa (RAL 555®) і Harris Schorr (Франція). Дослідження мазків під оптичним мікроскопом полягало у визначенні еозинофільного індексу, наявності або відсутності нейтрофільних поліморфноядерних клітин.

Техніка взяття зразка. Тампон, попередньо змочений фізіологічним розчином, вводили похило або навіть вертикально на рівні верхньої спайки вульви, уникаючи ямки клітора, яка розташована у вентральній області безпосередньо перед нижньою спайкою вульви.

Потім тампон проводили вертикально в піхву до її верхнього склепіння. Розміщеним тампоном здійснювали обертальні рухи для відбору клітин. Тампон виймали і обережно наносили вміст піхви на предметне скло кількома поздовжніми смужками.

Після підтвердження пустовки проводили моніторинг прогестерону в крові: через 1, 2 або 3 доби. Кожен аналіз сироватки крові проводили паралельно з УЗД яєчників і дослідженням вагінального мазку.

Для визначення вмісту прогестерону в сироватці крові відбирали зразки крові в гепаринізовані пробірки з зовнішньої підшкірної вени передпліччя. Після центрифугування відбирали 200 мкл плазми та вимірюють концентрацію прогестерону за допомогою апарату Biomerieux® mini VIDAS.

Значення прогестерону під час овуляції були оцінені відносно піку ЛГ. Визначення часу пікових значень ЛГ проводили методом є радіоімунологічного дослідження щодня (Hollinsheadet Hanlon 2019).

Коли прогестерон перевищував 10 нг/мл, самку запліднювали свіжою спермою або проводили в'язку двічі з інтервалом у 48 годин. Починаючи з першого осіменіння, моніторинг прогестерону проводився щодня разом із ультразвуковим дослідженням яєчників і вагінальним мазком до метеструсу.

Ультразвукове сканування яєчників проводили за допомогою лінійного датчика 12,5 МГц, ультразвуковим сканером ESAOTE Pie Medical®. Самок фіксували у спинному або бічному положенні. Для покращення ультразвукового дослідження проводили механічну депіляцію на рівні реберно-поперекового кута (площа 2х2 см) і використовували ультразвуковий гель між шкірою та зондом. Ультразвукове сканування полягало у визначенні кількості фолікулів до овуляції та жовтих тіл після овуляції на обох яєчниках.

Виділення відмінностей у швидкості росту. Щоб встановити відмінності в зростанні прогестерону після овуляції, провели лінійну регресію кривих прогестерону в кожній з собак. Вони дозволили нам визначити швидкість росту прогестерону у кожній з самок. Лінійні регресії порівнювали з використанням 95% довірчих інтервалів.

Була проведена множинна лінійна регресія значення прогестерону як функції кількості фолікулів, відсотка запліднення та кількості плодів. Порівняно кількість фолікулів, плодів і відсоток фертильності самок із значно повільнішим і швидшим ростом. Тест Фішера дозволив провести порівняння.

Усі способи лікування, утримання та догляд за тваринами відповідали Директиві ЄС 2010/63/EU щодо захисту тварин, які використовуються для наукових цілей, і експериментальних процедур відповідно до чинних правил. Інформована згода була отримана від кожного власника собаки перед її включенням у дослідження.

Для проведення дослідження було використано 15 сук, які не щенилися, віком від 7 до 10 років, вагою від 3 до 20 кг, різних генетичних типів: безпорідні (8), німецький пінчер (4), расел-тер'єр (3), 15–45 днів після закінчення попередньої тічки, визначеної на підставі першої появи крові. Серед 39 сук у яких виділення з вульви, підтверджених вагінальною цитологією (парабазальні та проміжні клітини плюс нейтрофіли) та рівні прогестерону в сироватці (25–55 нг/мл), з клінічними симптомами, характерних для піометри.

Критеріями відбору собак для досліджень були: відсутність попереднього лікування ендокринними прогестинами або естрогенами; клінічні ознаки системного захворювання (лихоманка, втрата апетиту, депресія, полідипсія, поліурія, блювання, діарея та здуття живота), лейкоцитоз (лейкоцитів 18 000 клітин/мл), помірні або інтенсивні гнійні виділення з вульви та наявність кістозної гіперплазії ендометрію при ультразвуковому дослідженні.

Усім собакам після ультразвукової діагностики була проведена оваріогістеректомія з підтвердженням післяопераційним гістопатологічним наявності піометри матки.

Проводили обстеження за допомогою В-режиму, кольорової енергетичної доплерографії та ТВКП. Використовували ультразвуковий апарат Mindray M9 (Mindray Medical, Мілан, Італія), оснащений лінійним широкосмуговим датчиком (6,6–13,5 МГц). Собак розташовували в спинному та боковому положенні і фіксували без седації; проводили механічну епіляцію шкіри черевної стінки, а акустичний гель наносили безпосередньо на датчик. Для глибини (1–5 см), загального підсилення, динамічного діапазону та фокусної зони використовувалися стандартизовані налаштування; компенсація посилення часу була оптимізована в ближньому полі.

Обстеження матки в В-режимі проводили для оцінки уражень матки, таких як: розширення рогів матки, ступінь потовщення ендометрію та розмір ендометріальних кіст. Яєчники досліджували, щоб виключити наявність

інших патологій, таких як кісти, новоутворення тощо. Для виявлення збільшення дрібних судин у шарі ендометрію використовували кольорову енергетичну доплерографію; були встановлені низька частота імпульсів (близько 1 кГц) і належне посилення (60 %) для виявлення дрібних судин без артефактів.

Усі обстеження ТВКП проводили з використанням лінійного (5,7 МГц) датчика з можливістю контрастування (застосовували контрастний болюс). Контрастною речовиною для ультразвукового дослідження була гексафторид сірки (SonoVue® , Bracco imaging, Мілан, Італія), яку готували відповідно до рекомендацій виробника, а саме кожен флакон контрастної речовини (який містив 25 мг ліофілізованого порошку) розчиняли ін'єкцією 5 мл фізіологічного розчину (0,9 % NaCl) і енергійно струшували протягом 20 с. Дозу (0,03 мл/кг маси тіла) контрастної речовини швидко вводили через триходовий клапан, з'єднаний з внутрішньовенним катетером 20 G, вставляли на рівні головної вени, а потім додавали 5 мл фізіологічного розчину (0,9 % NaCl), введений відразу після контрастної речовини для промивання канюлі та як поштовх у венозний кровообіг.

Було виконано дві ін'єкції болюсів, мінімальний інтервал між ін'єкціями становив принаймні 10 хв, і між кожною ін'єкцією залишкові бульбашки знищували скануванням органу та аорти в основному режимі з потужністю при 100% регульованому виході.

Виконували подвійну функцію в прямому ефірі з одночасним відображенням зображень B-mode та Contrast.

Аналіз зображень. Якісна оцінка моделей посилення контрасту під час фаз вимивання та вимивання при гіперплазії ендометрію надає інформацію про структуру, порядок та кількість кровопостачання різних шарів матки.

Кількісний аналіз знімків після обробки проводився за допомогою інтегрованого спеціалізованого програмного забезпечення для кількісного аналізу контрастних зображень ультразвукового апарату.

Система забезпечення якості контрастної візуалізації використовує аналіз часу та інтенсивності для отримання інформації про кількісну оцінку об'єму та швидкості кровотоку. Для кожної собаки в ендометрії обрали 3 зони дослідження (Д): дві сусідні круглі (Д1) ($0,3 \times 0,3$ см), розташовані в ряд, і більшу (Д2) ($0,8 \times 0,5$ см), яка охоплювала 2 менші (Д3) (рис. 2.2.). Досліджувані ділянки були розташовані на глибині приблизно від 1,0 до 2,0 см в ендометрії в ближньому полі. Враховуючи появу дуже малих вкраплених ендометріальних кіст, досліджувані ділянки розміщували лише уникаючи більших. Наскільки можливо, розташування зон (Д) було стандартизовано серед собак.

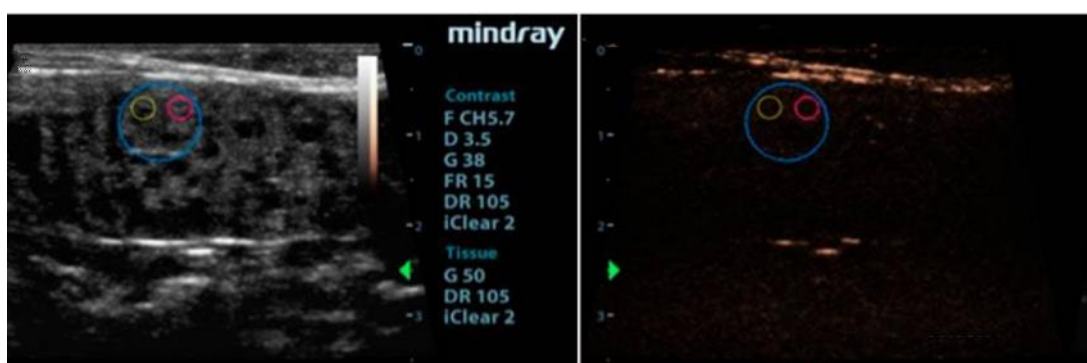


Рис. 2.2. Зони дослідження ендометрію у сук (Д)

Збір гістологічних зразків. Зразки тканин відбирали для гістологічного дослідження та фіксували в 10% розчині формаліну протягом 12 год при кімнатній температурі. Після повторного промивання у водопровідній воді зразки промивали градаційними спиртовими розчинами, а потім очищали в ксилолі. Після парафінізації зразки тканини занурювали в парафіновий віск при 56°C , потім з мікротома отримували серійні гістологічні зрізи розміром 5 мкм.

Зрізи фарбували за допомогою гематоксилін-еозину. Імуногістохімічний аналіз проводили на паралельних предметних стеклах, покритих ксилолом. Усі зрізи спочатку обробляли у вологій камері 0,1 % H_2O_2 у метанолі для блокування внутрішньої активності пероксидази (30 хв при кімнатній температурі); з нормальною овечою сироваткою для запобігання неспецифічної адгезії сироваткових білків; з моноклональними первинними

антитілами проти CD34 (клон QBEnd10, wd 1:50); з овечою антимишачою або антикролячою імуноглобуліновою антисироваткою (Інститут Берінга, Марбург, Німеччина; в розведеною 1:25; 30 хв при кімнатній температурі); і з комплексами проти пероксидази-антипероксидази миші/кролика (DakoCytomation, Glostrup, Данія; wd 1:25; 30 хв при кімнатній температурі).

Для демонстрації пероксидазної активності зрізи інкубували в темряві протягом 10 хвилин з діамінобензидину тетрагідрохлоридом (Sigma Chemical, Сент-Луїс, Міссурі, США), 100 мг діамінобензидину в 200 мл 0,03% перекису водню у фосфатно-кислотному розчині. Ядерне контрфарбування проводили з використанням розчину Майєра.

Самки належать до різних порід віком від 2 до 8 років: чихуахуа, два йоркширських тер'єри, три французькі бульдоги та чотири бордер-коллі. 2. Протокол. Собак привели через 8 днів після початку крововтрати.

Вагінальні мазки брали щодня до підтвердження тічки. Після підтвердження починався моніторинг прогестерону в крові: залежно від концентрації прогестерону через 1, 2 або 3 дні проводився новий аналіз крові. Кожен аналіз крові пов'язаний з УЗД яєчників і вагінальним мазком.

Коли прогестерон перевищував 10 нг/мл, самку запліднювали свіжою спермою або двічі з інтервалом у 48 годин розводили природним шляхом. Починаючи з першого запліднення, моніторинг прогестерону проводився щодня або кожні два дні разом із ультразвуковим дослідженням яєчників і вагінальним мазком до метеструсу.

Діаграма експериментального протоколу від початку крововтрати до початку метеструсу Вагінальні мазки брали стерильними тампонами, зволоженими 0,9% NaCl, відповідно до методу, описаного раніше. Для кожного вагінального мазка було взято 2 предметних скла та пофарбовано фарбами May-Gründwald Giemsa (RAL 555®) і Harris Schorr. Спостереження предметних стекол під оптичним мікроскопом полягало у визначенні еозинофільного індексу, наявності або відсутності нейтрофільних поліморфноядерних клітин і

Ультразвукове сканування яєчників проводили за допомогою лінійного датчика 12,5 МГц, пов'язаного з ультразвуковим сканером ESAOTE Pie Medical®. Самки розташовувалися лежачи на спині або на боці. Для покращення ультразвукового спостереження самок стригли на рівні реберно-поперекового кута (площа 2 см х 2 см) і використовували ультразвуковий гель між шкірою та зондом.

Ультразвукове сканування полягало у визначенні кількості фолікулів до овуляції та жовтих тіл після овуляції на обох яєчниках. УЗД яєчників вважається надійним методом підрахунку фолікулів яєчників (Fontbonne 2021) [129].

Для аналізу прогестерону в крові були відібрані зразки крові в гепаринізованій пробірці з яремної, головної або зовнішньої підшкірної вени. Після центрифугування відбирають 200 мкл плазми та вимірюють концентрацію прогестерону за допомогою апарату Biomerieux® mini VIDAS.

На відміну від традиційного моніторингу тепла, аналізи прогестерону продовжували після першого штучного запліднення до початку метеструсу шляхом виявлення поліморфноядерних нейтрофілів у вагінальних мазках.

Статистичний аналіз. Дані кількісних параметрів були проаналізовані за допомогою 1-факторного дисперсійного аналізу. Розділення середніх оцінювали за критерієм Стюдента, і відмінності вважали достовірними, якщо $p < 0,05$. Результати були представлені як середні значення за методом найменших квадратів $\pm$ стандартна квадратична помилка.

Аналіз даних починається після моменту овуляції, який визначається як перше значення прогестерону, що перевищило 10 нг/мл. Аналіз закінчується через 4 дні після овуляції, теоретичного моменту, коли фертильність знижується.

Виділення відмінностей у швидкості росту. Щоб підкреслити відмінності в зростанні прогестерону після овуляції, ми провели лінійну регресію кривих прогестерону в кожній з самок собак у дослідженні. Вони дозволили нам визначити нахил кривих і, таким чином, швидкість росту

прогестерону у кожної з самок. Нахили лінійних регресій порівнювали з використанням 95% довірчих інтервалів.

Зв'язок між ростом прогестерону, кількістю фолікулів і фертильністю. Була проведена множинна лінійна регресія значення прогестерону як функції кількості фолікулів, відсотка запліднення та кількості плодів, щоб підкреслити можливий зв'язок. Ми порівняли кількість фолікулів, плодів і відсоток фертильності самок із значно повільнішим і швидшим ростом. Тест Фішера дозволив провести порівняння.

Методи визначення часу розмноження Для визначити час розмноження, необхідно визначити час естрального циклу, а також час овуляції та оцінити фертильний період.

Визначення сплеску ЛГ. Значення прогестерону під час овуляції були оцінені відносно сплеску ЛГ або у зв'язку з УЗД яєчників.

Визначення часу сплеску ЛГ проводили методом є радіоімунологічного дослідження щодня, оскільки пік ЛГ триває лише приблизно від 24 до 60 годин [94].

Деякі автори повідомляють про значні коливання між передовуляторним піком ЛГ і часом овуляції. На їхню думку, більш ефективно визначати безпосередньо час овуляції, ніж пік ЛГ [95].

Концентрація прогестерону в сироватці крові використовується для оцінки часу овуляції у собак. Однією з переваг визначення вмісту прогестерону над тестуванням ЛГ є те, що ЛГ необхідно визначати щодоби. Поступове підвищення рівня прогестерону робить вимірювання кожні 2–3 дні достатніми для визначення часу овуляції та періоду запліднення [96].

Методи вимірювання прогестерону в крові Існує кілька методів, доступних для вимірювання концентрації прогестерону в крові у сук, таких як радіоімунологічний аналіз, імуноферментний аналіз і хемілюмінесцентний аналіз [97].

Загальний принцип конкурентного імунологічного аналізу. Різні методи аналізу є імунологічними. Вони засновані на взаємодії між антигеном

(прогестероном) і специфічним антитілом. Останній потім виявляється та кількісно визначається за допомогою індикатора, який може бути радіоізотопом (радіоімунологічний аналіз), ферментом (імуноферментний аналіз) або флуорохромом.

Прогестерон вимірюють за допомогою конкурентного імунологічного аналізу. Дійсно, низька молекулярна маса та низька концентрація прогестерону в сироватці крові роблять конкурентний аналіз методом вибору.

Останній вибирається відповідно до наступної характеристики: його здатність зв'язуватися з тим самим антитілом, що й прогестерон, у конкурентний спосіб. Реакцію кількісно визначають за допомогою індикатора.

Калібрувальна крива встановлюється для відомих значень прогестерону, а потім дозволяє розрахувати значення прогестерону в даному розчині [98].

Загальний принцип конкурентного імунологічного аналізу [99].

Радіоімунологічний аналіз. Цей тип аналізу вважається золотим стандартом для вимірювання концентрації прогестерону в крові. Це конкурентний радіоімунологічний аналіз, загальна робота якого була описана раніше. Використовується радіоізотоп. Вимірювання радіоактивності дозволяє кількісно визначити реакцію.

Цей метод має багато недоліків, зокрема через використання радіоізотопів. Насправді останні мають обмежену стабільність у часі, з ними повинен працювати компетентний персонал, а поводження з їхніми відходами є складним. Крім того, аналіз є дорогим, трудомістким і зазвичай виконується в сторонніх лабораторіях і неможливий щодня [100, 101]. Були розроблені інші типи маркування, які не мають усіх цих недоліків, наприклад ферменти та хемілюмінесцентні флуорогени [102].

Імуноферментний аналіз ELISA (імуноферментний аналіз) або EIA (імуноферментний аналіз) використовується для вимірювання прогестерону.

Існує декілька методів ELISA, але для визначення прогестерону найкращим є конкурентний ELISA, загальний метод якого був описаний раніше.

Він відрізняється від радіоімунного аналізу використанням ферменту для виявлення реакції, а не радіоізотопів. Існує різновид аналізу ELISA, FLISA (флуоресцентний імуносорбентний аналіз), у якому а для виявлення реакції використовується флуорохром [103]. Аналіз ELISA може давати кількісні результати, такі як радіоімунологічний або напівкількісний і якісний. Вони можуть бути такими ж чутливими та точними, як радіоімунологічний аналіз без недоліків радіоізотопів [104].

Кількісний твердофазний імуноферментний аналіз. Кількісний конкурентний аналіз ELISA дає числове значення концентрації прогестерону. Як і радіоімунологічний аналіз, кількісний ELISA виконується наступним чином:

- сироватку з прогестероном вносять в лунки, що містять специфічні антитіла - Додають кон'югат з гормонами, пов'язаними з ферментом - Після промивання додають субстрат і хромогени. У цей момент відбувається ферментативна реакція. Саме хромогени є джерелом утворення кольору (пропорційно кількості ферментів).

- вимірювання абсорбції дозволяє кількісно визначити ферментативну реакцію, яка обернено пропорційна концентрації прогестерону [105].

Загальний принцип кількісного конкурентного аналізу прогестерону ELISA [106]. Що стосується радіоімунологічного аналізу, необхідна калібрувальна крива з відомими значеннями концентрації прогестерону. Зараз у клініках є автоматизовані системи, які використовують цей метод аналізу, наприклад Idexx® Catalyst Progesterone. Вони дозволяють проводити аналізи на місці зі швидким і менш дорогим результатом.

Напівкількісний або якісний імуноферментний аналіз. Напівкількісний і якісний ELISA продаються для швидкого використання у ветеринарних клініках. Вони є дешевою та простою у використанні альтернативою (Мохон, Copley та England 2010). Кілька наборів для кількісного аналізу ELISA

продаються ветеринарам, наприклад тест Ovucheck від Biovet® або тест на овуляцію від Virbac®.

Він працює як кількісний ELISA, за винятком того, що вимірювання виконується на око на основі спостережуваного кольору та кольорів калібрування.

Вони можуть представляти практичний інтерес і достатні для визначення часу спарювання. Однак він не відображає числове значення для прогестерону [108]. Таблиця 4: Приклад інтерпретації напівкількісного тесту ELISA, тест на овуляцію Virbac®

Імунофлуоресцентний аналіз: mini Vidas®, приклад автоматизованої системи, доступної ветеринарам. Імунофлуоресцентний аналіз є варіантом аналізу ELISA. Вони використовують флуорохром для кількісного визначення реакції.

Апарат Biomérieux® mini-vidas проводить вимірювання за допомогою імунофлюороферментного аналізу. Метод аналізу поєднує конкурентний імуноферментний аналіз із флуоресцентним виявленням. У твердих судинах містяться моноклональні антитіла, до яких приєднується прогестерон, що міститься в плазмі.

Незакріплені елементи будуть видалені під час послідовних фаз прання. Потім кон'югат додається в ємність і насичує решту вільних антитіл. Кон'югат є похідним прогестерону, міченим лужною фосфатазою. Незв'язаний кон'югат вимивається.

Потім лужна фосфатаза гідролізує субстрат у флуоресцентний продукт. Вимірювання флуоресценції обернено пропорційне прогестерону, що міститься в зразку. Прогестерон вимірюється за допомогою калібрувальної кривої, як і інші описані аналізи. Калібрування необхідно проводити кожні 14 днів. Результати наводяться в нг/мл від 0,25 до 80 нг/мл за 45 хвилин з 200 мікролітрів плазми [109].

Вони відповідають коефіцієнтам варіації вимірювань того самого зразка протягом однієї серії дозування. Дисперсії в межах аналізу

коливаються від 3,1 до 25,4%. Вони досить низькі для концентрацій від 6,8 до 61,8 нг/мл, але високі для концентрацій 1,1 нг/мл. Дисперсія між аналізами, тобто для одного зразка в кількох різних серіях, коливається від 2,1 до 4,3%.

УЗД яєчників. УЗД яєчників є неінвазивним методом, який дозволяє оцінити час овуляції. Це дозволяє спостерігати ріст фолікулів і їх перетворення в жовте тіло. а) Техніка УЗД яєчників та її труднощі

Для ультразвукового дослідження яєчників суку можна покласти в положення грудни або спини, не спати, з можливим обрізанням шерсті на животі [112]. Дослідження триває приблизно 20 хвилин [113].

Двомірне УЗД яєчників зазвичай проводиться лінійними датчиками. Частота датчика має бути високою і не менше 7,5 МГц через анатомічну близькість яєчників і шкіри [114].

Деякі автори навіть використовують зонди зі значно вищою частотою 18 МГц [115]. Яєчники на УЗД видно в каудальному полюсі нирок. Важливо сканувати цю ділянку медіально та латеральніше у сагітальному розрізі, оскільки яєчники можуть бути розташовані каудо-медіально або латерально-медіальніше від каудального полюса нирки.

Їхнє розташування дещо відрізняється від однієї самки до іншої, але також змінюється від одного дня до наступного у тієї самої самки [116].

Правий яєчник може бути складнішим для спостерігати, через його близькість до кишечника. Цю складність можна подолати, поставивши собачку стоячи [117]. Також важче спостерігати за яєчниками у великих, із зайвою вагою самок [118, 119].

Двовимірне ультразвукове дослідження яєчників є цікавим інструментом для моніторингу тічки та визначення часу овуляції. Це дозволяє контролювати ріст фолікулів і визначати момент овуляції. Його слід проводити принаймні щодня [120].

Вагінальна ендоскопія полягає в огляді поверхні слизової оболонки піхви за допомогою, як правило, жорсткого або гнучкого ендоскопа або прямого огляду за допомогою педіатричного проктоскопа [121].

Ця техніка є швидкою, і її можна виконувати на собаці, що стоїть у свідомості. Немає необхідності виконувати це щодня, оскільки еволюція зовнішнього вигляду слизової оболонки дуже прогресивна протягом циклу [122].

Однак для цього потрібне дороге обладнання, яке може бути доступним не в усіх клініках, і інтерпретація якого може залежати від спостерігача [123].

Це дозволяє спостерігати зміни слизової оболонки піхви, які знаходяться під контролем естрогенів, і таким чином оцінити хід статевого циклу. Таким чином, це дозволяє оцінити період фертильності, але ні в якому разі не дозволяє точно визначити момент овуляції. Фактично естрогени є причиною потовщення та набряку слизової оболонки піхви [124].

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО ЧАСУ ОСІМЕНІННЯ СУК

3.1.1. Поведінкові та морфологічні зміни.

Поведінка самки, зовнішній вигляд вульви та виділення з неї дозволяють визначити фазу статевого циклу.

Кров'янисті виділення з вульви вказують на початок проєструсу. Однак ця ознака не дозволяє встановити ідеальний час для осіменіння. Кров'янисті виділення з вульви під час проєструсу відрізняються у різних тварин і залежить від породи та віку. Вони можуть бути погано вираженими або залишатися непоміченими.

Тривалість проєструсу різна для різних самок і може тривати від 5 до 20 діб. Час овуляції також не можна оцінити з початку кровотечі. Овуляція у сук відбувається не раніше, ніж через 5 діб після початку і до 30 діб після проєструсу.

Зовнішній вигляд вульви може бути корисним інструментом для визначення початку тічки. Естрогенна імпрегнація проєструсу робить вульву напруженою та твердою. Зниження рівня естрогену на початку тічки робить вульву млявою. Хоча за зовнішнім виглядом вульви можна визначити початок тічки, він не може достовірно вказувати на оптимальний час осіменіння.

Таким чином, цих ознак недостатньо для точного визначення моменту овуляції і, отже, ідеального моменту для осіменіння. Тому необхідно поєднувати це дослідження за зовнішніми ознаками з іншими методами моніторингу статевого циклу.

3.1.2. Вагінальний цитологічний аналіз. Полягає у виділенні злущених клітин вагінального епітелію, їх фарбуванні за методом Гімза та дослідженні під мікроскопом.

Вагінальний цитологічний аналіз є непрямим маркером концентрації естрогенів і дозволяє оцінити терміни статевого циклу.

Вагінальний епітелій потовщується під дією естрогену. Він складається від кількох шарів епітеліальних клітин до 20–30 клітин завтовшки. Чим далі клітини віддаляються від базальної мембрани, тим більше вони гинуть. Клітини вагінального епітелію, які досліджували за допомогою вагінальної цитології, є наступними.

Парабазальні клітини – це клітини найближчі до базального шару. Вони невеликі, круглі або овальні з рівним цитоплазматичним контуром і високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (рис. 1).

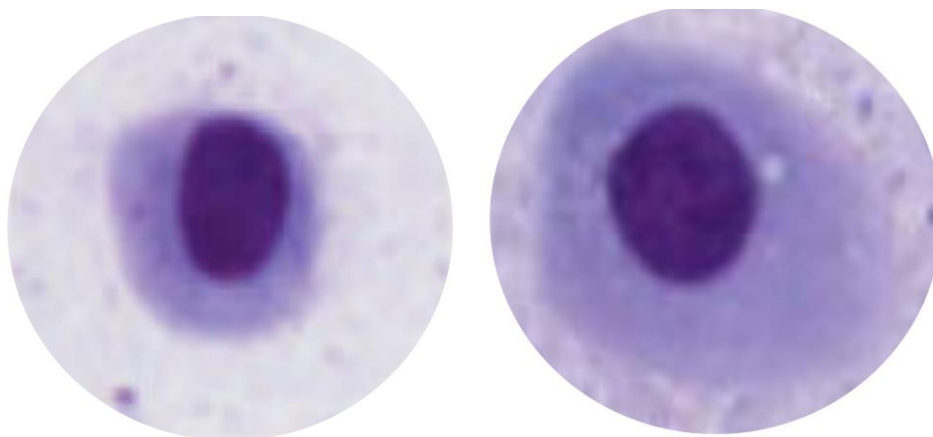


Рис. 3.1. Парабазальні клітини вагінального епітелію собаки під світловим мікроскопом (забарвлення за Гімзом).

Проміжні клітини утворюються внаслідок прогресуючої смерті парабазальних клітин. Вони більші за парабазальні клітини і мають нижче ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Вони великого розміру і можна розрізнити малі та великі проміжні клітини (рис. 2).

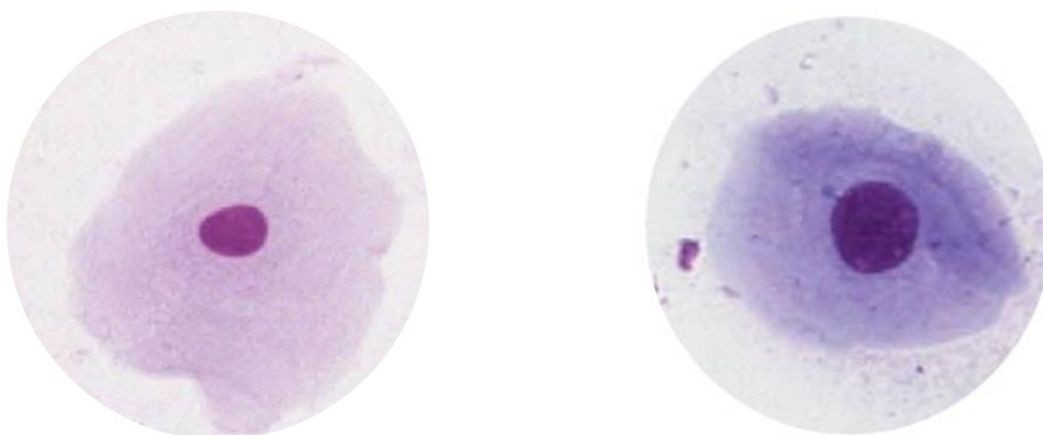


Рис. 3.2: Малі та великі проміжні клітини вагінального епітелію самки собаки під світловою мікроскопією (забарвлення за Гімзом).

Вони мають кутасті контури, з невеликим пікнотичним ядром. На стадії прогресуючого апоптозу (смерті клітин), вони все ще мають везикулярне ядро. На заключній стадії апоптозу вони стають кутастими, ороговілими клітинами, позбавлені ядер та перетворюються в без'ядерні лусочки (рис. 3).

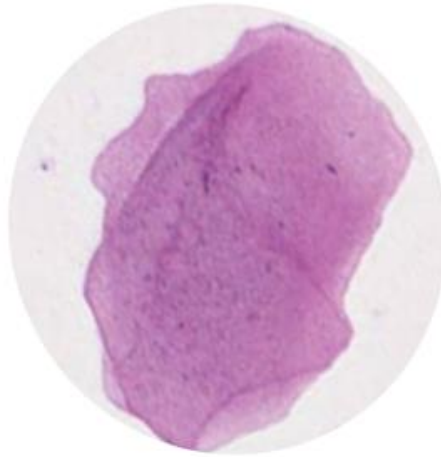


Рис. 3.3 Поверхневі клітини вагінального епітелію собаки під оптичним мікроскопом. (забарвлення за Гімзом).

Слизова оболонка піхви розвивається протягом статевого циклу під впливом змін концентрації естрогену в сироватці крові. Вагінальні епітеліальні клітини проліферують, і присутність вагінальних клітин зростає паралельно зі збільшенням вмісту естрадіолу.

На початку проєструсу вагінальний мазок дуже схожий на той, що спостерігається під час метеструсу, з більшістю парабазальних і проміжних клітин (великих або малих).

У середині проєструсу вагінальний епітелій продовжує потовщуватися. Поліморфноядерні нейтрофіли зникають, оскільки вони більше не можуть проходити через епітелій. Кількість поверхневих клітин збільшується паралельно зі зменшенням кількості парабазальних і проміжних клітин, з'являються еритроцити.

Наприкінці проєструсу вагінальна цитологія стає подібною до тієї, що спостерігається під час тічки з 80% поверхневих клітин.

Під час еструсу у вагінальному мазку спостерігається більше 80% поверхневих клітин, які згруповані в бляшки.

За метеструсу вагінальний епітелій стає тоншим. Поверхневі клітини швидко зменшуються на початку метеструсу (20% протягом 24–48 годин), і присутня більшість проміжних або парабазальних клітин, з'являються поліморфноядерні лейкоцити.

Аноеструс характеризується невеликою кількістю клітини, переважно парабазальні. Можуть спостерігатися проміжні клітини та нейтрофіли. Еритроцити відсутні (табл. 3.1).

Еозинофільний індекс відповідає відсотку ацидофільних клітин від загальної кількості клітин у мазку.

Таблиця 3.1.

Вагінальний цитологічний аналіз під час естрального циклу суки

Вид клітин	Проеструс		Еструс	Метеструс	Анеструс
	початок	кінець			
Поверхневі епітеліальні	—	++	+++	—	—
Проміжні епітеліальні	+++	+	-	+	+/-
Парабазальні епітеліальні	+++	+	-	+	+
Нейтрофіли (поліморфоядерні)	+/-	—	—	+	+/-
Еритроцити	+	++	+/-	—	—
Еозинофіли	19%	63%	>70-80%	<20%	10%

Вагінальна цитологія не дозволяє визначити момент піку ЛГ, овуляції чи фертильного періоду.

У самок собаки фолікули проходять попередню лютеїнізацію перед овуляцією. Тоді прогестерон починає підвищуватися перед овуляцією. Це

передовуляторне підвищення прогестерону відбувається під час і після піку ЛГ, за 2 доби до овуляції. Після овуляції прогестерон швидко зростає до піку через 20–30 днів, а потім починає знижуватися.

Аналіз вмісту прогестерону починали з 9 до 10 днів після початку проєструсу. В цей момент вагінальному мазку поверхневі клітини складають від 40% до 63%.

Пік ЛГ відбувається, як тільки прогестерон перевищує 2 нг/мл. Запліднення відбувається приблизно через 4–6 днів.

Овуляція відбувається за вмісту прогестерону від 3 до 10 нг/мл, в середньому $6,5 \pm 0,37$ нг/мл, яйцеклітина є зрілою і придатною для запліднення коли вміст прогестерону вище 8–10 нг/мл. Вміст прогестерону понад 25 нг/мл вказує на кінець фертильного періоду.

Відмінності в рівні прогестерону немає достовірної різниці в абсолютних значеннях прогестерону між собаками, незалежно від їх породи, віку чи ваги під час піку ЛГ та під час овуляції.

Швидкість збільшення прогестерону після сплеску ЛГ, залежить від кількості овуляторних фолікулів і жовтого тіла.

Під час тічки вагінальні мазки склалися переважно з без'ядерних плоских клітин і поверхневих клітин у блящі на фоні брудних мазків. Еозинофільний індекс був підвищений протягом тічки (>80%).

На початку тічки в мазку були присутні еритроцити. Вони поступово зникали під час тічки. Під час тічки нейтрофілів не виявлено. Вони з'явилися між 2 і 8 добами після овуляції, в середньому через 5,2 доби.

Прогестерон на момент появи нейтрофілів становив $61,86 \pm 21,18$ нг/мл. Поява поліморфноядерних нейтрофілів супроводжувалася значним зниженням еозинофільного індексу (приблизно на 50%) і появою проміжних клітин, що дозволило підтвердити метеструс.

3.1.3. УЗД дослідження. Яєчники у анестральних самок собаки є овоїдними структурами ехогенності, подібними або трохи більш ехогенними,

ніж у кори нирок. Фолікули перед овуляцією з'являються в ехогенній стромі яєчника як анехогенні округлі структури.

Наприкінці анеструсу, приблизно за 60–100 днів до піку ЛГ, діагностували малі фолікули. Це початок фази росту фолікула. Вони збільшувалися в розмірах під час проеструсу, від 2–3 мм до 7–10 мм перед овуляцією. На початку проеструсу, за 2–3 доби до овуляції, фолікули мають тонку стінку, анехогенні, заповнені рідиною структури з товстою стінкою всередині стромы яєчника. (рис. 3.4)



Рис. 3.4 Лівий яєчник самки собаки з 2 індивідуальними клітинами.

За кілька днів до овуляції мають круглу форму, що пов'язане з попередньою лютеїнізацією фолікулів. (рис.3.5).

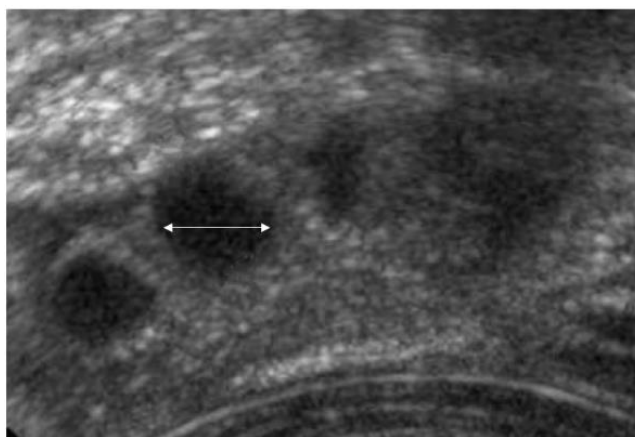


Рис. 3.5. Яєчник на УЗД перед овуляцією з круглими фолікулами

Фолікули руйнуються під час овуляції і виникає кровотеча. Овуляція відбувається протягом 12 годин. Основні зміни під час овуляції: повне зникнення фолікулів (рис. 3.6) або зникнення певних фолікулів із збереженням інших менших фолікулів (більшість у собак)

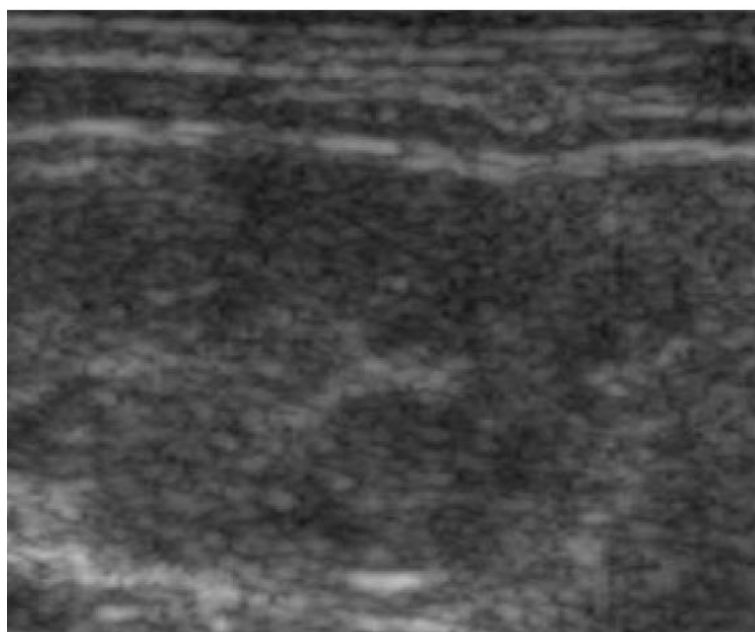


Рис. 3.6. Повний розпад фолікулів після овуляції на УЗД.

Після цього яєчник виглядає однорідним. Зміна форми або зменшення розміру фолікулів може спостерігатися скупчення рідини навколо яєчника у формі анехогенного ореола, яке швидко зникає протягом 12 годин (рис. 3.7).

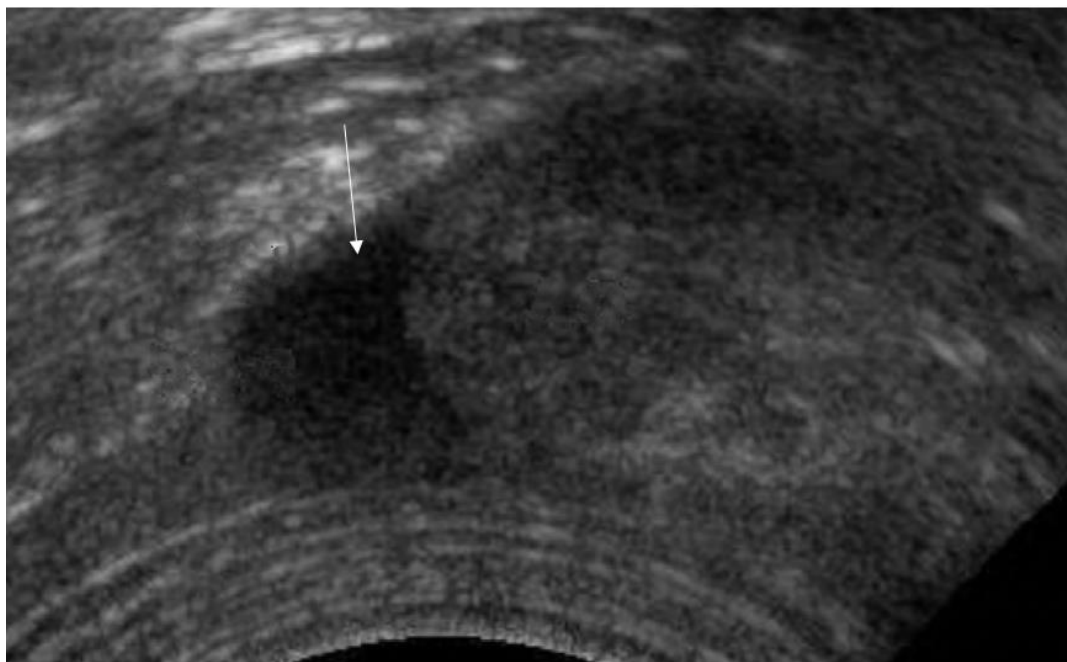


Рис. 3.7. Анехогенний ореол навколо яєчника після овуляції на УЗД яєчників

Ці гіпоехогенні структури відповідають жовтим тілам на яєчнику після овуляції при УЗД. Під час овуляції фолікули не завжди руйнуються, що може ускладнити виявлення. Жовті тіла все ще мають порожнину в центрі, подібну до порожнини фолікулів.

У 4 собак виявлено повне зникнення фолікулів без можливості візуалізації жовтих тіл. Жовті тіла з'явилися через 1–2 доби після овуляції (табл. 3.2).

У інших 6 собак становлено гіпоехогенні структури, що формували жовті тіла, які заміщали фолікули. Під час УЗД на яєчниках однієї з самок були присутні фолікули та жовті тіла одночасно.

Овуляція відбувалася, коли концентрація прогестерону у сук перевищувала 10 нг/мл у 9/10 самок у дослідженні. У однієї з собак спостерігалися перші ознаки овуляції при рівні прогестерону 5,14 нг/мл.

Загальна кількість жовтих тіл відрізнялася від кількості фолікулів до овуляції у 7 із 10 собак у дослідженні.

Таблиця 3.2.

Співвідношення вмісту прогестерону, кількості овульованих фолікулів та кількість плодів

№ п/п	Порода	Вік	Вміст прогестерону, нг/мл		Кількість громафів міхурців	К-ть плодів на 25 день вагітності	Кількість народже- них цуценят
			I осіменіння	II осіменіння			
1	Чихуахуа	3	13,42	28,61	6	5	4
2	Йоркширський тер'єр (n=2)	4	11,33±1,27	40,18±2,64	7,5	6,5	4,5
3	Французький бульдог (n=3)	4	41,72±2,26	87,36±5,61	5,32	4,31	3,33
4	Коллі (n=4)	3	11,27±1,38	31,61±2,38	10,27	7,34	6,53

Вагінальна ендоскопія. На початку проєструсу кількість естрогенів збільшується. Через затримку води слизова оболонка піхви стає товстою та набряклою. Колір слизової оболонки від рожевого до блідо-рожевого через потовщення слизової оболонки.

Під час проєструсу під дією естрогену слизова оболонка продовжує потовщуватись і стає все більш блідою, поки не набуває кремового кольору. Також діагностовано серозно-геморагічні виділення з шийки матки. За 2 доби до піку ЛГ, коли починається зниження концентрації естрогенів, слизова залишається блідою, але набряк швидко спадає. Слизова оболонка починає втягуватися і з'являються складки.

На початку тічки складки продовжують розширюватися. Приблизно через 2–3 доби після піку ЛГ слизова оболонка продовжує втягуватися та підвищується її складчатість.

Кінець еструсу і початок метеструсу збігається з початком десквамації епітелію слизової оболонки піхви. Потім слизова оболонка в окремих місцях стоншується. Між блідими ділянками спостерігаються невеликі більш червоні ділянки, а слизова оболонка стає сплющеною.

Під час анеструсу слизова оболонка піхви має колір від рожевого до червоного, гладка і тонка, кровоносні судини чітко видимі на початку (рис. 3.8) і кінці (рис. 3.9) проеструсу у суки під час вагінальної ендоскопії.



Рис.3.8. Слизова оболонка піхви на початку проеструсу



Рис. 3.9. Слизова оболонка піхви на кінці проеструсу

Таким чином, початок фертильного періоду збігається із зміною слизової оболонки піхви, що відповідає піку ЛГ і періоду запліднення в той час, коли слизова оболонка має добре виражені складки (рис. 3.10, 3.11).



Рис.3.10. Слизова оболонка піхви у собаки на початку метеструсу при вагінальній ендоскопії



Рис. 3.11. Слизова оболонка піхви у собаки під час анеструсу при вагінальній ендоскопії

Відсоток фертильності визначався як кількість плодів на 25 день над кількістю овуляторних фолікулів. Жодної статистично вірогідної різниці не було виявлено між суками, у яких спостерігається швидкий або повільний ріст прогестерону після овуляції.

Таблиця 3.3

Варіації зовнішнього вигляду слизової оболонки піхви під час статевого циклу самки собаки

Стадія статевого циклу	Гормони	Зовнішній вигляд слизової оболонки піхви
Проеструс	Підвищення концентрації естрогенів до високих значень	Густа, набрякла, від рожевого до блідо-кремового кольору в кінці
Еструс	Високий рівень естрогенів	Серогогеморагічні виділення з шийки матки
	Стрибок подібне підвищення ЛГ, початок зниження естрогенів продовження зниження естрогенів	Менший набряк, грубі складки, блідість через 2-3 дні після сплеску ЛГ. Дуже кутасті складки (слизова оболонка горбиста), бліда
Початок метеструсу	Низький рівень естрогену	Червоні та бліді ділянки, регресія складок
Анеструс	Естрогени діагностовані на найнижчих концентраціях	Гладка, тонка, крихка, червона

У більшості випадків кожен фолікул вивільняє один ооцит. У сук деякі фолікули можуть містити кілька ооцитів. Близько 4% фолікулів містять від 2 до 5 ооцитів, з яких лише один буде якісним і здатним до запліднення. Таким чином, кількість яйцеклітин, здатних до запліднення, в більшості випадків відповідає кількості овульованих фолікулів.

Таблиця 3.4.

Середнє значення кількості жовтих тіл, плід на 25 день і відсоток фертильності відповідно до швидкості зростання прогестерону між днем овуляції та 4-м днем. (n=7)

Швидкість підвищення прогестерону	Кількість жовтих тіл	Кількість плодів на 25 день за ультразвуковим дослідженням	Відсоток народжуваності
Відсоток фертильності сук із швидким зростанням прогестерону (n=4)	9, 52±1,6	5, 76±2, 98	63,33±23,09
Відсоток фертильності сук з повільним зростанням прогестерону (n=3)	8,31±2,06	4,20±3,60	42, 95±7,41

Кількість фолікулів залежить від розміру собаки. Встановлено значно більшу кількість овуляторних фолікулів у собак більших порід. У середньому суки малих порід (<10 кг) мають 5,5 овуляторних фолікулів, суки середніх порід 7,8, а суки великих порід 10,1 (>20 кг).

3.1.4. Поширеність неплідності у собак.

Протягом останніх років неплідність собак набуває все більшого поширення і завдає як матеріальних збитків при розведенні популярних порід собак, так і моральної шкоди власникам. Слід зауважити, що за нашими дослідженнями неплідність у собак є результатом патологічних змін як в організмі сук, так і кобелів (табл. 3.5).

Так, а даними журналів реєстрації хворих тварин встановлено коливання неплідності сук від 7,37% у 2022 році до 8,38% у 2024 році. При цьому слід вказати на те, що коливання показника неплідності у сук за всі 4 роки дослідження були статистично не вірогідні, тобто практично не відрізнялися.

Таблиця 3.5.

Поширення неплідності у собак протягом 4 років.

Стать	Досліджено всього (n)	2021		2022		2023		2024	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Кобелі	374	9	2,41	10	2,67	11	2,94	9	2,41
Суки	441	49	8,21	44	7,37	48	8,04	50	8,38

Також встановлено поширення неплідності кобелів, яка коливалася від 2,41% у 2021 та 2024 роках до 2,94% у 2023 році. Значно нижчі показники неплідності у кобелів, на нашу думку пов'язане із тим, що у сук неплідність представлена у більшій мірі симптоматичною її формою, яка зумовлена попередніми патологія органів статеві системи сук під час вагітності, родів та післяродового періоду.

Наступним етапом дослідження поширеності неплідності у сук було виявлення неплідності у розрізі порід (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Поширеність неплідності сук залежно від породи

Порода	Досліджено- всього (n)	2021		2022		2023		2024	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Фокстер'єр	119	10	8,40	9	7,56	10	8,40	10	8,40
Пудель	43	3	6,98	2	4,65	2	4,65	3	6,98
Пінчер	39	2	5,13	2	5,13	1	2,56	2	5,13
Доберман	38	2	5,26	1°	2,63	2	5,26	2	5,26
Бігль	30	1	4,67	з	3,33	2	5,33	2	5,33
Такса	29	1	4,08	1	3,40	1	4,08	1	4,76
Боксер	24	1	3,33	1	3,33	1	4,17	1	5,00
Басет	75	2	2,67	2	2,67	2	2,67	2	2,67
Лабрадор	23	1	2,61	1	2,61	0	0	0	0
Ротвейлер	19	0	0	0	0	1	2,06	1	3,09

Встановлено найбільшу кількість випадків неплідності у сук породи фокстер'єр – 8,40% у 2021, 2023 та 2024 роках, 7,56% у 2022 році, пудель – 6,98% у 2021 та 2024 роках та 4,65% у 2022 та 2023 роках, пінчер – 5,13% у 2021, 2022 та 2024 роках, доберман – 5,26% у 2021, 2023 та 2024 роках із усіх досліджених тварин відповідних порід. Вірогідно нижчими був показник неплідності у сук наступних порід: ротвейлер та лабрадор – 2,61% ($p<0,001$), басет – 2,67% ($p<0,001$) та боксер – 3,33% ($p<0,05$).

Встановлено патології зовнішніх статевих органів у сук, як причину симптоматичної неплідності (табл. 3.7).

Таблиця 3.7.

Поширеність патологій зовнішніх статевих органів сук (n=218)

Патологія	%	n	Вік
Вагініт	16,06	35	1,87±1,59
Проляпс вагіни	5,50	12	6,22±0,57
Вагінальна гіперплазія	1,83	4	5,22±1,37

Аналізуючи результати, представлені в таблиці 3.7., можна стверджувати, що найбільша частина патологій зовнішніх статевих органів представлена патологією запального характеру – вагінітом (16,6%), що більше, ніж проляпс вагіни у 2,92 рази ($p<0,001$) та у 8,78 рази ($p<0,001$), ніж діагностовано гіперпластичні процеси у переддвір'ї піхви.

Результати вивчення поширення патології матки у сук за 2022 –2024 роки представлено у таблиці 3.8.

Аналізуючи отримані дані, важливо вказати на той факт, що найбільша частина патологій внутрішніх органів статевої системи у сук, що зумовлюють неплідність є хронічний метрит, що склав 37,21% від загальної кількості неплідних самок. При цьому хронічний запальний процес матки вражав самок у віці найбільш ймовірної репродуктивної активності самок (4,67±1,97 роки). Це, на нашу думку, зумовлено патологіями родів та післяродового періоду запального характеру, що перейшли у хронічну форму перебігу.

Таблиця 3.8.

Поширеність патологій матки сук (n= 1024)

Патологія	%	n	Вік
Хронічний метрит	37,21	381	4,67±1,97
Піометра	25,59	262	5,41 ± 1,13
Кісти яєчника	13,38	137	3,69±2,38
Післяродовий метрит	10,94	112	3,67±2,27
Несправжня вагітність (псевдоцієз)	8,11	83	1,87±1,59
Міксометра	3,13	32	4,29±1,22
Гіперплазія ендометрію	1,17	12	6,22±0,57
Геморагії	0,49	5	5,22±1,41

Як підтвердження цього маємо діагностику неплідності самок за післяродового метриту – 112 випадків (10,94%) та піометри – 262 випадки (25,59%).

Також менш поширеними, проте суттєвими причинами неплідності сук встановлено патології незапального характеру, а саме кісти яєчника – 13,38% (137 випадків), псевдоцієз 8,11% (83 випадки), міксометра – 3,13% (32 випадки).

Поширеність патології вагітності, родів та післяродового періоду представлено у таблиці 3.9.

З таблиці видно, що тенденції до збільшення з віком із патології родів не спостерігається. Найчастіше зустрічаються такі патології родів як слабкі перейми і потуги – 138 випадків за 3 роки, сильні перейми і потуги – 35 випадків, неправильні взаєморозміщення плоду 42 випадки, але найбільш поширеними патологіями були вузькість родових шляхів та великопліддя, що потребувало проведення кесаревого розтину – 177 випадків за 3 роки.

Таблиця 3.9.

Поширеність патології транзитного періоду серед сук (n=783)

Патологія	%	n	Вік
Дистоція	67,43	382	4,14 ± 2,35
в тому числі:			
слабкі перейми і потуги	36,13	138	5,01±0,9
сильні перейми і потуги	9,16	35	4,99±0,85
неправильні взаєморозміщення плоду	10,99	42	5,34±0,86
вузькість родових шляхів	26,96	103	2,10±0,16
великопліддя	16,75	64	3,27±0,97
Аборти	16,06	126	1,87±1,59
Мацерація плодів	5,50	43	6,22±0,57
Муміфікація плодів	1,83	14	5,22±1,37

Також діагностовано 126 випадки (16,06%) абортів у сук. При цьому аборти встановлено у молодих (переважно перша щенність – 1,87±1,59 років). На нашу думку, така ситуація пов'язана тим, що сук після абортів рідко використовують у подальшому відтворенні.

Крім того невеликий відсоток склали мацерація плодів (5,5%) та муміфікація плодів (1,83%).

До безпліддя може призвести багато різних патологій, включаючи гормональні розлади, інфекційні захворювання, вроджені або набуті дефекти статевих шляхів. У суки все стає складніше, коли ми усвідомлюємо, що явне безпліддя може бути спричинене дуже різними ситуаціями, які важко відрізнити, такими як відсутність запліднення (відсутність з'єднання між яйцеклітинами та спермою) та рання смерть ембріона.

Ультразвукове дослідження яєчників особливо показано безплідним сукам, оскільки воно є найточнішим способом визначення точної дати овуляції (див. УЗД яєчників нижче). Цей метод також допомагає кількісно

визначити кількість фолікулів, що ростуть, а також фолікулів, у яких відбувається овуляція, і, таким чином, він допомагає оцінити потенціал запліднення суки [1].

Кісти яєчників. Важливо якомога швидше діагностувати та видалити ці гормонально активні кісти або пухлини принаймні з двох причин. Спочатку їх необхідно вилікувати і спробувати відновити фертильність. По-друге, секреція великої кількості естрогенів може діяти на матку як потенційний фактор розвитку кістозної гіперплазії ендометрію – комплексу піометри [2].

Фолікулярні кісти можуть бути одиничними або множинними; якщо в одному яєчнику є кілька кіст, кісти не сполучаються. Кіста яєчника у суки може бути тільки в одному або обох яєчниках.

Визначення рівня естрадіолу в період перед тічкою може бути корисним для практикуючих лікарів, які не проводять УЗД. Характер секреції естрогену часто змінюється.

І все ж, коли це можливо, набагато цінніше зробити УЗД яєчників. Фолікулярні кісти виглядають як вогнищеві гіпоехогенні або анехогенні структури. Багато авторів вважають, що анехогенні структури більше 1 см вважаються кістозними.

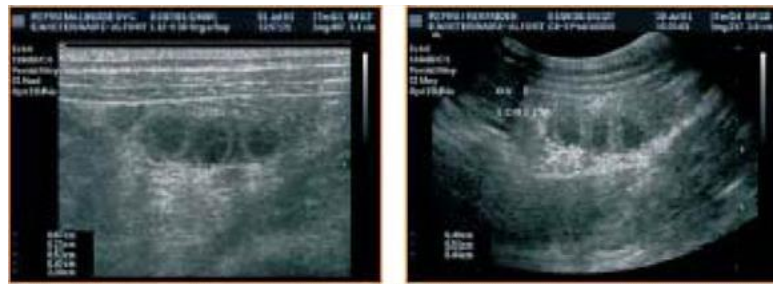


Рис. 3.16 Фолікулярні кісти яєчників у сук.

Ановуляторні цикли у сук нечасті. У таких ановуляторних циклах рівень прогестерону в сироватці крові ніколи не підвищується вище 3,5-6 нг/мл. Це пояснює, чому наступна спека часто настає раніше, ніж зазвичай [3].

Суки також можуть страждати від недостатньої секреції прогестерону під час вагітності, що робить вагітність неможливою. Добре відомо, що деякі породи виражають гіполютеоїдизм, такі як ротвейлери та німецькі вівчарки.

3.2. ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ШОМЕТРИ У СУК

Ультразвукові дослідження. Ультразвукове дослідження матки в В-режимі виявило розширення рогів матки, наявність анехогенного матеріалу з вкрапленими гіперехогенними плямами, нерівномірне потовщення, іноді помітне, з наявністю поліпоподібних розростань ендометрію, що виступає в просвіт матки. Анехогенні кісти різного об'єму (діаметром від 0,2 до 0,45 см) розташовувалися в товщі слизової оболонки (рис. 2, зліва). Яєчники мали гіпоехогенні ділянки (жовті тіла) в обох яєчниках у всіх сук, і жодних патологічних змін не зареєстровано. Оцінка за допомогою кольорового доплерівського дослідження дозволила виділити судинні зміни переважно на рівні ендометрію (рис.3.12).

Доплерівське дослідження при виявленні сигналів показало від легкої до помірної васкуляризацію ендометрію. Зміни кровотоку не були помітні на всіх зображеннях, отриманих у одного суб'єкта.

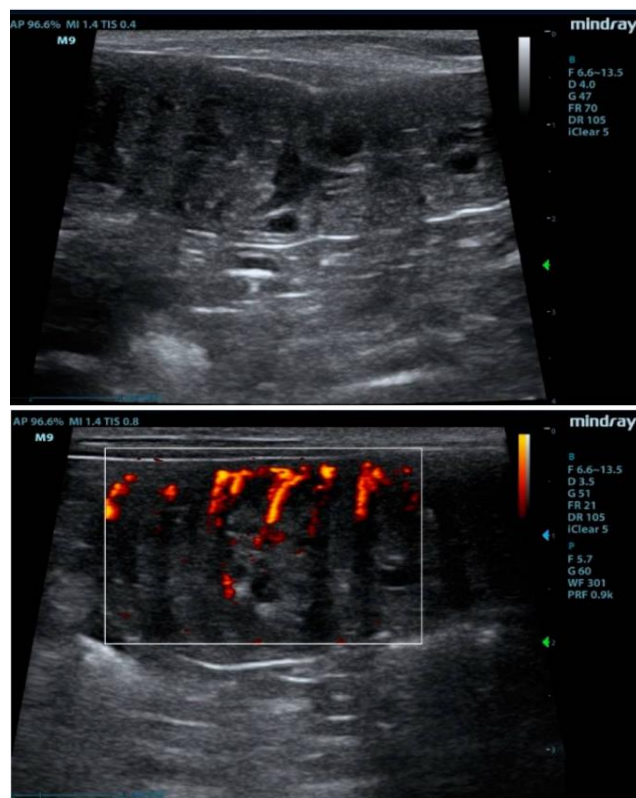


Рис. 3.12. В-режим і кольорова доплерографія матки.

Встановлено наявність кіст і проліферація ендометрію та зміни судин від серозної оболонки до їх просвіту.

Дослідження ТВКП виявили поширене гомогенне посилення гіперпластичного ендометрію, що швидко розвивається, через 6–8 С після введення контрастної речовини (вмивання); вимивання показало повільне зменшення посилення, з збереженням ехосигналів до 2 хв. Посилення було особливо інтенсивним у гіперпластичному ендометрії, з відсутністю сигналу лише в кістозному утворенні, але ознаками посилення в дуже тонких периферичних судинах або некротичних ділянках; у тонкому м'язовому шарі були помітні лише невеликі перпендикулярні судини (рис. 3.13).

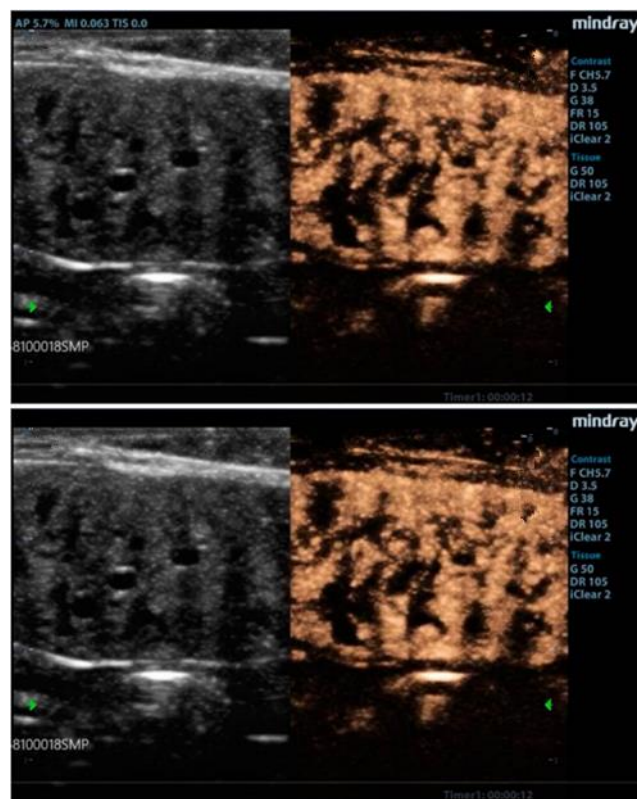


Рис. 3.13. Контрастні зображення матки.

У таблиці 3.10 наведено результати для кількісних параметрів ТВКП, зареєстрованих під час дослідження.

На всі параметри кількісного аналізу області (Д) істотно не вплинули.

Через 10–12 с гіперпластичний шар ендометрію (фото зліва) характеризується різким посиленням із звивистим малюнком через наявність кіст та внутрішньопросвітнього матеріалу. (фото справа) Коли просвіт матки

заповнений матеріалом, дуже великі кісти оточені васкуляризованою тканиною.

Таблиця 3.10.

Результати параметрів кількісного ультразвукового дослідження з контрастним підсиленням (ТВКП) у зв'язку з областями (Д). (n=15)

Зони дослідження	Д1	Д2	Д3	p <
Відповідність	0,91±0,07	0,93±0,06	0,94±0,04	0,5
Базова інтенсивність	18.73±0,45	18.74±0,45	18.62±0,45	0,1
Час до піку	6.89±0,33	6.38±0,33	6.56±0,33	0,1
Пікова інтенсивність	25.63±0,54	25.41±0,54	25.27±0,54	0,1
Висхідний нахил	0,47±0,06	0,41±0,06	0,45±0,06	0,1
Середній час	46.61±0,55	45,19±0,55	46,48±0,55	0,5

Д – область дослідження

Макроскопічне дослідження. При макроскопічному дослідженні матки збільшені в об'ємі, асиметрія рогів матки. При розкритті органів можна було виділити гіперпластичну форму ендометрію, а також наявність кіст ендометрію.

Гістологічне дослідження. Підтверджено відсутність патологій яєчників. Патогістологічне дослідження виявило випадки гіперплазії ендометрію з наявністю численних кіст різного розміру та форми, що містять гнійний ексудат, а також наявністю помірного набряку, судинного застою та вогнищевих крововиливів. Спостерігалось збільшення товщини ендометрію, кількості ендометріальних залоз, деякі з них із виразкою та проліферацією фіброblastів з вираженим некрозом; крім того, різні запальні клітини (лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли та плазматичні клітини) інфільтрують структуру ендометрію та міометрія (рис. 3.14).

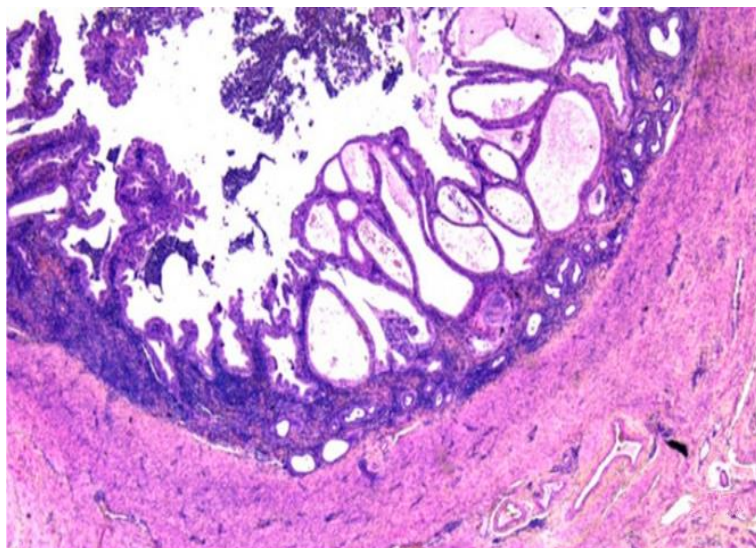


Рис. 3.14. Гіперплазія ендометрію.

Ці ураження були сумісні з групами III і IV і тяжкою ХЕГ і гіперпластичною піометрою. Імуногістохімічне фарбування CD 34 показало високу позитивність щодо ендотелію судин, що підтверджує наявність ангиогенезу (рис. 3.15).

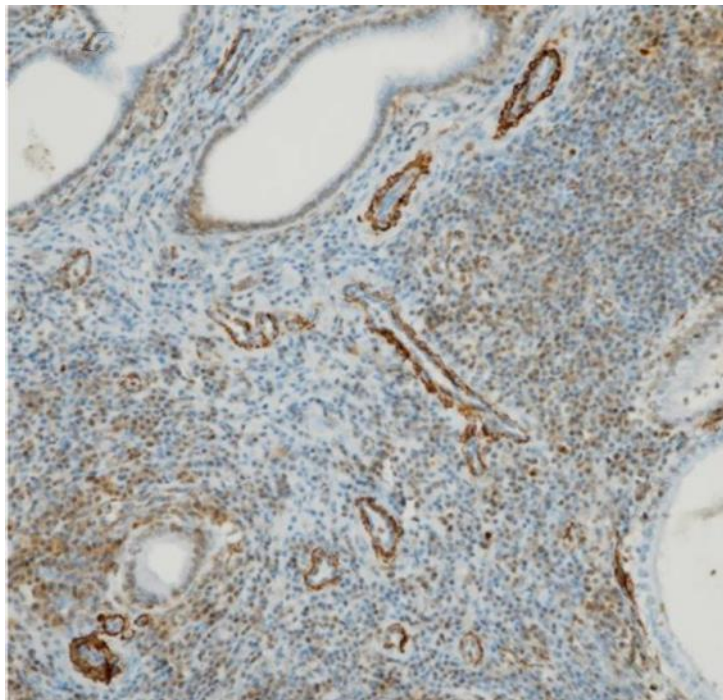


Рис. 3.15. Матка. Сильна позитивна реакція CD-34 в ендотелії судин. (10×).

Матка: комплекс гіперплазія ендометрію при клінічних ознаках піометри. Свідки наявності численних кіст, що містять гнійний матеріал,

застій судин і вогнищевий крововилив. Збільшення товщини ендометрію та кількості ендометріальних залоз, деякі з них виразкові та некротичні.

Аналіз лейкограм виявив статистично вірогідні відмінності крові здорових та хворих сук (табл. 3.11). Так, кількість сегментоядерних нейтрофілів у крові здорових сук переважала на 22,28% ($p<0,05$) у порівнянні із хворими тваринами. Вміст паличкоядерних нейтрофілів у крові хворих собак був нижчим на 19,57% ($p<0,05$) по відношенню до крові здорових тварин. Проте, прогнозовано кількість юних нейтрофілів у крові хворих сук була вищою 163,25% або у 1,63 рази ($p<0,001$).

Також встановлено збільшення кількості лімфоцитів на 35,38% ($p<0,001$) та моноцитів на 20,85% ($p<0,001$) у крові сук, що мали запальні процеси у піхві.

Проте, кількість еозинофілів та базофілів мали тенденцію до збільшення їх кількості у крові сук із вагінітом, але були статистично невірогідними.

Таблиця 3.11.

Результати лейкограми здорових і хворих сук.

Види лейкоцитів	Здорові (n=8)	Хворі (n=8)	p<
Сегментоядерні нейтрофіли	53,22±2,47	41,36±3,65	0,05
Паличкоядерні нейтрофіли	2,76±0,13	2,22±0,19	0,05
Юні нейтрофіли	3,81±0,94	6,22±0,67	0,001
Лімфоцити	2,1±0,11	3,25±0,24	0,001
Моноцити	7,1±0,16	8,97±0,15	0,001
Еозинофіли	0,85±0,1	1,2±0,16	нв
Базофіли	—	0,25±0,1	нв

Аналіз еритрограми показав достовірно більший відсоток краплеподібних еритроцитів і шистоцитів у хворих сук порівняно зі здоровими тваринами. Акантоцитів або сфероцитів не спостерігалось в жодної з тварин (табл. 3.12).

Таблиця 3.12.

Результати еритрограми здорових і хворих сук.

Види лейкоцитів	Здорові (n=8)	Хворі (n=8)	p<
Нормальні еритроцити	98,23±7,33	76,29±5,38	0,05
Ехіноцити	1,71±0,11	5,67±0,16	0,001
Еліптоцити	0,29±0,01	0,72±0,02	0,001
Краплеподібні	0,51±0,01	1,67±0,02	0,001
Шистоцити	—	0,29±0,01	0,001

Так, кількість нормальних еритроцитів у крові хворих сук була нижчою на 22,34% ($p<0,05$), ніж у здорових собак. Однак встановлено вірогідне збільшення кількості патологічних форма еритроцитів: ехіноцитів у 3,32 рази ($p<0,001$), еліптоцитів – 2,48 рази ($p<0,001$), краплеподібних форм – у 3,27 рази ($p<0,001$). Крім того у крові хворих сук з'явилися шистоподібні форми еритроцитів, які не виявлено у крові здорових собак.

Потенційна ефективність технології візуалізації з контрастним підсиленням для якісної та кількісної характеристики маткового кровотоку при піометрі. Метод як неінвазивний і точний для візуалізації та кількісної оцінки змін перфузії ендометрію у відповідь на патологічні зміни. Методика пропонує значні переваги з точки зору морфологічної та функціональної оцінки матки разом із безпекою пацієнта. Клінічне застосування технології візуалізації з контрастним підсиленням сприяє вивченню патологічних змін матки та дати більш точні показання щодо вибору терапії (фармакологічної чи хірургічної).

Матеріали опубліковано: Чекан, Олександр & Білокуров, Артем. (2025). Ефективність методів діагностики гіперплазії ендометрія та піометри у сук. Bulletin of Sumy National Agrarian University. The series: Veterinary Medicine. 108-115. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2024.4.16>

3.3. ДІАГНОСТИКА НЕПЛІДНОСТІ СОБАК ЗА БІОХІМІЧНИМИ ТА ГІСТОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

При клінічній оцінці собак враховували середній вік та породу собак (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Породи здорових собак і хворих на неплідність

Породи	Здорові собаки	Хворі собаки
Спаніель	5	7
Пудель	2	1
Коллі	1	2
Померанський шпіц	1	3
Безпорідні	6	2

Середній вік собак у дослідній і контрольній групах становив $8,35 \pm 1,27$ і $8,43 \pm 1,36$ років, відповідно, і собаки були середнього розміру, відповідно до породи.

Ми провели аналізи крові хворих собак (дослідна група) і здорових собак (контрольна група). Як і очікувалося, підрахунок клітин крові виявив значно підвищену кількість лейкоцитів і нейтрофілів у хворих собак, порівняно зі здоровими собаками (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Морфологічний аналіз крові сук

Групи тварин	Лейкоцити, Г/л	Еритроцити, Т/л	Гемоглобін, г/л	Гематокрит, %
Дослідна	$46,3 \pm 21,3^{**}$	$5,68 \pm 0,53^*$	$132,2 \pm 10,8^*$	$37,35 \pm 1,35$
Контрольна	$13,2 \pm 2,1$	$6,31 \pm 0,39$	$148,3 \pm 12,2$	$40,56 \pm 1,64$
Референтні значення.	6–18	5,1–8,5	115–180	37,0–55,0

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, порівняно до контролю.

Встановлено, що у крові неплідних самок вірогідно вища кількість лейкоцитів ($p<0,001$) і перевищувала аналогічний показник у здорових тварин у 3,3 рази. Показник кількості еритроцитів у крові здорових сук перевищував у 1,1 рази ($p<0,05$), гемоглобіну – у 1,12 рази ($p<0,05$), гематокриту – у 1,08 рази.

Інформативним є диференціація лейкоцитів, які підвищувалися у крові неплідних сук (табл. 3.15).

Кількість нейтрофілів у крові тварин дослідної групи вірогідно ($p<0,001$) була вищою у 1,37 рази, лімфоцитів – у 2,66 рази ($p<0,001$). При цьому вміст еозинофілів, моноцитів та базофілів у зразках крові тварин як дослідних, так і контрольних груп вірогідно не відрізнявся. Це, на нашу думку, вказує на хронічний запальний процес в органах статеві системи.

Таблиця 3.15

Диференціальна кількість лейкоцитів у сук із неплідністю

Групи тварин	Нейтрофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Еозинофіли, %	Базофіли, %
Дослідна	85,3±3,2*	7,24±1,7*	2,6±0,8	1,1±0,4	0,11±0,054
Контрольна	62,1±10,4	19,3±3,1	4,3±1,2	1,3±1,31	0,12±0,01
Референтні значення	60–80	12–35	0–9	0–10	0–2

Примітка: * $p<0,01$, порівняно до контролю.

Тому наступним етапом досліджень було дослідження біохімічних показників крові обох дослідних груп з метою інтерпретації отриманих даних (табл. 3.16).

Аналізуючи біохімічні показники сироватки крові дослідних тварин, можна стверджувати, що в більшій мірі вони є характерними для деструктивних процесів. На це вказує вірогідне ($p<0,05$) підвищення вмісту сечовини, фосфору, кальцію у сироватці крові тварин дослідної групи. При

цьому слід зауважити, це рівень цих показників не виходив за межі референтних значень.

Проте, збільшення вмісту лужної фосфатази у 1,26 раза ($p < 0,001$), аламініотрансферази – у 1,56 раза ($p < 0,001$) вказує на деструктивні процеси, що притаманні токсичним процесам в організмі неплідних сук.

Поряд з цим, підвищення загального білка у 1,27 раза ($p < 0,05$), альбумінів – в 1,27 раза ($p < 0,05$) та С-реактивного білка вказує на наявність запального процесу.

Таблиця 3.16

Параметри біохімічного профілю сироваток сук із неплідністю

Показники	Контрольна група	Дослідна група	Референтні значення
Сечовина, ммоль/л	4,5±1,25	5,2±1,6*	2,5–7,0
Креатинін, мкмоль/л	103,1±23,5	102,0±13,2	40–130
Натрій, ммоль/л	152,6±3,3	146,3±1,1	140–155
Фосфор, ммоль/л	3,9±0,21	5,0±0,61*	3,6–5,8
Хлор, ммоль/л	118,3±2,3	112,1±1,3	100–120
Кальцій, ммоль/л	2,09±0,1	2,51±0,1*	2,0–3,0
Лужна фосфатаза, МО/л	127,±3,7	102,3±2,19**	25–117
АЛТ, МО/л	22,4±4,22	40,5±2,91	нижче 130
Загальний протеїн, г/л	53,1±2,3	67,3±2,2*	55–77
Альбуміни, г/л	19,9±1,4	25,3±4,2*	25–40
С-реактивний білок	—	++*	—

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, порівняно до контролю.

УЗД та гістопатологія. Під час проведення ультразвукового дослідження матки встановлено наявність гіпертрофованого ендометрію та заповненого рідиною тіла матки у хворих собак з неплідністю (рис. 1 А), тоді як у здорових собак ці зміни не спостерігалися (рис. 1 Б).

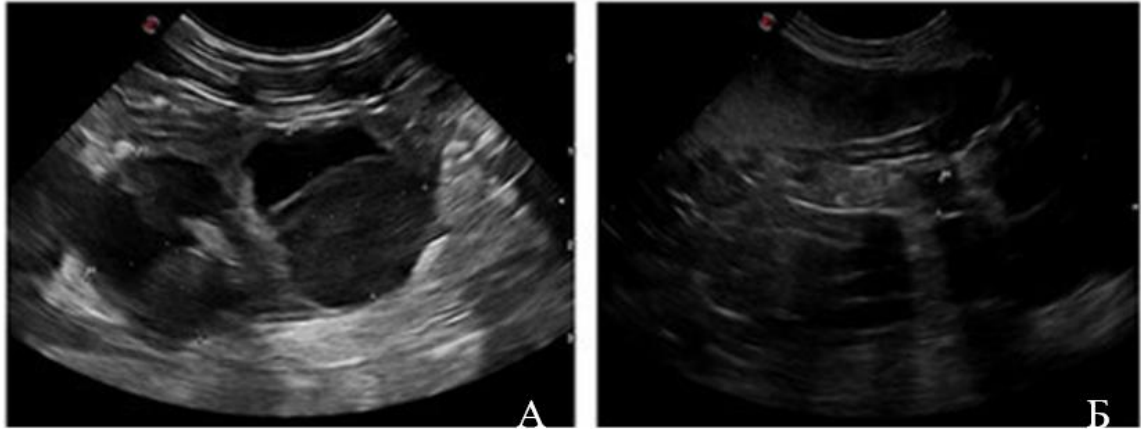


Рис. 3.17. Ультразвукове дослідження: гіпертрофований ендометрій (А); ендометрій у здорових собак (Б)

Проведено УЗД черевної порожнини з метою діагностики патологій органів розмноження та виключення супутньої патології. У лівій середній і каудальній частині живота були дві тонкостінні трубчасті структури, вміст яких створював гіперехогенну поверхню, пов'язану з реверберацією, що вказувало на вміст газу. Одна з цих структур мала типовий вигляд кишкової стінки з чергуванням гіпо- та гіперехогенних шарів, а в деяких частинах межа з вмістом створювала брудну акустичну тінь. Вважалося, що ця структура представляє низхідну ободову кишку.

Друга структура мала подібну товщину, але однорідну гіпоехогенну стінку, без видимих шарів. Поверхня між стінкою та вмістом просвіту була нерівною, а в деяких частинах усередині стінки було видно гіперехогенні крапки, що створювало слабкий артефакт «хвоста комети», який, ймовірно, був газом у стінці, що відповідає емфіземі стінки або виразці. Крім газу, в просвіті другої структури була ехогенна рідина, яка була помітна під час руху газу. При відстеженні другої структури вона йшла по шляху товстої кишки, але була медіально від низхідної та висхідної ободової кишки та

каудально від поперечної ободової кишки. Використовуючи декілька змін позиції собаки з метою зміни розташування внутрішньопросвітнього газу та будь-якого накладання інших органів, можна було побачити структуру, яка досягає правого яєчника, тоді як каудально вона була з'єднана з тілом матки, підтверджуючи, що це був правий ріг матки. Максимальний діаметр цього правого рогу матки становив $3,3 \pm 0,22$ см. Лівий ріг матки був $0,9 \pm 0,1$ см в діаметрі, з невеликою кількістю внутрішньопросвітньої рідини та газу. Правий медіальний клубовий лімфатичний вузол був помірно гіпоехогенним і округлим, порівняно з лівим, товщиною 2 см, що трактується як реактивна лімфаденопатія. Ні вільної рідини, ні вільного газу в черевній порожнині не виявлено. Решта органів черевної порожнини в нормі.

Формологічні характеристики матки у сук показані на рисунку 2.



Рис. 3.18. Формологічні характеристики матки у сук: збільшення тіла матки, заповнене рідиною (А); матка у здорових собак (Б)

Правий ріг у собак з неплідністю мав діаметр від 3,0 до 3,5 см і був тонкостінним, розтягнутим і коливався через газоподібний і рідкий вміст. Лівий ріг мав діаметр від 0,7 до 1 см і містив переважно рідину. При розрізі стінки матки в просвіт виявлені газ і гнійний ексудат.

Патогістологічне дослідження показало виражену гіперплазію ендометріальної залози (А) та запальні клітини (лімфоцити, плазматичні клітини) ендометріальна інфільтрація (Б) у групі хворих (рис. 3).

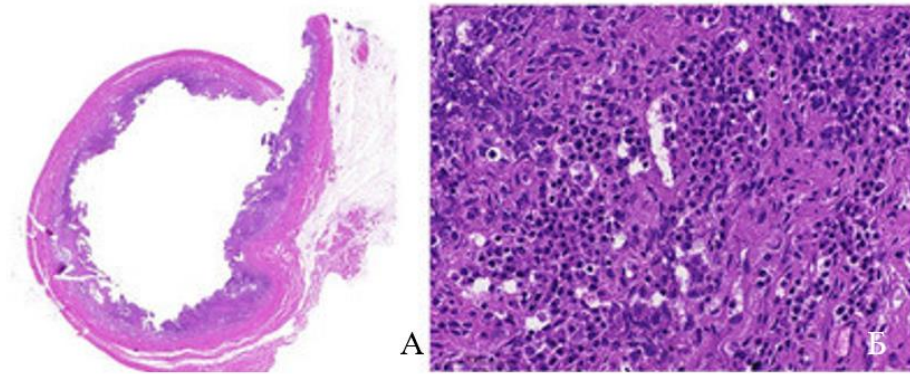


Рис. 3.19. Патогістологічна характеристика ендометрію матки у сук: гіперплазія ендометріальної залози (А) ендометріальна інфільтрація лімфоцитами (Б).

Попереднє макроскопічне дослідження поверхні слизової оболонки матки в цій групі вказувало на можливість виникнення патологічних змін в ендометрії. Ендометрій вздовж рогів матки гіперемований і набряклий, що дало підстави підозрювати ендометрит на запущеній стадії. Однак, при гістопатологічному дослідженні не виявлено змін, які б вказували на триваючий запальний процес. Встановлено від помірного (56,7 % випадків на групу) до високого (23,3 %) ступеня набряку під епітелієм просвіту ендометрія, що відбувається рівномірно в межах досліджуваного відділу рогу. Крім того, спостерігався гострий, переважно мультифокальний ендометріальний крововилив від легкого до середнього ступеня тяжкості.

Відповідно, ці зміни можна було безпосередньо спостерігати в тілах матки неплідних собак. Ці результати також були підтверджені гістопатологічно, що характеризувалося інфільтрацією ендометрія лімфоцитами і плазматичними клітинами і серйозною гіперплазією ендометріальних залоз у хворій групі, порівняно зі здоровими собаками.

Визначено широкий спектр метаболітів ендометрію здорових собак і хворих собак з неплідністю. Виявлено підвищення кількості лейкоцитів на та зниження еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту неплідних тварин. У

лейкоцитарній формулі становлено незначне підвищення нейтрофілів та лімфоцитів, порівняно з аналогічними показниками крові здорових самок.

Встановлено збільшення вмісту сечовини, фосфору, кальцію у сироватці крові неплідних сук. У хворих самок встановлено збільшення діаметру рогів матки за відсутності ексудату. Встановлено гіперплазію маткових залоз та ендометріальну інфільтрацію лімфоцитами і плазматичними клітинами.

Матеріали розділу опубліковано: Chekan, O. N., & Bilokurov, A. G. (2025). DIAGNOSIS OF INFERTILITY IN DOGS BY BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL INDICATORS. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 26(1), 246-255. <https://doi.org/10.36359/scivp.2025-26-1.28>

3.4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ СУК ЗА НЕПЛІДНОСТІ

3.4.1. 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. 3.17)

Аналізуючи дані таблиці 3.17 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 рази. Рівень креатиніну у сироватці крові хворих сук вірогідно вищий, ніж у здорових у 1,89 рази. 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.

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 рази, кальцію – у 1,94 рази 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%, креатеніну на 40,46% ($p<0,001$), лужної фосфатази – на 15,90% ($p<0,05$), аламініотрансферази – 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.

Таблиця 3.17

**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	—	++	+	+	—

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 також 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 показник сироватки крові сук 3-ї дослідної групи, де було проведено поєднане застосування Бусереліну ацетат 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.

3.4.2. 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. 3.20).

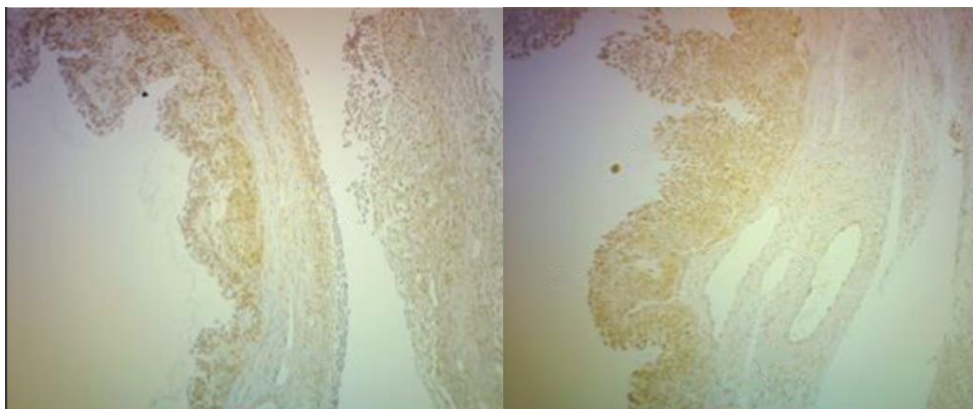


Рис. 3.20. Яєчники хворих собак до лікування.

Проліферативні порушення, виявлені в яєчниках. Проліферація епітелію строми 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. 3.21).

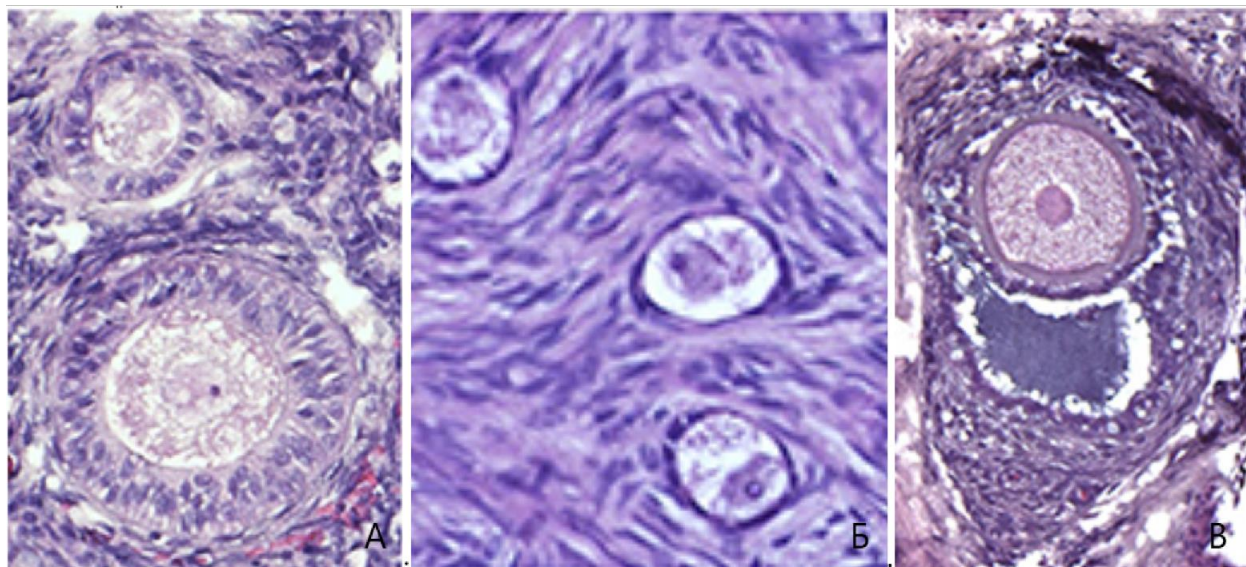


Рис. 3.21. Фолікули яєчника сук після лікування (А – 1-ї дослідної групи, Б – 2-ї, В – 3-ї)

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 строми виявила значущу ($p < 0,01$) різницю між тканинами яєчників сук дослідних груп. Однак не було різниці в цілісності строми 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 були 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.

3.4.3. Ефективність проведеного лікування.

Ефективність встановлювали за результатами прояву та повноцінності статевих циклів у сук після лікування (табл. 3.18.)

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 3-1 дослідній групі, де проводили одночасне застосування Бусереліну ацетату 0,1 мл на 1 кг маси тіла внутрішньом'язово та Гепатолік, 8мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2р/д 2 дні з кормом отримано найкращий результат.

Таблиця 3.18

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

Так, діагностовано щенність у 15 тварин (93,75%), що вірогідно вище за аналогічний показник у 1-й та 2-й дослідних групах.

У неплідних сук встановлено порушення електролітного балансу і зниженням вмісту кальцію, фосфору, ознаки хронічного запалення, на що вказувало підвищення вмісту сечовини, креатиніну, лужної фосфатази та АЛТ.

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, 8мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2р/д 2 дні з кормом встановлено відновлення водно-електролітного балансу та зниження запальної реакції.

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

Матеріали опубліковано: Chekan, O., & Bilokurov, A. (2024). Effectiveness of treatment of bitches for infertility. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 26(116), 316-324. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11646>

РОЗДІЛ 4.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Деякі автори повідомляють про значні коливання між передовуляторним піком ЛГ і часом овуляції. На їхню думку, більш ефективно визначати безпосередньо час овуляції, ніж пік ЛГ [116].

Концентрація прогестерону в сироватці крові використовується для оцінки часу овуляції у собак. Однією з переваг визначення вмісту прогестерону над тестуванням ЛГ є те, що ЛГ необхідно визначати щодоби. Поступове підвищення рівня прогестерону робить вимірювання кожні 2–3 дні достатніми для визначення часу овуляції та періоду запліднення [117].

Імуноферментний аналіз ELISA (імуноферментний аналіз) або EIA (імуноферментний аналіз) використовується для вимірювання прогестерону. Існує декілька методів ELISA, але для визначення прогестерону найкращим є конкурентний ELISA, загальний метод якого був описаний раніше. Він відрізняється від радіоімунного аналізу використанням ферменту для виявлення реакції, а не радіоізотопів. Існує різновид аналізу ELISA, FLISA (флуоресцентний імуносорбентний аналіз), у якому а для виявлення реакції використовується флуорохром. Аналіз ELISA може давати кількісні результати, такі як радіоімунологічний або напівкількісний і якісний. Вони можуть бути такими ж чутливими та точними, як радіоімунологічний аналіз без недоліків радіоізотопів [118].

Імунофлуоресцентний аналіз: mini Vidas®, приклад автоматизованої системи. Імунофлуоресцентний аналіз є варіантом аналізу ELISA. В ньому використовують флуорохром для кількісного визначення реакції.

Прогестерон вимірюється за допомогою калібрувальної кривої. Калібрування необхідно проводити кожні 14 днів. Результати наводяться в нг/мл від 0,25 до 80 нг/мл за 45 хвилин з 200 мікролітрів плазми [119].

УЗД яєчників є неінвазивним методом, який дозволяє оцінити час овуляції. Це дозволяє спостерігати ріст фолікулів і їх перетворення в жовте тіло.

Для ультразвукового дослідження яєчників суку розташовують в вентральному або дорсальному положенні. Дослідження триває приблизно 20 хвилин. Двовимірне УЗД яєчників зазвичай проводиться лінійними датчиками. Частота датчика має бути високою і не менше 7,5 МГц [120].

Деякі автори навіть використовують зонди зі значно вищою частотою 18 МГц [121]. Яєчники на УЗД видно в каудальному полюсі нирок. Важливо сканувати цю ділянку медіально та латерально у сагітальному розрізі, оскільки яєчники можуть бути розташовані каудо-медіально або латеро-медіально від каудального полюса нирки. Правий яєчник може бути складнішим для дослідження, через його близькість до кишечника. Цю складність можна подолати, зафіксувавши собаку в стоячому положенні [122]. Важче проводити дослідження яєчників у великих, із зайвою вагою самок [123].

Двовимірне ультразвукове дослідження яєчників є інструментом для моніторингу тічки та визначення часу овуляції. Це дозволяє контролювати ріст фолікулів і визначати момент овуляції. [124].

Вагінальна ендоскопія полягає в огляді поверхні слизової оболонки піхви за допомогою, як правило, жорсткого або гнучкого ендоскопа або прямого огляду за допомогою педіатричного проктоскопа на собаці [125].

Ця техніка є швидкою, і її можна виконувати на собаці без наркозу. Немає необхідності виконувати це щодня, оскільки еволюція зовнішнього вигляду слизової оболонки змінюється відповідно до стадії статевого циклу [126].

Імпрегнація естрогеном викликає морфологічні та поведінкові зміни. Естрогени також викликають вагінальний набряк і проліферацію вагінального епітелію. Під час цієї фази циклу прогестерон починає збільшуватися дуже поступово, через попередню лютеїнізацію фолікулів. Він

підвищується від 0,2–0,4 нг/мл до 0,6–0,8 нг/мл за 1–2 доби до різкого підвищення ЛГ до концентрації від 0,9 до 2,2 нг/мл.

Деякі автори вказують, що еструс триває від 5 до 15 днів (в середньому 9 днів). У сук тічка може бути короткою (від 1 до 2 днів), проте вона триває від 18 до 20 діб [127].

Естрадіол продовжує знижуватися до значень між 10 і 20 пг/мл. У той же час сироватковий прогестерон швидко підвищується вище 1–3 нг/мл під час піку ЛГ. Він продовжує швидко зростати протягом еструсу [128].

Дослідження підтверджує, що існує значна різниця в зростанні прогестерону після овуляції у самок. Більшість авторів зазначають про те, що значення прогестерону під час овуляції залишається постійним, що збігається з нашими дослідженнями під час УЗД. Таким чином, прогестерон є надійним методом визначення часу овуляції [129].

Наприкінці анеструсу збільшується пульсуюча активність GnRH, , що стимулює початок нової хвилі росту фолікулів в очікуванні наступної тічки [130].

Відбувається зниження фертильності, коли вміст прогестерону занадто низький. Важливість прогестерону в дозріванні та заплідненні ооцитів вже доведена [131]. При застосуванні аглепристону подовжується час дозрівання ооцитів, однак це не розкриває питання, яка концентрація або швидкість підвищення рівня прогестерону необхідні, щоб впливати на фертильність сук. Ця гіпотеза пояснювала б дослідження Холлінсхеда та Хенлона [132] які вказують на нижчу запліднюючу здатність замороженої сперми у самок собак, у яких діагностували повільне зростання прогестерону.

Кількість фолікулів і жовтих тіл була нижчою у більшості сук (9/10), ніж кількість плодів на 25 день. Таким чином, кількість фолікулів і жовтих тіл, які утворилися в яєчниках, не може передбачити кількість приплоду.

Деякі автори вказують на відсутність запліднення певних ооцитів і ранньої ембріональної смертності (резорбції) до 25 днів. Відсоток резорбції,

встановлений за допомогою ультразвуку, становить 10,6% у сук породи лабрадор ретрівер [133, 134].

Виявили різницю на 37% між кількістю фолікулів і жовтих тіл і кількістю плодів на 25 день у собак. Ембріональна резорбція, не пояснює всю цю різницю, але незапліднені ооцити дійсно існують. У деяких самок у дослідженні було менше приплоду, ніж кількість плодів, підрахованих на 25-й день. Це спостереження можна пояснити загибеллю деяких або всіх плодів [135].

Хоча поточні рекомендації та керівні принципи не чітко визначають показання до ТВКП в гінекологічній сфері в медицині людини, нещодавній огляд узагальнює поточні знання щодо застосування ТВКП для діагностики захворювань ендометрію у жінок. Можливі практичні застосування в цій галузі можуть стосуватися: (а) доказів судинної осі малих поліпів; (б) оцінка ступеня інтраміометріальної інвазії при раку ендометрію; (с) зміна схеми кровообігу при запальних ураженнях [136].

Застосування ультразвуку з контрастним посиленням у комплексі кістозної гіперплазії ендометрію при піометрі у сук [137] . Широке поширення контрастної речовини в гіперпластичній слизовій оболонці ендометрію дає точну якісну та кількісну інформацію про мікроваскуляризацію матки та свідчить про виражену васкуляризацію [138]. Попередні дослідження, зосереджені на доплерівських дослідженнях кровотоку в маткових артеріях, показали високу швидкість кровотоку з низьким опором (індекс низького опору) у сук із синдромом піометри порівняно зі здоровими суб'єктами в диестрії та сук з мукометрою [139].

Автори пов'язали ці гемодинамічні результати з неоваскуляризацією ендометрія та посиленням тканинної перфузії внаслідок запалення [140]. Неоваскуляризація ендометрія в групі піометри підтверджується вищим імунним фарбуванням VEGF-A та його рецепторів [141], а ангіогенез пов'язаний з одночасним підвищенням маткової експресії запального маркера ЦОГ-2 [142].

З іншого боку, в іншому звіті, у старших сук з гіперплазією ендометрія значення RI маткових артерій вищі за нормальні, насправді СЕН збільшується з віком; Автори припускають, що фіброз матки відповідає за обмеження вазодилататорної відповіді [143].

Інші автори провели якісну оцінку за допомогою суб'єктивної оцінки судинної системи ендометрія, яка мала вищу оцінку в групі піометри [144], але, незважаючи на те, що кольорове доплерівське ультразвукове дослідження було використано як допоміжний клінічний інструмент, не запропонованої жодної схеми оцінки [145].

Результати даного дослідження з контрастним підсиленням показали різке, швидке посилення проліферації ендометрію матки всіх сук, що корелювало з імунофарбуванням CD 34 у гістологічному дослідженні після гістеректомії [146]. Дослідження ТВКП точно підкреслює високу васкуляризацію тканини через місцеву ангіогенез, продемонстрований при імуногістохімічному дослідженні, відрізняється від оцінки ендометрію нормальних сук у дієструсі, висвітлюючи лише легке посилення плями, що свідчить про недостатню васкуляризацію [147].

Також повідомлялося про кількісне визначення параметрів кровотоку, і статистичний аналіз досліджуваних областей інтересу різних розмірів не показав значущих результатів [148].

На кількісні оцінки ТВКП можуть впливати параметри, пов'язані з пацієнтом, контрастною речовиною та технічні параметри, тому стандартизація методів дуже важлива для мінімізації принаймні технічної варіативності [149].

Основними обмеженнями цього дослідження є невелика кількість сук і критерій включення маток з високим ступенем піометри [150]. Для оцінки отриманих параметрів і встановлення референтних значень для більш точної кореляції між ультразвуковими зображеннями, отриманими за допомогою Метод ТВКП і гістопатологічні референтні рамки [176-179].

Встановлено суттєвий вплив вагітності на лейкограму у собак. Відомо, що фаза циклу тітки впливає на гематологічні показники [180]. Відомо [181] помітили, що місцеве асептичне помірне запалення, викликане Карагенаном не призвело до значної системної запальної відповіді у сук. Незважаючи на те, що наше дослідження включало септичне запалення на відміну від асептичного запалення, яке вивчали Bauer et al. [182], і самі автори наполегливо підкреслювали, що їх емпіричне дослідження включало лише п'ять собак, результати були порівнянні. Збільшення кількості токсичних нейтрофілів у коней із синдромом системної запальної відповіді (SIRS), яке спостерігали Lambert et al. [183] може бути результатом вивільнення смугоподібних клітин з кісткового мозку, що може відбуватися при гострих системних запальних процесах [184]. За даними інших дослідників [185], аналіз цитоплазматичної токсичності нейтрофілів може надати корисну клінічну інформацію та служити хорошим прогностичним предиктором у собак з різними патологічними станами. Встановлено, що лейкоцитоз зі зсувом вліво був більш вираженим у собак із закритим комплексом піометри шийки матки, ніж у собак із комплексом піометри відкритої шийки матки (з виділенням гною) [186].

Наше дослідження показало, що локалізоване запалення сприяло значному підвищенню відсотка слізних і шистоцитів на еритрограмі. Незважаючи на те, що багато авторів вказують на зміни основних гематологічних показників, таких як кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну та значення Ht при перебігу різних запальних захворювань у тварин [187, 188] досліджень щодо змін еритрограми дуже мало. Акантоцитоз часто спостерігається у кішок із захворюваннями печінки [189].

За нашими дослідженнями найчастіше зустрічаються такі патології родів як слабкі перейми і потуги – 38 випадків за 3 роки, сильні перейми і потуги – 35 випадків, неправильні взаєморозміщення плоду 42 випадки, але найбільш поширеними патологіями були вузькість родових шляхів та

великопліддя, що потребувало проведення кесаревого розтину – 77 випадків за 3 роки.

У сук породи „Англійський бультер’єр” було проведено найбільшу кількість кесаревих розтинів, що на нашу думку зумовлено особливістю форми голови плодів та вузькості тазу. Це підтверджують деякі автори [5,7,190]

В післяопераційний період захворіло на ендометрит у контрольній групі 3 тварин, що склало 60%, тоді як у дослідній групі на ендометрит захворіла 1 тварина, що склало 20%. Такі результати за літературними даними підтверджуються тим, що після проведення операції з використанням звичайного шовного матеріалу у собак часто виникає нагноєння, що у зумовило розвиток ендометриту [191].

Обернено пропорційним був показник заплідненості у перший статевий цикл. Так, у контрольній групі в перший статевий цикл запліднилось 2 тварини, що склало 20%, тоді як у дослідній відповідно 4 – 80%. Після лікування при ендометриті за даними більшості авторів, самки тривалий час не приходять в охоту, а коли приходять, то часто проявляють неповноцінний статевий цикл [24, 26,192].

Трубки та сосочки вистелені кубовидними або стовпчастими клітинами з ядрами від круглих до овальних, помітним ядерцем і помірною кількістю еозинофільної цитоплазми. Також було виявлено еозинофільний гіаліновий матеріал у трубчастих структурах [193].

У стромі яєчника поруч із новоутворенням виявлено кілька фолікулів на різних стадіях розвитку та одне жовте тіло. В яєчниках ознак тестикулярної тканини (насінної та/або інтерстиціальної) не виявлено. Правий яєчник гістологічно нормальний.

Гістологічні особливості трьох компонентів неопластичних уражень: гонадобластома, дисгермінома та компонент стромальної пухлини статевого канатика [193].

Неопластичне гніздо, що складається із зародкових клітин, змішаних із клітинами, подібними до Сертолі/гранулози (чорна стрілка), причому останні знаходяться переважно на периферії гнізда (корональний малюнок). (b) Зверніть увагу на клітини Сертолі/гранулози (чорна стрілка), що оточують маленькі круглі гіалінові тільця всередині гнізда (схема, подібна до Колла-Екснера) [153].

Клітини дисгерміноми, розташовані шнурами. (d) Зверніть увагу на псевдозалозистий малюнок дисгерміноми. (e) Проліферація дисгерміноми (D) і неопластичний компонент строми статевого канатика, що нагадує пухлину Сертолі (S), причому остання розташована в солідних каналцях. (f) Неопластичні статеві канати-стромальні клітини, розташовані папілярними структурами [154].

У матці виявлено гіперпластичний ендометрій з проліферацією та кістозним розширенням ендометріальних залоз, заповнених десквамованими епітеліальними клітинами та мізерними клітинами запалення.

На основі морфологічних та імуногістохімічних даних встановлено остаточний діагноз ГБ з дисгерміномою та проліферацією стромальної пухлини статевого канатика.

Гонадобластома, вперше описана у людей, є особливим типом змішаних пухлин зародкових клітин, статевого канатика і строми, які зазвичай виявляються у дітей і молодих людей з аномальним розвитком гонад. ГБ, як правило, є невеликим і солідним ураженням з двостороннім проявом принаймні в 50% випадків [157]. У собак є лише два зареєстровані випадки ГБ, обидва діагностовані в яєчках: один у диференційованому яєчку фенотипічного самця; а інший складається з двостороннього ГБ, діагностованого у собаки-самця зі змішаною дисгенезією гонад. У цьому випадку строма яєчника, що прилягала до новоутворення, мала фолікули на різних стадіях розвитку та жовте тіло, і не було виявлено доказів тканини яєчка. Крім того, у суки не було жодних клінічних ознак, що вказують на аномалію статевих гормонів (таких як аномальні геніталії, алопеція,

аноеструс або маскулінізація), і в анамнезі була одна успішна вагітність. У сукупності ці результати вказують на те, що сука мала, очевидно, нормальний статевий розвиток і диференціацію яєчників [158].

Загальні морфологічні та гістохімічні ознаки цього новоутворення нагадують ГБ людини (див. вище). Відмінні ознаки включають проліферацію стромальних елементів статевого канатика.

Наразі лише чистий тестикулярний ГБ був описаний у собак. Тим не менш, тестикулярний ГБ із супутньою семіноюю раніше був описаний у домашнього кролика. GB вважали пухлиною зародкових клітин *in situ*, яка зазвичай прогресує до інвазивної герміноми або іншого типу злоякісної пухлини зародкових клітин. Рідко повідомлялося про проліферацію стромальних компонентів статевого канатика у людей [19–21] і ніколи не було зареєстровано у тварин. У цьому випадку GB був пов'язаний з дисгерміноюю та ділянкою проліферованих стромальних елементів статевого канатика, схожих на клітинну пухлину Сертолі, що свідчить про те, що елементи статевого канатика GB також можуть прогресувати до незалежної пухлини стромального статевого канатика [159, 160].

Гістологічний підтип новоутворень яєчників є проблемою для патологів і зазвичай потребує додаткових досліджень, таких як імуногістохімія [161, 162].

Білок c-KIT (CD117) є рецептором фактора стовбурових клітин, відповідальним за правильну міграцію первинних зародкових клітин під час розвитку. Він присутній лише в незрілих зародкових клітинах і сильно виражений на ранніх стадіях розвитку зародкових клітин. c-KIT є найбільш корисним діагностичним маркером для дисгерміноми людини. Попередні дослідження продемонстрували експресію c-KIT у статевих клітинах GB людини та собак, але не в стромальних елементах статевого канатика. Останні часто є імунореактивними для α -інгібіну, тоді як зародкові клітини є негативними. Таким чином, α -інгібін, гонадний глікопептид, який пригнічує

фолікулостимулюючий гормон, є корисним маркером стромальних пухлин статевого канатика собак [163].

Віментин і цитокератин експресуються в багатьох пухлинах епітеліальних клітин яєчників, пухлинах зародкових клітин і стромальних пухлинах статевого канатика, хоча і з різним ступенем імунореактивності. На відміну від цього, ЕМА є постійно негативним у пухлинах яєчників із статевим канатиком, але позитивним у більшості пухлин епітеліальних клітин [164-166]. Тріада ЕМА-негативних, α -інгібін-позитивних і кальретинін-позитивних корисна для розрізнення стромальних пухлин статевого канатика людини від епітеліальних пухлин, таких як ендометріюїдні карциноми з моделями, подібними до статевого канатика. Крім того, у собак позитивний α -інгібін і негативна ЕМА є корисними інструментами для диференціальної діагностики стромальних пухлин статевого канатика яєчників [167].

У поточному випадку імуногістохімічна експресія с-KIT в статевих клітинах і α -інгібіну в стромальних клітинах статевого канатика підтверджує гістологічний діагноз ГБ і дисгерміноми. Позитивна експресія для α -інгібіну та негативний результат для ЕМА в області зі стромальними компонентами статевого канатика також підкреслює гістологічний діагноз стромальної пухлини статевого канатика [168].

ГБ переважно зустрічається у пацієнтів з дисгенезією гонад, що містить Y-хромосому. У нашому випадку сука показала нормальний каріотип 78, XX і відсутність Y-хромосоми в ПЛР-дослідженні, що свідчить про те, що цей ГБ може бути не пов'язаний з Y-хромосомою. Наскільки нам відомо, це перший звіт про цитогенетичні дослідження ветеринарних тварин із ГБ [169].

Попередні дослідження показали, що неонатальна терапія БЕ індукує безпліддя у самок щурів із супутнім і необоротним пригніченням експресії Кіспептину. У цьому дослідженні у самок, які одночасно отримували ЕВ і Р4, спостерігався циклічний набряк і виділення вульви, а також циклічне

підвищення рівня Р4 у сироватці крові, але спостерігалася повна відсутність поведінки при спаровуванні [170].

Залишається відкритим питання, чи протидіє спільне лікування Р4 ефекту ЕВ на нейрони Кіспептину та, можливо, іншим діям естрогену у цих собак. Незважаючи на те, що це дослідження не може дати переконливих відповідей, встановлена роль Р4 у протидії дії естрогену в матці та молочних залозах шляхом зниження експресії ШОЕ вказує на таку можливість [171]. Потенційно подібний вплив Р4 на експресію ШОЕ в неонатальному гіпоталамусі може перешкоджати дії естрогену на нейрони Kisspeptin передньовентрального перивентрикулярного ядра (AVPV), отже, зберігаючи механізм для регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі недоторканим або менш ураженим [172]. Було б варто дослідити, чи можна за допомогою селективного агоніста або модулятора рецептора естрогену досягти подібної ефективності в гіпоталамусі при мінімізації впливу на інші органи, що реагують на естроген.

Найцікавішим висновком цього дослідження є те, що в той час як собаки, яких лікували ЕВ+Р4, спостерігали циклічні виділення з вульви та стрибки прогестерону, вони не демонстрували шлюбної поведінки зі зрілими собаками-самцями з підтвердженою фертильністю. Крім того, це відкриття було підтверджено в незалежному дослідженні на щурах. У цьому дослідженні перед тестом на поведінку як контрольним, так і обробленим щурам видаляли яєчники та гормонально вводили [173]. Відсутність сексуальної поведінки у щурів, які отримували лікування, незважаючи на наявність еквівалентних циркулюючих стероїдів, ніж у контрольних щурів, вказує на те, що вплив на поведінку є, ймовірно, центральним. Дійсно, попередні дослідження показали, що неонатальний вплив екзогенних естрогенів змінює диференціацію ділянок мозку, які контролюють репродуктивну поведінку [174], і, отже, «перепрограмує» сексуальну поведінку жінки в дорослому віці [175]. Хоча ефект прогестерону не повністю вивчений, є докази того, що він також може відігравати роль у

статевому розвитку мозку. Слід зазначити, що протягом неонатального періоду рецептори прогестерону (PGR) експресуються в нейронах різних регіонів, включаючи медіальну преоптичну область (МРОА), з різними рівнями експресії у чоловіків і жінок [176]. Крім того, неонатальна обробка антагоністом PGR самок щурів (RU486) послаблювала вплив тестостерону на збільшення об'єму SDN-POA [177].

Підсумовуючи, це дослідження демонструє, що неонатальна терапія цуценят жіночої статі комбінацією естрогену та прогестерону призводить до відсутності сексуальної сприйнятливості після статевого дозрівання. Майбутні дослідження мають зосередитися на визначенні оптимального часу та безпечної дози, необхідної для просування цього підходу як нехірургічного методу стерилізації для самок [169, 170].

Заражений розплідник страждає від абортів, слабкі дитинчата і низький рівень зачаття [171]. Смерть ембріона після 2-3 тижнів розмноження може мати місце. Інфіковані суки можуть страждати абортами або іншими вродженими аномаліями, такі як попрілості та лейкоцитоз у них цуценят [172]. Найбільша поширеність бруцельозу спостерігається у собак комерційних розплідників і можуть статися значні репродуктивні втрати. Через безпліддя про бруцельоз вперше було зареєстровано в США [173]. Захворювання на бруцельоз собак зростає у деяких країнах через переміщення собак через країнах. Бруцельоз собак поширений у центральній та південній частині Америка та південна частина США і в Канаді. На континенті с Азії повідомлялося про зараження бруцельозом в Японії, Індії. Собак у розплідниках, хворих на бруцельоз, часто піддають евтаназії. The антибіотики при тривалій терапії не приносять користі ефекти [174]. Різні способи лікування оцінюються за допомогою комбінації різних антибіотиків, таких як тетрациклін, стрептоміцин і сульфаніламіді протягом двох тижнів [175] або використання енрофлосацину для 4 тижнів [176]. Успішних немає результати культивування, а для культивування є багато біологічна небезпека для працівників лабораторії [177]. Серологічний тест зазвичай

використовується з тестами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення бактерій. Стрептококи - це грампозитивні коки в нормі мікрофлора статевих шляхів. Ці бактерії пов'язані з абортами, але ізольовані бактерії не мають здатності викликати репродуктивні проблеми. Часто зустрічається кампілобактер присутній у фекаліях нормальних собак, викликає аборти у сук [178]. У випадках підозри на кампілобактер зразок слід поводитися обережно через зоонозні проблеми. Сальмонела передається тварин через забруднення їжі та води а також є джерелом абортів і слабких цуценят у суку. Кишкова паличка зазвичай виділяється в метрит і піометра суку та частковий аборт. Мікоплазма і Уреаплазму виділяють із нормального та безплідного репродуктивного тракту суку та ці організми викликають безпліддя, смертельну смерть, виснажені цуценята та мертвонародження [179]. Вірус герпесу собак може спричинити безпліддя через аборти та раннє ембріональне безпліддя. Загальний шлях передачі вірусу - респіраторний або репродуктивний тракт і латентна інфекція може реактивуватися через стрес вагітності, а трансплацентарні інфекції призводять до слабкої або муміфікований плід. Викликається чума собак морбілівірусом викликає аборт та вроджені інфекції у сук [180]. Системні інфекції також оскільки через це також виникають трансплацентарні інфекції вірус [153]. Трансплацентарно заражені у цуценят неврологічні ознаки можуть розвинути через шість тижнів після народження [142]. Плацентит виникає через до токсоплазмозу у сук [181]. Експериментальні інфекції довели, що *N. caninum* може передаватися трансплацентарним шляхом [153]. І смерть плода, муміфікація і народжуються слабкі цуценята [132]. Домашні собаки є моноестральними, зазвичай несезонними, політокозними, мають спонтанну овуляцію та мають спонтанну лютеїнову фазу трохи довшу (приблизно на 5 днів), ніж 64 ± 1 день лютеїнової фази 65 ± 1 -денної вагітності, фазу, за якою слід облігатний анеструс перед наступними 2-3 тижнями «тічки» (проеструс-тічка). Отримані інтервали між тічкою в 5-12 місяців є різними для суку, зазвичай 6-7 місяців, і варіюються від сильно варіативних до регулярних

(наприклад, в межах $\pm 5-10$ днів послідовного 7-місячного циклу, наприклад) у сук і в різних дослідженнях і не відрізняються суттєво між вагітними і невагітними циклами. Повідомлені рівні гормонів є тими, що спостерігалися в цій лабораторії з використанням раніше зареєстрованих аналізів і стандартів собачого гонадотропіну, якщо не зазначено інше. Ендокринні послідовності для циклів собак не відрізняються від циклів багатьох інших ссавців, включаючи вибір овуляторних фолікулів за допомогою підвищеної пульсації ЛГ, виникнення тічки та сплеск ЛГ під час зниження співвідношення естроген: прогестин, виражену преовуляторну лютеїнізацію, як у людей і гризунів, і лютеотрофну роль як ЛГ, так і пролактину [183].

У невагітних сук лютеїнова фаза спонтанно продовжується, часто довша та з більш тривалим зниженням рівня прогестерону в сироватці крові, ніж під час вагітності, оскільки в матці відсутній лютеолітичний механізм. Облігатний анеструс 8-40 тижнів припиняється через погано вивчену взаємодію навколишнього середовища (наприклад, феромони, можливо, фотоперіод) і потенційний ендогенний цикл у чутливості гіпоталамічних дофамінергічних, серотонінергічних та/або опіоїдних шляхів.

Повідомлялося, що клінічно здорові сук (СНВ) з нормальною вагінальною цитологією можуть страждати на ендометрит, демонструючи при гістопатологічному дослідженні запалення тканини ендометрія [184–187]. Деякі дослідники вважають, що кістозна гіперплазія ендометрію та ендометрит виникли разом, але в деяких випадках кістозна гіперплазія ендометрія відбувалася без ендометриту [188, 194]. Крім того, у сук із комплексом кістозної гіперплазії ендометрія та піометри спостерігаються кілька клінічних ознак [195]. В останні роки було помічено, що деякі ссавці з нефертильністю або безпліддям як єдиною клінічною ознакою страждають на ендометрит. Хоча повідомлялося про ендометрит при ХГВ, його патофізіологічні механізми повністю невідомі [196]. Циклооксигеназа 2 (ЦОГ2) є ферментом синтезу простагландинів, який індукується під час запалення. Таким чином, збільшення вироблення простагландину через

надмірну експресію ЦОГ2 може погіршувати імплантацію запліднених ооцитів через аномалію в ендометрії [197]. Повідомлялося, що експресія ЦОГ2 може бути ненормальною при кількох репродуктивних захворюваннях, таких як піометра та ендометріоз [198]. У цьому сенсі [199] повідомили, що імунне фарбування COX2 спостерігалось в епітелії просвіту, залозистому епітелії та стромальних клітинах у сук з піометрою. Крім того, фарбування також спостерігалось в запальних клітинах, локалізованих у стромі, а також у просвіті залози. Крім того, у сук із нормальним ендометрієм спостерігалось імунне фарбування ЦОГ2 у клітинах стромы та дрібних капілярів [200–205]. Таким чином, цілком імовірно, що нормальна матка та матка з ендометритом без кістозної гіперплазії ендометрія при ХГВ демонструють різні імунофарбування.

Одним і провідних критеріїв, за якими можна стверджувати про ефективність проведеного лікування є відновлення вмісту відповідних біохімічних показників сироватки крові у сук [206].

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/[207, 208]. Проте більшість авторів схиляється до думки, що підвищення сечовини у сироватці крові вказує на деструктивні процеси у органах статеві системи, нирок чи печінки [209].

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 відрізнявся від такого у сироватці здорових самок. Це також підтверджується результатами досліджень іноземних авторів [210].

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 [211].

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 [212].

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 [213].

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 [214].

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 септицемію та ендотоксемію, також, можливо, сприяє цьому підвищенню [215].

Також дослідження інших авторів [216] 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 і відновленням водно-електролітного балансу після проведеного лікування, зниження токсичної дії ендогенних токсинів. При цьому застосування аналогу релізінг гормону стимулював утворення фолікулостимулюючого 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 [217].

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 [218].

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 [219].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено прогностичні тести вмісту біохімічних показників, наявність еозинофілів чи нейтрофілів у вагінальних мазках, наявність фолікулів під час УЗД дозволяють діагностувати неплідність суки за патології печінки та визначити ідеальний час для в'язки чи штучно осіменіння. Метод гістологічного аналізу гіпертрофії ендометрію матки є достовірним для встановлення неплідності у суки. Значення прогестерону під час овуляції є стабільним і складає $6,5 \pm 0,37$ нг/мл у сироватці крові суки.

1. Існує велика варіабельність у швидкості зниження прогестерону одразу після овуляції. Собаки досягають дуже високих значень прогестерону ($61,86 \pm 21,18$ нг/мл) швидко.

2. Сука, у якої діагностовано пізно тічку, та перевищення порогу овуляції за рівнем прогестерону, може бути запліднена незалежно від його рівня, якщо тічку підтверджено вагінальним мазком із відсутністю поліморфноядерних нейтрофілів.

3. Зміни як у лейкограмі (відсоток окремих типів лейкоцитів), так і в еритрограмі (зміни у формі еритроцитів), є значущими маркерами порушень гомеостазу у собак.

4. Лейкограма є чутливими маркерами системної запальної відповіді, тоді як еритрограми, здається, змінюються як при локалізованому, так і при системному запальному процесі. Ні зміни лейкограми, ні зміни морфології еритроцитів не є специфічними.

5. Виявлено підвищення кількості лейкоцитів на 285% та зниження еритроцитів на гемоглобіну на 9,98%, гемоглобіну на 10,99% та гематокриту на 3,21% неплідних тварин.

6. У лейкоцитарній формулі становлено незначне підвищення нейтрофілів на 23,2% та лімфоцитів – на 12,06% порівняно із аналогічними показниками крові здорових самок. Також встановлено збільшення вмісту

сечовини на 13,46%, фосфору – 22,0%, кальцію – 16,73% у сироватці крові неплідних сук.

7. У неплідних самок встановлено збільшення діаметру рогів матки до $3,3 \pm 0,22$ см за відсутності ексудату. Піатогістологічно було діагностовано гіперплазію маткових залоз та ендометріальну інфільтрацію лімфоцитами і плазматичними клітинами.

8. У неплідних сук встановлено порушення електролітного балансу і 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.

9. 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, 8мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2р/д 2 дні з кормом встановлено відновлення водно-електролітного балансу та зниження запальної реакції.

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

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. «Методичні рекомендації Розробка методів діагностики, лікування та профілактика неплідності у сук», що затверджені Науково-методичною радою Сумського НАУ (протокол _5_ від _24_ лютого _2025_ р.).

3. У сук прогноз як чистого ГБ, так і ГБ, асоційованого з дисгерміномом, при лікуванні є відмінним; однак наявність інших типів пухлин зародкових клітин робить прогноз зазвичай менш сприятливим. Існуючий ГБ був поширений дисгерміномом та невеликою ділянкою компонентів пухлини строми статевих канатиків. Враховуючи рідкість подібних знахідок як у людей, так і у тварин, біологічна поведінка цієї сутності до кінця не вивчена.

4. Враховуючи відсутність судинної або лімфатичної інвазії, ураження поверхні яєчників і низький проліферативний індекс, прогноз був сприятливим. Крім того, протягом 11 місяців спостереження не було виявлено ознак інвазивного або метастатичного захворювання, що свідчить про доброякісний клінічний перебіг цього новоутворення.

5. При встановленні діагнозу неплідності у сук за патологій печінки пропонуємо застосовувати Бусереліну ацетату (0,4 мкг діючої речовини або 0,1 мл на 1 кг маси тіла, внутрішньом'язово та Гепатоліку, 8мл/добу в дозі 0,1 мл/кг 2р/д 2 дні з кормом для відновлення водно-електролітного балансу та зниження запальної реакції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chiang, V. S., & Park, J. H. (2020). Glutamate in Male and Female Sexual Behavior: Receptors, Transporters, and Steroid Independence. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 589882. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.589882>
2. European Food Safety Authority (EFSA), Candiani, D., Drewe, J., Forkman, B., Herskin, M. S., Van Soom, A., Aboagye, G., Ashe, S., Mountricha, M., Van der Stede, Y., & Fabris, C. (2023). Scientific and technical assistance on welfare aspects related to housing and health of cats and dogs in commercial breeding establishments. *EFSA journal*. European Food Safety Authority, 21(9), e08213. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8213>
3. Andersen, S. S., Meyer, I., Forkman, B., Nielsen, S. S., & Sandøe, P. (2021). Regulating Companion Dog Welfare: A Comparative Study of Legal Frameworks in Western Countries. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(6), 1660. <https://doi.org/10.3390/ani11061660>
4. Baqueiro-Espinosa, U., Lo, T. H., Hunter, R., Donnelly, P., McEvoy, V., Crump, A., & Arnott, G. (2023). Positive human interaction improves welfare in commercial breeding dogs: evidence from attention bias and human sociability tests. *Applied Animal Behaviour Science*, 262, 105904.
5. Byosiere, S. E., Chouinard, P. A., Howell, T. J., & Bennett, P. C. (2018). What do dogs (*Canis familiaris*) see? A review of vision in dogs and implications for cognition research. *Psychonomic bulletin & review*, 25(5), 1798–1813. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1404-7>
6. Caldas, G. G., da Silva, D. O. B., & Junior, D. B. (2022). Heat stroke in dogs: Literature review. *Veterinarni medicina*, 67(7), 354–364. <https://doi.org/10.17221/144/2021-VETMED>
7. Douma, M. J., Aves, T., Allan, K. S., Bendall, J. C., Berry, D. C., Chang, W. T., Epstein, J., Hood, N., Singletary, E. M., Zideman, D., Lin, S., & First Aid Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (2020). First aid cooling techniques for heat stroke and exertional hyperthermia: A

systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 148, 173–190.
<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.01.007>

8. Carter, A. J., & Hall, E. J. (2018). Investigating factors affecting the body temperature of dogs competing in cross country (canicross) races in the UK. *Journal of thermal biology*, 72, 33–38.
<https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2017.12.006>

9. Cugmas, B., Šušterič, P., Gorenjec, N. R., & Plavec, T. (2020). Comparison between rectal and body surface temperature in dogs by the calibrated infrared thermometer. *Veterinary and animal science*, 9, 100120.
<https://doi.org/10.1016/j.vas.2020.100120>

10. Dauchy, R. T., & Blask, D. E. (2023). Vivarium Lighting as an Important Extrinsic Factor Influencing Animal-based Research. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*, 62(1), 3–25.
<https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-23-000003>

11. Dejneka, G. J., Ochota, M., Bielas, W., & Nizański, W. (2020). Dystocia after Unwanted Mating as One of the Risk Factors in Non-Spayed Bitches-A Retrospective Study. *Animals : an open access journal from MDPI*, 10(9), 1697. <https://doi.org/10.3390/ani10091697>.

12. Di Pietro, S., Tabbì, M., Falcone, A., Macrì, F., Piccione, G., Giudice, E., & Giannetto, C. (2023). Hospitalization disrupts the daily rhythm of tear production in cats. *Veterinary ophthalmology*, 26 Suppl 1, 119–124.
<https://doi.org/10.1111/vop.13037>

13. Ioannidou, S., Cascio, C., & Gilsenan, M. B. (2021). European Food Safety Authority open access tools to estimate dietary exposure to food chemicals. *Environment international*, 149, 106357.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106357>

14. Eaton, D., Lantermino, A., Lapuente, C., Blanco, P. G., & Gobello, C. (2023). Effect of artificial light in the female domestic cat reproduction: What we know so far?. *Animal reproduction science*, 248, 107173.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.107173>

15. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E., Drewe, J. A., Garin-Bastuji, B., Gonzales Rojas, J. L., Gortázar Schmidt, C., Herskin, M., Miranda Chueca, M. Á., Michel, V., Padalino, B., Pasquali, P., Roberts, H. C., Spoolder, H., Stahl, K., Velarde, A., Viltrop, A., ... Winckler, C. (2022). Methodological guidance for the development of animal welfare mandates in the context of the Farm to Fork Strategy. *EFSA journal*. European Food Safety Authority, 20(7), e07403. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7403>
16. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E., Drewe, J. A., Garin-Bastuji, B., Gonzales Rojas, J. L., Gortázar Schmidt, C., Michel, V., Miranda Chueca, M. Á., Padalino, B., Pasquali, P., Roberts, H. C., Spoolder, H., Stahl, K., Velarde, A., Viltrop, A., Winckler, C., ... Herskin, M. (2022). Welfare of small ruminants during transport. *EFSA journal*. European Food Safety Authority, 20(9), e07404. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7404>
17. Fernández-Peña, C., Reimúndez, A., Viana, F., Arce, V. M., & Señarís, R. (2023). Sex differences in thermoregulation in mammals: Implications for energy homeostasis. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1093376. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1093376>
18. Finka, L. R., & Foreman-Worsley, R. (2022). Are multi-cat homes more stressful? A critical review of the evidence associated with cat group size and wellbeing. *Journal of feline medicine and surgery*, 24(2), 65–76. <https://doi.org/10.1177/1098612X211013741>
19. Fulton R. M. (2021). Focused Ultrasound of the Fetus, Female and Male Reproductive Tracts, Pregnancy, and Dystocia in Dogs and Cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 51(6), 1249–1265. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.07.008>
20. Gogolski, S. M., O'Brien, C., & Lagutchik, M. S. (2020). Retrospective analysis of patient and environmental factors in heat-induced injury

events in 103 military working dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(7), 792–799. <https://doi.org/10.2460/javma.256.7.792>

21. Grigg, E. K., Nibblett, B. M., Robinson, J. Q., & Smits, J. E. (2017). Evaluating pair versus solitary housing in kennelled domestic dogs (*Canis familiaris*) using behaviour and hair cortisol: a pilot study. *Veterinary record open*, 4(1), e000193. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2016-000193>

22. Gunter, L. M., Gilchrist, R. J., Blade, E. M., Barber, R. T., Feuerbacher, E. N., Platzer, J. M., & Wynne, C. D. L. (2021). Investigating the Impact of Brief Outings on the Welfare of Dogs Living in US Shelters. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(2), 548. <https://doi.org/10.3390/ani11020548>

23. Hall, E. J., Carter, A. J., Chico, G., Bradbury, J., Gentle, L. K., Barfield, D., & O'Neill, D. G. (2022). Risk Factors for Severe and Fatal Heat-Related Illness in UK Dogs-A VetCompass Study. *Veterinary sciences*, 9(5), 231. <https://doi.org/10.3390/vetsci9050231>

24. Yuan, C., Tan, D., Meng, Z., Jiang, M., Lin, M., Zhao, G., & Zhan, K. (2023). The Effects of Sodium Acetate on the Immune Functions of Peripheral Mononuclear Cells and Polymorphonuclear Granulocytes in Postpartum Dairy Cows. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(17), 2721. <https://doi.org/10.3390/ani13172721>

25. Jimenez, A. G., Paul, K., Zafar, A., & Ay, A. (2023). Effect of different masses, ages, and coats on the thermoregulation of dogs before and after exercise across different seasons. *Veterinary research communications*, 47(2), 833–847. <https://doi.org/10.1007/s11259-022-10045-2>

26. McGraw, A. L., & Thomas, T. M. (2021). Military Working Dogs: An Overview of Veterinary Care of These Formidable Assets. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 51(4), 933–944. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.04.010>

27. Melandri, M., Veronesi, M. C., Pisu, M. C., Majolino, G., & Alonge, S. (2019). Fertility outcome after medically treated pyometra in dogs. *Journal of veterinary science*, 20(4), e39. <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e39>
28. Reznikov, O.G. & Sachynska, O.V. & Faliush, O.A. & Lymaryeva, A.A. & Perchyk, I.G.. (2023). Ендокринні дизраптори — пренатальні чинники розладів репродуктивного здоров'я. *Endokrynologia*. 28. 21-35. 10.31793/1680-1466.2023.28-1.21.
29. Nogueira, L. B., Palme, R., & Mendonça-Furtado, O. (2021). Give Them a Toy or Increase Time out of Kennel at Lawn Areas: What Is the Influence of These Interventions on Police Dogs' Welfare?. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(8), 2264. <https://doi.org/10.3390/ani11082264>
30. Norris, L. J., Pinchbeck, G. L., Noble, P. M., & Radford, A. D. (2023). Dogs with cropped ears in the UK: A population-based study using electronic health records. *The Veterinary record*, 192(5), e2483. <https://doi.org/10.1002/vetr.2483>
31. Raudies, C., Waiblinger, S., & Arhant, C. (2021). Characteristics and Welfare of Long-Term Shelter Dogs. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(1), 194. <https://doi.org/10.3390/ani11010194>
32. Chekan, O.. (2023). The role of obstetrical diseases in the development of subclinical metritis. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 25. 9-15. 10.32718/nvlvet11002.
33. Корейба Л. В. Аборти та їх наслідки в корів / Л. В. Корейба, Н. В. Алексєєва, Ю. В. Дуда // *Тваринництво сьогодні : щоміс. наук.-практ. журн.* – 2021. – № 8. – С. 26-33. – Режим доступу : <http://dspace.dsau.dp.ua/jspui/handle/123456789/5398>.
34. Reyes-Sotelo, B., Mota-Rojas, D., Martínez-Burnes, J., Gómez, J., Lezama, K., González-Lozano, M., ... & Mora-Medina, P. (2020). Tail docking in dogs: Behavioural, physiological and ethical aspects. *CABI Reviews*, (2020).

35. Roccaro, M., Diana, A., Linta, N., Rinnovati, R., Freo, M., & Peli, A. (2021). Limb development in skeletally-immature large-sized dogs: A radiographic study. *PloS one*, 16(7), e0254788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254788>
36. Schrack, J., Dolf, G., Reichler, I. M., & Schelling, C. (2017). Factors influencing litter size and puppy losses in the Entlebucher Mountain dog. *Theriogenology*, 95, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.03.004>
37. Schork, I. G., Manzo, I. A., Beiral De Oliveira, M. R., Costa, F. V., Palme, R., Young, R. J., & de Azevedo, C. S. (2022). How environmental conditions affect sleep? An investigation in domestic dogs (*Canis lupus familiaris*). *Behavioural processes*, 199, 104662. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2022.104662>
38. Schwartz, S. L., Schick, A. E., Lewis, T. P., & Loeffler, D. (2018). Dorsal thermal necrosis in dogs: a retrospective analysis of 16 cases in the southwestern USA (2009-2016). *Veterinary dermatology*, 29(2), 139–e55. <https://doi.org/10.1111/vde.12519>
39. Takáčová, D., Skurková, L., Mesarčová, L., Lešková, L., Kottferová, L., Packová, A., Vajányi, D., & Kottferová, J. (2021). Dog Tethering in Slovakia: Legal, Ethical and Behavioral Aspects and Dog Welfare Implications. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(3), 594. <https://doi.org/10.3390/ani11030594>
40. Choi, Y., Joo, S., & Chun, M. S. (2024). A Legal Ban on Dog Meat Production: Political Decision-Making for an Ethical Community. *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(15), 2269. <https://doi.org/10.3390/ani14152269>
41. Mota-Rojas, D., Mariti, C., Marcet-Rius, M., Lezama-García, K., Gazzano, A., Hernández-Ávalos, I., Mora-Medina, P., Domínguez-Oliva, A., & Whittaker, A. L. (2022). The Welfare of Fighting Dogs: Wounds, Neurobiology of Pain, Legal Aspects and the Potential Role of the Veterinary Profession. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(17), 2257. <https://doi.org/10.3390/ani12172257>

42. Menor-Campos D. J. (2024). Ethical Concerns about Fashionable Dog Breeding. *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(5), 756. <https://doi.org/10.3390/ani14050756>
43. Wigham, E. E., Moxon, R. S., England, G. C. W., Wood, J. L. N., & Morters, M. K. (2017). Seasonality in oestrus and litter size in an assistance dog breeding colony in the United Kingdom. *The Veterinary record*, 181(14), 371. <https://doi.org/10.1136/vr.104217>
44. Martens H. (2023). Invited Review: Increasing Milk Yield and Negative Energy Balance: A Gordian Knot for Dairy Cows?. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(19), 3097. <https://doi.org/10.3390/ani13193097>
45. Rilanto, T., Reimus, K., Orro, T., Emanuelson, U., Viltrop, A., & Mõtus, K. (2020). Culling reasons and risk factors in Estonian dairy cows. *BMC veterinary research*, 16(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02384-6>
46. Giurgiu, O. V., Berean, D. I., Ionescu, A., Ciupe, M. S., Cimpean, C. R., Radu, C. I., Bitica, D. G., Bogdan, S., & Bogdan, M. L. (2023). The effect of oral administration of zeolite on the energy metabolism and reproductive health of Romanian spotted breed in advanced gestation and post partum period. *Veterinary and animal science*, 23, 100333. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2023.100333>
47. Chang, A. M., Chen, C. C., Lee, J. W., Hou, D. L., Huang, H. H., & Ke, G. M. (2023). Effects of a novel recombinant Gonadotropin-Releasing Hormone-1 vaccine on the reproductive function of mixed-breed dogs (*Canis familiaris*) in Taiwan. *Vaccine*, 41(13), 2214–2223. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.061>
48. Duan, Y., Tang, X., Liu, S., Cui, W., Li, M., Tang, S., Yao, W., Li, W., Weng, J., Zhao, J., & Wei, Z. (2024). Structure-guided design and evaluation of CRM197-scaffolded vaccine targeting GnRH for animal immunocastration. *Applied microbiology and biotechnology*, 108(1), 507. <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13348-3>

49. Hinderer, J., Lüdeke, J., Riege, L., Bartel, A., Kohn, B., Müller, E., & Arlt, S. P. (2023). Thyroid hormones in canine pregnancy and lactation. *Theriogenology*, 203, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.03.005>
50. Jurczak, A., Janowski, T., Zdunczyk, S., Failing, K., Schuler, G., & Hoffmann, B. (2020). Attempts to downregulate ovarian function in the bitch by applying a GnRH agonist implant in combination with a 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenase blocker; a pilot study. *Theriogenology*, 145, 176–180. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.10.022>
51. Lucas X. (2014). Clinical use of deslorelin (GnRH agonist) in companion animals: a review. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 49 Suppl 4, 64–71. <https://doi.org/10.1111/rda.12388>
52. Gontier, A., Youala, M., Fontaine, C., Raibon, E., Fournel, S., Briantais, P., & Rigaut, D. (2022). Efficacy and Safety of 4.7 mg Deslorelin Acetate Implants in Suppressing Oestrus Cycle in Prepubertal Female Dogs. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(24), 3504. <https://doi.org/10.3390/ani12243504>
53. Karadağ, M. A., Schäfer-Somi, S., Demir, M. C., Kuru, M., Aslan, S., & Kaya, D. (2023). Short-term clinical and hormonal effects of a deslorelin implant on late-prepubertal bitches - Based on flare-up signs. *Theriogenology*, 209, 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.06.036>
54. Galizzi, A., Dossi, G., Borromeo, V., Pocar, P., Groppetti, D., & Locatelli, C. (2023). Aldosterone-progesterone relationship in sexually intact Chihuahua bitches. *BMC veterinary research*, 19(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03704-2>
55. Lindh, L., Kowalewski, M. P., Goericke-Pesch, S. K., Lindeberg, H., Schuler, G., & Peltoniemi, O. A. T. (2024). The spatio-temporal distribution of aromatase cytochrome in ovary throughout the canine oestrous cycle. *Reproduction, fertility, and development*, 36, RD23201. <https://doi.org/10.1071/RD23201>

56. Hillier, S. G., van den Boogaard, A. M., Reichert, L. E., Jr, & van Hall, E. V. (1980). Alterations in granulosa cell aromatase activity accompanying preovulatory follicular development in the rat ovary with evidence that 5 α -reduced C19 steroids inhibit the aromatase reaction in vitro. *The Journal of endocrinology*, 84(3), 409–419. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0840409>
57. Park, C., Tando, K., Soto-Heras, S., Zhou, S., Lin, P. C., & Ko, C. (2025). Absence of mating behaviors in the female dogs neonatally treated with estrogen and progesterone. *Animal reproduction*, 22(1), e20240080. <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2024-0080>
58. Veiga, G. A., Miziara, R. H., Angrimani, D. S., Papa, P. C., Cogliati, B., & Vannucchi, C. I. (2017). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra syndrome in bitches: identification of hemodynamic, inflammatory, and cell proliferation changes. *Biology of reproduction*, 96(1), 58–69. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.140780>
59. Hagman R. (2022). Pyometra in Small Animals 2.0. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 52(3), 631–657. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.004>
60. Xavier, R. G. C., da Silva, P. H. S., Trindade, H. D., Carvalho, G. M., Nicolino, R. R., Freitas, P. M. C., & Silva, R. O. S. (2022). Characterization of *Escherichia coli* in Dogs with Pyometra and the Influence of Diet on the Intestinal Colonization of Extraintestinal Pathogenic *E. coli* (ExPEC). *Veterinary sciences*, 9(5), 245. <https://doi.org/10.3390/vetsci9050245>
61. Turkki, O. M., Sunesson, K. W., den Hertog, E., & Varjonen, K. (2023). Postoperative complications and antibiotic use in dogs with pyometra: a retrospective review of 140 cases (2019). *Acta veterinaria Scandinavica*, 65(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13028-023-00670-5>
62. Pascottini, O. B., Aurich, C., England, G., & Grahofer, A. (2023). General and comparative aspects of endometritis in domestic species: A review. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 58 Suppl 2, 49–71. <https://doi.org/10.1111/rda.14390>

63. Mitacek, M. C. G., Praderio, R. G., Stornelli, M. C., de la Sota, R. L., & Stornelli, M. A. (2020). Endometritis in the bitch: Immunohistochemical localization of cyclooxygenase 2. *Open veterinary journal*, 10(2), 157–163. <https://doi.org/10.4314/ovj.v10i2.5>
64. Elebiyo, T. C., Rotimi, D., Evbuomwan, I. O., Maimako, R. F., Iyobhebhe, M., Ojo, O. A., Oluba, O. M., & Adeyemi, O. S. (2022). Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy. *Cancer treatment and research communications*, 32, 100620. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100620>
65. Liu, J., Zhang, X., Cheng, Y., & Cao, X. (2021). Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cellular & molecular immunology*, 18(11), 2461–2471. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00726-4>
66. Lansubsakul, 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. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.1804-1813>
67. 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. <https://doi.org/10.3390/ani10081368>
68. 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. <https://doi.org/10.1002/adhm.202400612>
69. Xie, X., Zhai, J., Zhou, X., Guo, Z., Lo, P. C., Zhu, G., Chan, K. W. Y., & Yang, M. (2024). Magnetic Particle Imaging: From Tracer Design to Biomedical Applications in Vasculature Abnormality. *Advanced materials*

(Deerfield Beach, Fla.), 36(17), e2306450.
<https://doi.org/10.1002/adma.202306450>

70. Canejo-Teixeira, R., Lima, A., & Santana, A. (2022). Applications of Contrast-Enhanced Ultrasound in Splenic Studies of Dogs and Cats. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(16), 2104.
<https://doi.org/10.3390/ani12162104>

71. Silva, P., Maronezi, M. C., Padilha-Nakaghi, L. C., Gasser, B., Pavan, L., Nogueira Aires, L. P., Russo, M., Spada, S., Ramirez Uscategui, R. A., Moraes, P. C., & Rossi Feliciano, M. A. (2021). Contrast-enhanced ultrasound evaluation of placental perfusion in brachicephalic bitches. *Theriogenology*, 173, 230–240.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.08.010>

72. Abdelnaby, E. A., Emam, I. A., El-Sherbiny, H. R., & Fadl, A. M. (2022). The effects of aging and gestational month on uteroplacental vascular perfusion, and umbilical artery hemodynamics in pregnant jennies. *BMC veterinary research*, 18(1), 404. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03499-8>

73. Duan, Y., Tang, X., Liu, S., Cui, W., Li, M., Tang, S., Yao, W., Li, W., Weng, J., Zhao, J., & Wei, Z. (2024). Structure-guided design and evaluation of CRM197-scaffolded vaccine targeting GnRH for animal immunocastration. *Applied microbiology and biotechnology*, 108(1), 507.
<https://doi.org/10.1007/s00253-024-13348-3>

74. Driancourt, M. A., & Briggs, J. R. (2020). Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist Implants for Male Dog Fertility Suppression: A Review of Mode of Action, Efficacy, Safety, and Uses. *Frontiers in veterinary science*, 7, 483. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00483>

75. Ganz, S., Olschewski, C., Failing, K., & Bostedt, H. (2021). Relationship between clinical signs and hormonal analytical findings in bitches with lactatio sine graviditate. *Beziehungen zwischen klinischen Symptomen und hormonanalytischen Befunden bei Hündinnen mit Lactatio sine graviditate. Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 49(3), 174–182.
<https://doi.org/10.1055/a-1505-1046>

76. Songsasen, N., & Nagashima, J. (2020). Intraovarian regulation of folliculogenesis in the dog: A review. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 55 Suppl 2, 66–73. <https://doi.org/10.1111/rda.13657>
77. Tsuchida, M., Komura, N., Yoshihara, T., Kawasaki, Y., Sakurai, D., & Suzuki, H. (2022). Ultrasonographic observation in combination with progesterone monitoring for detection of ovulation in Labrador Retrievers. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 57(2), 149–156. <https://doi.org/10.1111/rda.14035>
78. Tezuka, M., Yonekubo-Awaka, S., Tamai, Y., Tsuchioka, K., Kobayashi, K., Kuramochi, Y., Tatemichi, S., Nagasawa, T., & Kiguchi, S. (2023). Suppression of hypothalamic-pituitary-gonadal function by linzagolix in benign prostatic hyperplasia and polycystic ovary syndrome animal models. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 50(11), 914–923. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13817>
79. Yamaguchi, F., Nishi, H., Kuramoto, T., Saitoh, Y., Sogawa, T., Misumi, K., & Fujiki, M. (2020). Relationship between serum estradiol, cathepsin K, and N-telopeptide of type I collagen in female dogs. *Research in veterinary science*, 130, 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.03.015>
80. De Cramer, K. G. M., & Nöthling, J. O. (2020). Towards scheduled pre-parturient caesarean sections in bitches. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 55 Suppl 2, 38–48. <https://doi.org/10.1111/rda.13669>
81. Ohtaki, T., Fujiwara, H., Watanabe, G., Ono, M., Taya, K., & Tsumagari, S. (2020). Changes in luteinizing hormone pulse frequency and prolactin levels in bitches in response to estrus induction by cabergoline-its cases where it is delayed to induce estrus. *The Journal of veterinary medical science*, 82(12), 1773–1780. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0397>
82. Alves, A. E., Motheo, T. F., Apparicio, M. F., Mostachio, G. Q., Dos Santos, R. M., Vicente, W. R. R., & Luvoni, G. C. (2023). In vivo embryo development in bitches inseminated laparoscopically after ovulation time estimated

based on a single progesterone determination. *Animal reproduction*, 20(1), e20220079. <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2022-0079>

83. Milani, C., Boscato, E. L., Gabai, G., Badon, T., Schrank, M., Sontas, H. B., Romagnoli, S., & Mollo, A. (2022). Analytical and clinical performance of a fluorescence enzyme immunoassay for progesterone and determination of ovulation day in bitches. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 34(6), 977–982. <https://doi.org/10.1177/10406387221125466>

84. Wutthiwitthayaphon, S., Suwannachote, T., Arayatham, S., Prasitsuwan, W., & Ruenphet, S. (2024). Assessment of Vcheck® analyzer for rapid progesterone concentration measurement including recommendations for achieving the optimal breeding time in bitches. *Veterinary world*, 17(2), 427–433. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.427-433>

85. Kunanusont, N., Punyadarsaniya, D., & Ruenphet, S. (2021). Accuracy and precision guidelines for optimal breeding time in bitches using in-house progesterone measurement compared with chemiluminescent microparticle immunoassay. *Veterinary world*, 14(3), 585–588. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.585-588>

86. Knudsen LRV, Karstrup CC, Pedersen HG, Angen O, Agerholm JS, Rasmussen EL, et al. An investigation of the microbiota in uterine flush samples and endometrial biopsies from dairy cows during the first 7 weeks postpartum. *Theriogenology*. 2016; 86: 642–650. 10.1016/j.theriogenology.2016.02.016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. 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. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.10.009>

88. 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. <https://doi.org/10.3390/ani13101615>
89. Papa, P. C., & Kowalewski, M. P. (2020). Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy. *Theriogenology*, 150, 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.081>
90. Tavares Pereira, M., Papa, P., Reichler, I. M., Aslan, S., & Kowalewski, M. P. (2022). Luteal expression of factors involved in the metabolism and sensitivity to oestrogens in the dog during pregnancy and in non-pregnant cycle. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 57(1), 86–97. <https://doi.org/10.1111/rda.14032>
91. Bonfim Neto, A. P., Cardoso, A. P. M. M., Silva, R. D. S., Sousa, L. M. M. C., Giometti, I. C., Binelli, M., Bauersachs, S., Kowalewski, M. P., & Papa, P. C. (2022). An approach to uncover the relationship between 17 β -estradiol and ESR1/ESR2 ratio in the regulation of canine corpus luteum. *Frontiers in veterinary science*, 9, 885257. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.885257>
92. Golińska, E., Sowińska, N., Tomusiak-Plebanek, A., Szydło, M., Witka, N., Lenarczyk, J., & Strus, M. (2021). The vaginal microflora changes in various stages of the estrous cycle of healthy female dogs and the ones with genital tract infections. *BMC veterinary research*, 17(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02710-y>
93. Aires, L. P. N., Gasser, B., Silva, P., Del Aguila Da Silva, P., Silveira, M. V., Carneiro, R. K., Iwao Yamada, D., Padilha-Nakaghi, L. C., Uscategui, R. A. R., Spada, S., Russo, M., & Feliciano, M. A. R. (2021). High-definition ultrasonography in the evaluation of the reproductive tract of bitches during the

follicular phase of the estrous cycle. *Animal reproduction science*, 234, 106870.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2021.106870>

94. Hollinshead, F. K., & Hanlon, D. W. (2017). Factors affecting the reproductive performance of bitches: A prospective cohort study involving 1203 inseminations with fresh and frozen semen. *Theriogenology*, 101, 62–72.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.06.021>

95. Antonov, A., Atanasov, A., Fasulkov, I., & Karadaev, M. (2023). Clinical retrospective study of vaginal hyperplasia in the bitch (2012-2022). *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 58(10), 1352–1358.
<https://doi.org/10.1111/rda.14449>

96. Banchi, P., Rota, A., Bertero, A., Domain, G., Ali Hassan, H., Lannoo, J., & Van Soom, A. (2022). Trends in Small Animal Reproduction: A Bibliometric Analysis of the Literature. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(3), 336. <https://doi.org/10.3390/ani12030336>

97. Bolghanabadi, M., Salari Sedigh, H., Mirshokraei, P., & Rajabioun, M. (2023). Simultaneously administration of cabergoline and PMSG reduces the duration of estrus induction in anestrus bitches. *Veterinary research forum : an international quarterly journal*, 14(12), 665–671.
<https://doi.org/10.30466/vrf.2023.1999602.3843>

98. Gregorio, K. C. R., Laurindo, C. P., & Machado, U. F. (2021). Estrogen and Glycemic Homeostasis: The Fundamental Role of Nuclear Estrogen Receptors ESR1/ESR2 in Glucose Transporter GLUT4 Regulation. *Cells*, 10(1), 99. <https://doi.org/10.3390/cells10010099>

99. Bursa, F., Yellowlees, A., Bishop, A., Beckett, A., Hallis, B., & Matheson, M. (2020). Estimation of ELISA results using a parallel curve analysis. *Journal of immunological methods*, 486, 112836.
<https://doi.org/10.1016/j.jim.2020.112836>

100. Goto, A., Yoshida, N., Nakada, K., Inoue, Y., Hisaeda, K., Inaba, T., Domoto, N., Ishiguro, Y., Itoh, M., Takahashi, E., Sasaki, M., & Matsui, M. (2023). Efficiency of immunocastration with an anti-gonadotropin-releasing

hormone vaccine on cryptorchid bulls. *The Journal of veterinary medical science*, 85(5), 551–556. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0571>

101. Moxon, R., England, G. C. W., Payne, R., Corr, S. A., & Freeman, S. L. (2024). Effect of neutering timing in relation to puberty on health in the female dog-a scoping review. *PloS one*, 19(10), e0311779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311779>

102. Edmunds, G., Beck, S., Kale, K. U., Spasic, I., O'Neill, D., Brodbelt, D., & Smalley, M. J. (2023). Associations Between Dog Breed and Clinical Features of Mammary Epithelial Neoplasia in Bitches: an Epidemiological Study of Submissions to a Single Diagnostic Pathology Centre Between 2008-2021. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 28(1), 6. <https://doi.org/10.1007/s10911-023-09531-3>

103. Erratum regarding missing Declaration of Competing Interest statements in previously published articles. (2020). *Veterinary and animal science*, 11, 100156. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2020.100156>

104. Collivignarelli, F., Tamburro, R., Aste, G., Falerno, I., Del Signore, F., Simeoni, F., Patsikas, M., Gianfelici, J., Terragni, R., Attorri, V., Carluccio, A., & Vignoli, M. (2021). Lymphatic Drainage Mapping with Indirect Lymphography for Canine Mammary Tumors. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(4), 1115. <https://doi.org/10.3390/ani11041115>

105. Kluthcovsky, L. C., Jennifer, M., Merisio, T. M., Castro, J. L. C., & Filho, J. R. E. (2024). Treatment of mammary gland tumors in bitches: effects of sodium dichloroacetate as neoadjuvant therapy. *The Journal of veterinary medical science*, 86(6), 677–683. <https://doi.org/10.1292/jvms.23-0393>

106. Senhorello, I. L. S., Terra, E. M., Sueiro, F. A. R., Firmo, B. F., Anai, L. A., Goloni, C., Canavari, I. C., Ampuero, R. A. N., Pereira, R. S., & Tinucci-Costa, M. (2020). Clinical value of carcinoembryonic antigen in mammary neoplasms of bitches. *Veterinary and comparative oncology*, 18(3), 315–323. <https://doi.org/10.1111/vco.12552>

107. Sousa, G. C., Carvalho, M. G., Fonseca-Alves, C. E., & Souza, F. F. (2024). Serum Extracellular Vesicles Cargo Approach in Bitches with Mammary Tumors. *Current issues in molecular biology*, 46(7), 7745–7768. <https://doi.org/10.3390/cimb46070459>
108. Terra, J. P., Almeida, T. B., Rezende, L. P. O., Barbeito, C. G., Acuña, F., Blume, G. R., Eloi, R. S. A., Oliveira, L. B., Santos, A. L. R. M., & Sant'Ana, F. J. F. (2025). Lectin-Histochemical Pattern on the Cystic and Neoplastic Ovaries of Bitches. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 60(5), e70075. <https://doi.org/10.1111/rda.70075>
109. Hagman, R., Klemming, C., Bengtsdotter, E., Södersten, F., Wang, L., & Wernersson, S. (2024). KC-like chemokine as a biomarker of sepsis in dogs with pyometra. *BMC veterinary research*, 20(1), 411. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04271-w>
110. 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. <https://doi.org/10.3390/ani13213310>
111. Pop, R. A., Vasiu, I., Meroni, G., Martino, P. A., Dąbrowski, R., Tvarijonaviciute, A., & Fiț, I. N. (2024). Aerobic Vaginal Microflora in Gestational and Non-Gestational Bitches (*Canis lupus familiaris*). *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(10), 1501. <https://doi.org/10.3390/ani14101501>
112. Morales, B., Spadetto, L., Calvo, M. À., Yeste, M., Arosemena, L., Rigau, T., & Rivera Del Alamo, M. M. (2022). Evaluation of the Probiotic In Vitro Potential of Lactic Acid-Producing Bacteria from Canine Vagina: Possible Role in Vaginal Health. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(6), 796. <https://doi.org/10.3390/ani12060796>
113. Santos, R. L., Souza, T. D., Mol, J. P. S., Eckstein, C., & Paixão, T. A. (2021). Canine Brucellosis: An Update. *Frontiers in veterinary science*, 8, 594291. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.594291>

114. Leps, A. S., Packeiser, E. M., Schwens, C., Stoelcker, B., Doric, S., Wirkner, M., Walter, B., Wehrend, A., Kichmann, V., Jung, K., & Goericke-Pesch, S. (2025). The canine vaginal microbiome during heat and fertility in healthy breeding dogs. *PloS one*, 20(4), e0321683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321683>
115. Leps, A. S., Klein, B., Schneider, M., Meyer, C., Šoba, A., Simon, C., Dyachenko, V., Siesenop, U., Verspohl, J., & Goericke-Pesch, S. (2024). The Canine Vaginal Flora: A Large-Cohort Retrospective Study. *Veterinary sciences*, 11(2), 55. <https://doi.org/10.3390/vetsci11020055>
116. Conley, A. J., Gonzales, K. L., Erb, H. N., & Christensen, B. W. (2023). Progesterone Analysis in Canine Breeding Management. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 53(5), 931–949. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.05.007>
117. Roos, J., Maenhoudt, C., Zilberstein, L., Mir, F., Borges, P., Furthner, E., Niewiadomska, Z., Nudelmann, N., & Fontbonne, A. (2018). Neonatal puppy survival after planned caesarean section in the bitch using aglepristone as a primer: A retrospective study on 74 cases. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 53 Suppl 3, 85–95. <https://doi.org/10.1111/rda.13353>
118. Schäfer-Somi, S., Kaya, D., & Aslan, S. (2022). Prepubertal Use of Long-Term GnRH Agonists in Dogs: Current Knowledge and Recommendations. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(17), 2267. <https://doi.org/10.3390/ani12172267>
119. Fan, H., He, J., Bai, Y., He, Q., Zhang, T., Zhang, J., Yang, G., Xu, Z., Hu, J., & Yao, G. (2022). Baicalin improves the functions of granulosa cells and the ovary in aged mice through the mTOR signaling pathway. *Journal of ovarian research*, 15(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-00965-7>
120. Galizzi, A., Bagardi, M., Stranieri, A., Zanaboni, A. M., Malchiodi, D., Borromeo, V., Brambilla, P. G., & Locatelli, C. (2021). Factors affecting the urinary aldosterone-to-creatinine ratio in healthy dogs and dogs with naturally

occurring myxomatous mitral valve disease. BMC veterinary research, 17(1), 15.
<https://doi.org/10.1186/s12917-020-02716-6>

121. Walter, B., Feulner, H., Otzdorff, C., Klein, R., Reese, S., & Meyer-Lindenberg, A. (2019). Changes in anti-Müllerian hormone concentrations in bitches throughout the oestrous cycle. *Theriogenology*, 127, 114–119.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.01.007>

122. Jagódka, D., Kaczorek-Łukowska, E., Graczyk, R., & Socha, P. (2023). Vaginal aerobic bacteria of healthy bitches and those with fertility problems. *Polish journal of veterinary sciences*, 26(4), 733–739.
<https://doi.org/10.24425/pjvs.2023.148293>

123. Greiling, M. S., Packeiser, E. M., Gerhauser, I., & Goericke-Pesch, S. (2023). Uterine prolapse in a non-pregnant bitch. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 58(12), 1773–1776. <https://doi.org/10.1111/rda.14495>

124. Hollinshead, F., & Hanlon, D. (2019). Normal progesterone profiles during estrus in the bitch: A prospective analysis of 1420 estrous cycles. *Theriogenology*, 125, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.10.018>

125. Goericke-Pesch S. (2017). Long-term effects of GnRH agonists on fertility and behaviour. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 52 Suppl 2, 336–347. <https://doi.org/10.1111/rda.12898>

126. Tal, S., Mazaki-Tovi, M., Druker, S., Novak, S., Raz, T., & Aroch, I. (2020). Evaluation of two chemiluminescent assays compared with radioimmunoassay for serum progesterone measurement in bitches. *Theriogenology*, 147, 116–123.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.11.026>

127. Lascialfari, P., Tesi, M., Manetti, C., Fanelli, D., & Rota, A. (2023). Embryonic resorption rates at canine pregnancy diagnoses: A retrospective evaluation. *Theriogenology*, 206, 71–77.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.05.009>

128. Meunier, M., Schwarzenberger, F., & Mulot, B. (2022). Use of a simplified non-invasive technic to monitor fecal progesterone metabolites and

reproduction function in several zoo species: Efficacy of mini VIDAS® automate (bioMérieux). *Theriogenology*, 179, 69–77.

<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.11.015>

129. Fontbonne, A., Maenhoudt, C., Thoumire, S., Roos, J., Niewiadomska, Z., Robiteau, G., Rousselière, E., & Buronfosse, T. (2021). Evaluation of surface plasmon field-enhanced fluorescence spectroscopy for rapid measurement of progesterone concentration in bitches. *American journal of veterinary research*, 82(5), 417–424. <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.5.417>

130. Jurczak, A., & Janowski, T. (2018). Arterial ovarian blood flow in the periovulatory period of GnRH-induced and spontaneous estrous cycles of bitches. *Theriogenology*, 119, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.06.014>

131. Yue, S., Chen, J., Duan, C., Li, X., Yang, R., Chen, M., Li, Y., Song, Z., Zhang, Y., & Liu, Y. (2024). The Effect of Prolactin on Gene Expression and the Secretion of Reproductive Hormones in bitches during the Estrus Cycle. *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(13), 1873. <https://doi.org/10.3390/ani14131873>

132. Zatta, S., Rehrauer, H., Gram, A., Boos, A., & Kowalewski, M. P. (2017). Transcriptome analysis reveals differences in mechanisms regulating cessation of luteal function in pregnant and non-pregnant dogs. *BMC genomics*, 18(1), 757. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4084-9>

133. 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. <https://doi.org/10.3390/ani10081368>

134. Batista, P. R., Gobello, C., Rube, A., Barrena, J. P., Arioni, S., & Blanco, P. G. (2022). Doppler ultrasonographic evaluation of medically treated female dogs with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary*

Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 63(4), 490–497. <https://doi.org/10.1111/vru.13079>

135. 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. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2024.v14.i3.22>

136. Bernabé, B. P., Woodruff, T., Broadbelt, L. J., & Shea, L. D. (2020). Ligands, Receptors, and Transcription Factors that Mediate Inter-Cellular and Intra-Cellular Communication during Ovarian Follicle Development. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 27(2), 690–703. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00075-8>

137. Piibor, J., Dissanayake, K., Midekessa, G., Andronowska, A., Kavak, A., Waldmann, A., & Fazeli, A. (2023). Characterization of bovine uterine fluid extracellular vesicles proteomic profiles at follicular and luteal phases of the oestrous cycle. *Veterinary research communications*, 47(2), 885–900. <https://doi.org/10.1007/s11259-022-10052-3>

138. Tesi, M., Manetti, C., Fanelli, D., & Rota, A. (2023). Embryonic resorption rates at canine pregnancy diagnoses: A retrospective evaluation. *Theriogenology*, 206, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.05.009>

139. Tezuka, M., Tamai, Y., Kuramochi, Y., Kobayashi, K., Fushimi, N., & Kiguchi, S. (2022). Pharmacological characterization of linzagolix, a novel, orally active, non-peptide antagonist of gonadotropin-releasing hormone receptors. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 49(10), 1082–1093. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13688>

140. Dababou, S., Garzon, S., Laganà, A. S., Ferrero, S., Evangelisti, G., Noventa, M., D'Alterio, M. N., Palomba, S., Uccella, S., Franchi, M., & Barra, F. (2021). Linzagolix: a new GnRH-antagonist under investigation for the treatment of endometriosis and uterine myomas. *Expert opinion on investigational drugs*, 30(9), 903–911. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1957830>

141. Tsuchida, M., Komura, N., Yoshihara, T., Kawasaki, Y., Sakurai, D., & Suzuki, H. (2022). Ultrasonographic observation in combination with

progesterone monitoring for detection of ovulation in Labrador Retrievers. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 57(2), 149–156. <https://doi.org/10.1111/rda.14035>

142. Crider, K., Williams, J., Qi, Y. P., Gutman, J., Yeung, L., Mai, C., Finkelstein, J., Mehta, S., Pons-Duran, C., Menéndez, C., Moraleda, C., Rogers, L., Daniels, K., & Green, P. (2022). Folic acid supplementation and malaria susceptibility and severity among people taking antifolate antimalarial drugs in endemic areas. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2022), CD014217. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014217>

143. Piatek, S., Adolf, D., Wex, T., Halangk, W., Klose, S., Westphal, S., Amthauer, H., & Winckler, S. (2013). Multiparameter analysis of serum levels of C-telopeptide crosslaps, bone-specific alkaline phosphatase, cathepsin K, osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor κ B ligand in the diagnosis of osteoporosis. *Maturitas*, 74(4), 363–368. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.01.005>

144. Brzozowska, A., Stankiewicz, T., Błaszczyk, B., Chundekkad, P., Udała, J., & Wojtasiak, N. (2022). Ultrasound parameters of early pregnancy and Doppler indices of blood vessels in the placenta and umbilical cord throughout the pregnancy period in sheep. *BMC veterinary research*, 18(1), 326. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03424-z>

145. Ioanimescu, E. S., Copaci, I., Mindrut, E., Motoi, O., Stanciu, A. M., Toma, L., & Iliescu, E. L. (2020). Various aspects of Contrast-enhanced Ultrasonography in splenic lesions - a pictorial essay. *Medical ultrasonography*, 22(3), 2521. <https://doi.org/10.11152/mu-2521>

146. Siveen, K. S., Prabhu, K., Krishnankutty, R., Kuttikrishnan, S., Tsakou, M., Alali, F. Q., Dermime, S., Mohammad, R. M., & Uddin, S. (2017). Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Current vascular pharmacology*, 15(4), 339–351. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170105124038>

147. Friedrich, T., & Stengel, A. (2021). Role of the Novel Peptide Phoenixin in Stress Response and Possible Interactions with Nesfatin-1. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9156. <https://doi.org/10.3390/ijms22179156>
148. Günther, V., Allahqoli, L., Deenadayal-Mettler, A., Maass, N., Mettler, L., Gitas, G., Andresen, K., Schubert, M., Ackermann, J., von Otte, S., & Alkatout, I. (2023). Molecular Determinants of Uterine Receptivity: Comparison of Successful Implantation, Recurrent Miscarriage, and Recurrent Implantation Failure. *International journal of molecular sciences*, 24(24), 17616. <https://doi.org/10.3390/ijms242417616>
149. Safak, T., Saat, N., Yilmaz-Koc, O., Turanli, M., Ayalp-Erkan, A., & Risvanli, A. (2025). High-Sensitive Cardiac Troponin I and Th1/Th2 Polarization in Queens With Pyometra. *Veterinary medicine and science*, 11(1), e70125. <https://doi.org/10.1002/vms3.70125>
150. Hagman R. (2023). Pyometra in Small Animals 3.0. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 53(5), 1223–1254. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.04.009>
151. Jurczak, A., & Janowski, T. (2018). Arterial ovarian blood flow in the periovulatory period of GnRH-induced and spontaneous estrous cycles of bitches. *Theriogenology*, 119, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.06.014>
152. 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. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2024.v14.i3.22>
153. Batista, P. R., Gobello, C., Rube, A., Corrada, Y. A., Tórtora, M., & Blanco, P. G. (2016). Uterine blood flow evaluation in bitches suffering from cystic endometrial hyperplasia (CEH) and CEH-pyometra complex. *Theriogenology*, 85(7), 1258–1261. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.12.008>

154. Lau, V. I., Jaidka, A., Wiskar, K., Packer, N., Tang, J. E., Koenig, S., Millington, S. J., & Arntfield, R. T. (2020). Better With Ultrasound: Transcranial Doppler. *Chest*, 157(1), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2204>
155. Cuaycal, A. E., Teixeira, L. D., Lorca, G. L., & Gonzalez, C. F. (2023). *Lactobacillus johnsonii* N6.2 phospholipids induce immature-like dendritic cells with a migratory-regulatory-like transcriptional signature. *Gut microbes*, 15(2), 2252447. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2252447>
156. Praderio, R. G., García Mitacek, M. C., Núñez Favre, R., Rearte, R., de la Sota, R. L., & Stornelli, M. A. (2019). Uterine endometrial cytology, biopsy, bacteriology, and serum C-reactive protein in clinically healthy diestrus bitches. *Theriogenology*, 131, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.03.039>
157. Mrozikiewicz, A. E., Ożarowski, M., & Jędrzejczak, P. (2021). Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure-A Review. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 10082. <https://doi.org/10.3390/ijms221810082>
158. Nicolás-Barceló, P., Facchin, M., Martínez-Taboada, F., Barrera, R., Cristóbal, J. I., González, M. A., Durán-Galea, Á., Macías-García, B., & Duque, F. J. (2021). Effects of Sedation with Medetomidine and Dexmedetomidine on Doppler Measurements of Ovarian Artery Blood Flow in Bitches. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(2), 538. <https://doi.org/10.3390/ani11020538>
159. Bergeron, L. H., Nykamp, S. G., Brisson, B. A., Madan, P., & Gartley, C. J. (2013). An evaluation of B-mode and color Doppler ultrasonography for detecting periovulatory events in the bitch. *Theriogenology*, 79(2), 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.08.016>
160. Rezaei, B., Tay, Z. W., Mostufa, S., Manzari, O. N., Azizi, E., Ciannella, S., Moni, H. E., Li, C., Zeng, M., Gómez-Pastora, J., & Wu, K. (2024). Magnetic nanoparticles for magnetic particle imaging (MPI): design and applications. *Nanoscale*, 16(25), 11802–11824. <https://doi.org/10.1039/d4nr01195c>

161. 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. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18550>
162. 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. <https://doi.org/10.3390/ani10081368>
163. Roos, J., Aubanel, C., Niewiadomska, Z., Lannelongue, L., Maenhoudt, C., & Fontbonne, A. (2020). Triplex doppler ultrasonography to describe the uterine arteries during diestrus and progesterone profile in pregnant and non-pregnant bitches of different sizes. *Theriogenology*, 141, 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.08.035>
164. 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. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106931>
165. Rybska, M., Skrzypski, M., Billert, M., Wojciechowicz, T., Łukomska, A., Pawlak, P., Nowak, T., Pusiak, K., & Wąsowska, B. (2024). Nesfatin-1 expression and blood plasma concentration in female dogs suffering from cystic endometrial hyperplasia and pyometra and its possible interaction with phoenixin-14. *BMC veterinary research*, 20(1), 486. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04336-w>
166. Sasidharan, J. K., Patra, M. K., Singh, L. K., Saxena, A. C., De, U. K., Singh, V., Mathesh, K., Kumar, H., & Krishnaswamy, N. (2021). Ovarian Cysts in the Bitch: An Update. *Topics in companion animal medicine*, 43, 100511. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100511>

167. Silva, P., Maronezi, M. C., Padilha-Nakaghi, L. C., Gasser, B., Pavan, L., Nogueira Aires, L. P., Russo, M., Spada, S., Ramirez Uscategui, R. A., Moraes, P. C., & Rossi Feliciano, M. A. (2021). Contrast-enhanced ultrasound evaluation of placental perfusion in brachicephalic bitches. *Theriogenology*, 173, 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.08.010>
168. Xue, N., Zhang, S., & Wang, G. (2022). The value of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of primary testicular non-neoplastic and neoplastic lesions in adults. *BMC urology*, 22(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01163-9>
169. Socha, B. M., Socha, P., Szóstek-Mioduchowska, A. Z., Nowak, T., & Skarżyński, D. J. (2022). Peroxisome proliferator-activated receptor expression in the canine endometrium with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 57(7), 771–783. <https://doi.org/10.1111/rda.14121>
170. Fieni, F., Topie, E., & Gogny, A. (2014). Medical treatment for pyometra in dogs. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 49 Suppl 2, 28–32. <https://doi.org/10.1111/rda.12302>
171. Psilopatis, I., Theocharis, S., & Beckmann, M. W. (2024). The role of peroxisome proliferator-activated receptors in endometriosis. *Frontiers in medicine*, 11, 1329406. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1329406>
172. Woźna-Wysocka, M., Rybska, M., Błaszak, B., Jaśkowski, B. M., Kulus, M., & Jaśkowski, J. M. (2021). Morphological changes in bitches endometrium affected by cystic endometrial hyperplasia - pyometra complex - the value of histopathological examination. *BMC veterinary research*, 17(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02875-0>
173. Łobaczewski, A., Sapieryński, R., Giziński, S., Kautz-Wasilewska, E., Jaśkiewicz, A., Szaluś-Jordanow, O., Nowek, Z., Moroz-Fik, A., Grzegorzczak, M., & Frymus, T. (2025). Multiple Pseudo-Placentational Endometrial Hyperplasia (PEH) as a Rare Uterine Disorder in the Bitch. *Animals : an open access journal from MDPI*, 15(4), 479. <https://doi.org/10.3390/ani15040479>

174. Sarowska, J., Futoma-Koloch, B., Jama-Kmiecik, A., Frej-Madrzak, M., Ksiazczyk, M., Bugla-Ploskonska, G., & Choroszy-Krol, I. (2019). Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut pathogens*, 11, 10. <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0290-0>
175. Liao, F., Yang, W., Long, L., Yu, R., Qu, H., Peng, Y., Lu, J., Ren, C., Wang, Y., & Fu, C. (2024). Elucidating Iron Metabolism through Molecular Imaging. *Current issues in molecular biology*, 46(4), 2798–2818. <https://doi.org/10.3390/cimb46040175>
176. Hagman R. (2018). Pyometra in Small Animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 48(4), 639–661. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.03.001>
177. Rybska, M., Woźna-Wysocka, M., Wąsowska, B., Skrzypski, M., Kubiak, M., Błaszak, B., Łukomska, A., Nowak, T., & Jaśkowski, J. M. (2021). Expression of Transforming Growth Factor Beta Isoforms in Canine Endometrium with Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(6), 1844. <https://doi.org/10.3390/ani11061844>
178. Leps, A. S., Packeiser, E. M., Schwens, C., Stoelcker, B., Doric, S., Wirkner, M., Walter, B., Wehrend, A., Kichmann, V., Jung, K., & Goericke-Pesch, S. (2025). The canine vaginal microbiome during heat and fertility in healthy breeding dogs. *PloS one*, 20(4), e0321683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321683>
179. Golińska, E., Sowińska, N., Tomusiak-Plebanek, A., Szydło, M., Witka, N., Lenarczyk, J., & Strus, M. (2021). The vaginal microflora changes in various stages of the estrous cycle of healthy female dogs and the ones with genital tract infections. *BMC veterinary research*, 17, 1-8.
180. Kutzler M. A. (2018). Estrous Cycle Manipulation in Dogs. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 48(4), 581–594. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.02.006>

181. Piotti, P., Pierantoni, L., Albertini, M., & Pirrone, F. (2024). Inflammation and Behavior Changes in Dogs and Cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 54(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.08.006>
182. Bauer, N., Mensinger, S., Daube, G., Failing, K., & Moritz, A. (2012). A moderate aseptic local inflammation does not induce a significant systemic inflammatory response. *Research in Veterinary Science*, 93(1), 321-330.
183. Lambert, J. L., Fernandez, N. J., & Roy, M. F. (2016). Association of presence of band cells and toxic neutrophils with systemic inflammatory response syndrome and outcome in horses with acute disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4), 1284-1292.
184. Athanasiou, L. V., Tsokana, C. N., Pardali, D., & Moraitou, K. A. (2018). Histograms of Complete Blood Counts in Dogs: Maximizing Diagnostic Information. *Topics in companion animal medicine*, 33(4), 141–146. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.06.001>
185. Patel, N. J., Jayne, D. R. W., Merkel, P. A., Bekker, P., Zhang, Y., Yue, H., & Stone, J. H. (2023). Glucocorticoid Toxicity Index scores by domain in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with avacopan versus standard prednisone taper: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *The Lancet. Rheumatology*, 5(3), e130–e138. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00030-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00030-9)
186. Malin, K., & Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(20), 2888. <https://doi.org/10.3390/ani12202888>
187. Mochel, J. P., Ekker, S. C., Johannes, C. M., Jergens, A. E., Allenspach, K., Bourgois-Mochel, A., Knouse, M., Benzekry, S., Wierson, W., LeBlanc, A. K., & Kenderian, S. S. (2019). CAR T Cell Immunotherapy in Human and Veterinary Oncology: Changing the Odds Against Hematological Malignancies. *The AAPS journal*, 21(3), 50. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0322-1>

188. Elahi, R., Khosh, E., Tahmasebi, S., & Esmaeilzadeh, A. (2018). Immune Cell Hacking: Challenges and Clinical Approaches to Create Smarter Generations of Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Frontiers in immunology*, 9, 1717. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01717>
189. Liu, Y., Liu, Z. Y., Wan, X. H., & Guo, Y. (2018). Progress in the Diagnosis and Management of Chorea-acanthocytosis. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*, 33(1), 53–59. <https://doi.org/10.24920/21802>
190. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 17 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. [Epub ahead of print] [PMC free article]
191. Colson P., Rolain J.M., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 15 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923. [Epub ahead of print] [PMC free article]
192. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;10–0282. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. [PMC free article]
193. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185–188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
194. Biot C., Daher W., Chavain N., Fandeur T., Khalife J., Dive D. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem*. 2006;49:2845–2849. doi: 10.1021/jm0601856.

195. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y., Melles R.B., Mieler W.F., American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision) *Ophthalmology*. Jun 2016;123(6):1386–1394. doi: 10.1016/j.opthta.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.
196. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9 doi: 10.1093/cid/ciaa237. pii: ciaa237
197. Raoult D., Houpikian P., Tissot Dupont H., Riss J.M., Arditi-Djiane J., Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25;159(2):167–173. doi: 10.1001/archinte.159.2.167.
198. Lagier J.C., Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whippelii* infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis*. Dec 2018;31(6):463–470. doi: 10.1097/QCO.0000000000000489. [x] Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
199. Amrane S., Tissot-Dupont H., Doudier B., Eldin C., Hocquart M., Mailhe M. Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. *Travel Med Infect Dis*. 2020 doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101632.
200. Armstrong N., Richez M., Raoult D., Chabriere E. Simultaneous UHPLC-UV analysis of hydroxychloroquine, minocycline and doxycycline from serum samples for the therapeutic drug monitoring of Q fever and Whipple's disease. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci*. 2017;1060:166–172. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.06.011.

201. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. pii: S0140-6736(20)30566-3
202. Retallack H., Di Lullo E., Arias C., Knopp K.A., Laurie M.T., Sandoval-Espinosa C. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 13;113(50):14408–14413. doi: 10.1073/pnas.1618029113. Epub 2016 Nov 29.
203. Madrid P.B., Panchal R.G., Warren T.K., Shurtleff A.C., Endsley A.N., Green C.E., Kolokoltsov A. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015 Jul 10;1(7):317–326. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00030. Epub 2015 May 11.
204. Bosseboeuf E., Aubry M., Nhan T., de Pina J.J., Rolain J.M., Raoult D. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivirals Antiretrovirals*. 2018;10(1):6–11. doi: 10.4172/1948-5964.1000173.
205. Bacharier L.B., Guilbert T.W., Mauger D.T., Boehmer S., Beigelman A., Fitzpatrick A.M. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Nov 17;314(19):2034–2044. doi: 10.1001/jama.2015.13896.
206. Dos Santos Silva, L. A., Trautwein, L. G. C., Hidalgo, M. M. T., de Almeida, A. B. M., Gregghi, 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. <https://doi.org/10.1111/rda.14518>
207. 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. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-6>

208. 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. <https://doi.org/10.3390/ani10112011>

209. 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. <https://doi.org/10.3390/ani12111457>

210. 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. <https://doi.org/10.1002/vms3.1130>

211. Hagman R. (2017). Molecular aspects of uterine diseases in dogs. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 52 Suppl 3, 37–42. <https://doi.org/10.1111/rda.13039>

212. 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. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18550>

213. Paudel, M., Kafle, S., Gompo, T. R., Khatri, K. B., & Aryal, A. (2023). Microbiological and hematological aspects of canine pyometra and associated risk factors. *Heliyon*, 9(12), e22368. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22368>

214. McCallin, A. J., Turner, J. W., & Kreisler, R. E. (2022). Pyometra Management in the Private Practice Setting. *Topics in companion animal medicine*, 50, 100695. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2022.100695>

215. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.10.007>

216. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100499>

217. Suhadolc Scholten, S., Slavec, B., Klinc, P., Tozon, N., Papić, B., & Koprivec, S. (2024). Association of *Mycoplasma canis* with Fertility Disorders in Dogs: A Case Study Supported by Clinical Examination, PCR, 16S Microbiota Profiling, and Serology. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 13(5), 391.
<https://doi.org/10.3390/pathogens13050391>

218. 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.

219. 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.
<https://doi.org/10.1111/vru.12866>

Додатки

Додаток А.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Публікації, що відображають основні наукові результати дисертації

Публікації у наукових фахових виданнях України

1. Чекан, Олександр & Білокуров, Артем. (2025). Ефективність методів діагностики гіперплазії ендометрія та піометри у сук. Bulletin of Sumy National Agrarian University. The series: Veterinary Medicine. 108-115. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2024.4.16>.
2. Chekan, O., & Bilokurov, A. (2024). Effectiveness of treatment of bitches for infertility. Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences, 26(116), 316-324. <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/5496>
3. Chekan, O. N., & Bilokurov, A. G. (2025). DIAGNOSIS OF INFERTILITY IN DOGS BY BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL INDICATORS. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 26(1), 246-255. <https://doi.org/10.36359/scivp.2025-26-1.28>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Білокуров А.Г., Чекан О.М. Зміни морфологічних показників крові за вагітності у сук. Міжнародна науково-практична конференція до 85-річчя від дня народження доктора біологічних наук, професора Віктора Павловича КОШЕВОГО (1939-2016) «Репродуктивна патологія тварин: сучасні методи діагностики, лікування та профілактики» 9-10 жовтня 2024 року. С.45-47.
5. Білокуров А.Г., Діагностика неплідності у сук. Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, присвяченої міжнародному дню студента. (18-22 листопада 2024 р., м. Суми). С.245.

Методичні рекомендації

6. Білокуров А.Г., Чекан О.М. «Розробка методів діагностики, лікування та профілактика неплідності у сук». – Суми, 2025. – 29 с. (затверджені Вченою радою СНАУ, протокол № 5, від 25.04. 2025 року). *(Здобувач проаналізував результати досліджень, підготував та оформив матеріали для методичних рекомендацій).*

Додаток Б.



АКТ

**про впровадження методики комплексної схеми
лікування неплідних сук за супутньої патології**

Ми, що нижче підписалися: головний лікар ветеринарної медицини загального відділу ФОП «Маслій» Маслій Д.О., лікар ветеринарної медицини Погребняк Анастасія Михайлівна, лікар ветеринарної медицини Білокуров Артем Геннадійович склали цей акт в тому, що на підставі проведених досліджень аспіранта кафедри акушерства Сумського НАУ Білокурова А.Г. на поголів'ї собак використовується запропонована і модифікована методика лікування неплідних сук викладеній у дисертаційній роботі «Клініко-експериментальне обґрунтування неплідності при абдомінальній патології у собак».

Підписи: 1. (Маслій Д.О.)
 2. (Погребняк А.М.)
 3. (Білокуров А.Г.)

Додаток В.

СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Методичні вказівки

«РОЗРОБКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА НЕПЛІДНОСТІ У СУК»

Суми-2025

СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Методичні вказівки

«РОЗРОБКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА НЕПЛІДНОСТІ У СУК»

для проведення лабораторно-практичних занять та самостійної роботи студентів 3-4 курсу студентів денної форми навчання з дисципліни «Акушерство, гінекологія та біотехніка відтворення» денної форми навчання, студентів скороченого терміну, магістрів спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», 212 «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза» та фахівців ветеринарної медицини

Суми 2025

3

Укладачі:

Білокуров А.Г., аспірант кафедри акушерства та хірургії;
Чекав О.М., д.вет.н., професор кафедри акушерства та хірургії;

Розробка методів діагностики, лікування та профілактика неплідності у сук. Методичні вказівки для проведення лабораторно-практичних занять та самостійної роботи студентів з дисципліни «Акушерство, гінекологія та біотехніка відтворення» денної форми навчання спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» та 212 «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза». – Суми, 2025. – 29 с.

Дані методичні вказівки містять інформацію про склад дезінфікуючих засобів, що застосовуються в тваринництві, вказуються та порівнюються способи проведення дезінфекції. Рекомендовані як додатковий матеріал при виконанні лабораторно-практичних занять та самостійної роботи студентів спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» та 212 «Ветеринарна гігієна, санітарія і експертиза».

Рецензенти:

Р.В. Петров, професор, завідувач кафедри вірусології, патанатомії та хвороб птиці Сумського НАУ,

В.З. Салата, професор кафедри екології, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені Степана Гжицького

Відповідальний за випуск Білокуров А.Г., аспірант кафедри акушерства та хірургії

Розглянуто та рекомендовано до видання:

Вченою радою СНАУ, протокол № 5, від 2025 року.

4

ЗМІСТ

	<u>Стор.</u>
ВСТУП.....	5
1. СТРУКТУРНО- ФІЗІОЛОГІЧНІ ПРИЧИНИ БЕЗПЛІДДЯ.....	6
2. НОВОУТВОРЕННЯ (ПУХЛИНИ).....	8
3. БАКТЕРІАЛЬНІ ПРИЧИНИ БЕЗПЛІДДЯ.....	9
4. ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТУ СУК.....	12
<u>ГОНАДОБЛАСТОМА</u> ЯЄЧНИКА СОБАКИ З НАДМІРНИМ РОЗРОСТАННЯМ <u>ДИСГЕРМІНОМІ</u>	13
<u>ГОНАДОБЛАСТОМА</u>	14
<u>ІМУНОГІСТОХІМІЯ</u>	18
ХРОМОСОМНИЙ АНАЛІЗ.....	20
ВИСНОВОК.....	25
Список використаних джерел:.....	26

Додаток Г.

