

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ІВАХІВ МАР'ЯНА АРКАДІЇВНА

УДК 616:616.6:636.7

ДИСЕРТАЦІЯ

ГІПЕРПЛАЗІЯ ПРОСТАТИ У ПСІВ (ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ)

16.00.07 – Ветеринарне акушерство

21 – Ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ **М.А. Івахів**

Наукові керівники: Стефаник Василь Юрійович доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Звєревої Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького
Wojciech Niżański PhD, Prof., DH Department of Reproduction and Clinic of Farm animals, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences

Львів – 2018

АНОТАЦІЯ

Івахів М.А. Гіперплазія простати псів (діагностика та лікування). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – «Ветеринарне акушерство» (21 – Ветеринарна медицина) – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, 2018.

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2011-2018 років на базі кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького і на кафедрі репродукції з клінікою дрібних тварин Вроцлавського Природничого Університету, Республіка Польща.

Захист планується у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, 2019.

Дисертація присвячена аналізу частоти виявлення захворювань передміхурової залози псів, вивченню морфологічних змін структури органа, показників крові, сечі, еякуляту, цитології секрету залози, вивченню її гістоструктури і змін гормонального фону, вдосконаленні методів діагностики гіперплазії простати та розробці безпечного і дієвого лікування даної патології.

На даний час в Україні функціонує чимало приватних ветеринарних клінік з обслуговування дрібних тварин, попри це відомостей про фізіологію, патологію, діагностику більшості захворювань у собак і застосування ефективних методів лікування, включаючи й проблеми відтворення, ще розкрито не достатньо. На даний час поки ще не розроблені достатньо ефективні методи діагностики та комплексного їх лікування з урахуванням ступеня тяжкості захворювання простати. Це викликає необхідність пошуку і

розробки нових діагностичних методик і лікувальних засобів, здатних підвищити ефективність ветеринарних заходів.

Серія клініко-експериментальних досліджень включала в себе три етапи. На *першому етапі* досліджень вивчали поширення захворювань статеві системи псів у місті Львові (n=500). За даними звітності приватних ветеринарних клінік, встановлювали найпоширеніші клінічні ознаки гіперплазії передміхурової залози та диференціювали прояв кожної нозологічної форми патології простати залежно від віку.

Метою *другого етапу* було вивчення ультрасонографічних змін структури простати псів за її гіперплазії, макро- і мікроскопічний аналіз пофракційно отриманого еякуляту, визначення гематологічних і біохімічних змін крові, аналізу сечі, рівня гормонів, цитологічного дослідження секрету простати та її гістоструктури. Для виконання поставлених завдань за результатами ультрасонографічного дослідження відібрали 20 псів віком від 3 до 12 років і масою тіла від 3 до 65 кілограмів з простатою у фізіологічній нормі та гіперплазією передміхурової залози. Ультрасонографічне дослідження сечостатевої системи псів проводилось через черевну стінку апаратом Honda 2000 в В – режимі з використанням мікроконвексного датчика з частотою хвилі 3 – 5 – 7,5 МГц. Собаки були представлені породами німецька вівчарка (n=7), чорний тер'єр (n=2), лабрадор (n=1), доберман (n=1), американський стафордширський тер'єр (n=1), чау-чау (n=1), англійський кокер-спанієль (n=2), йоркширський тер'єр (n=5). На *третьому етапі* застосовували імплант «Suprelorin 4,7 mg» у псів дослідної групи (n=10) для консервативного лікування гіперплазії простати. Оцінку ефективності лікування здійснювали за допомогою ультрасонографічного дослідження стану передміхурової залози та моніторингу рівня статевих гормонів упродовж 12 місяців.

За даними звітності ветеринарних клінік «ДокторVET» і «Vetpractik», а також клініки кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Звереві Львівського національного університету

ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького у період з 2011 по 2018 роки відзначено зростання частоти виявлення патологій простати у псів з 15 % до 85 %. Встановлено, що найбільше поширення серед псів віком 5–9 років набула доброякісна гіперплазія передміхурової залози (58 % від усіх патологій простати), меншою мірою – хронічний простатит (15 %), кісти передміхурової залози (12 %) і аденокарцинома (8 %), а гострий простатит діагностували лише у 7 % хворих. Вивчено вікові особливості частоти виявлення у тварин гіперплазії простати: з 3 річного віку – у 8,8 % псів, з 5-річного – у 30 %, з 7-річного – у 47 %. Найчастіше у ветеринарні клініки звертались господарі тварин зі скаргами на зниження лібідо у їх псів, зміну кольору сечі, погіршення якості в'язки, виділення з препуція, при цьому загальний стан, апетит і активність залишались без змін.

Відбір 20 псів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози проведено за результатами анамнезу, клінічного, ректального та ультрасонографічного дослідження, а також фракційного дослідження сперми і цитологічного дослідження секрету простати.

В результаті проведеного ультрасонографічного дослідження встановлено, що ехокартина передміхурової залози у дослідних псів в нормі мала сферичну або грушеподібну форму в поздовжньому розрізі, в поперечному – симетричну круглу або грушеподібну, в деяких випадках була можлива візуалізація лівої та правої часток. Контури залози рівні, товщина капсули диференціювалась 1-2 мм. Паренхіма передміхурової залози в нормі помірно ехогенна, однорідна. При гіперплазії простата у псів була рівномірно збільшена. Ультразвукова картина ехопозитивна, можливі невеликі порожнини без артефакту дистального підсилення. Кісти простати візуалізувались у вигляді великих ехонегативних каверн, з ефектом дистального підсилення, а при звапненні було видно тіні. У випадку новоутворень простата була збільшена, асиметрична, часто з нерівними і не чіткими межами. Паренхіма неоднорідна, ехогенність підвищена, присутня багатогогнищева гіперехогенність. Іноді спостерігались ділянки звапнення

тканин передміхурової залози. У випадку проростання пухлини в суміжні тканини порушувалась цілісність капсули залози.

З'ясовано, що при патологічних станах у простаті колір еякуляту змінювався від жовтуватого до сірого, що свідчило про низьку кількість спермійв (олігоспермія) або їх відсутність (азооспермія). Підтвердженням цього було визначення концентрації спермійв. Жовтуватий колір і характерний запах свідчили про домішки сечі в спермі. Зменшення об'єму еякуляту вказувало на порушення виділення спермійв та секретів придаткових залоз.

Встановлено, що за патології передміхурової залози із вираженими гіперпластичними змінами у ній за показниками густини отримана сперма була рідка. Активність спермійв у Д1 групі становила $1,8 \pm 0,37$ бали, концентрація – $31,2 \pm 3,89$ млн/мл. У групі Д2, яка була сформована з псів декоративних порід, активність спермійв становила $2,2 \pm 0,37$ бала, концентрація – $42 \pm 4,32$ млн/мл. Виживання спермійв у нерозбавленій спермі при температурі 5°C у групі Д1 становило $7,4 \pm 1,72$ год., у групі Д2 – $10 \pm 1,70$ год. Виявлено патологічні форми спермійв з первинними (зміни розмірів голівок і безхвості спермії) та вторинними змінами (цитоплазматична крапля), кількість яких становить 42,9 %, що свідчить про захворювання простати, при цьому кількість мертвих спермійв становила 75 % від загальної кількості. Також при проведенні мікроскопії еякуляту псів Д1 і Д2 груп виявлені 2–3 еритроцити і 3–4 лейкоцити в кожному з 10 полів зору мікроскопа.

Нами встановлено, що рівень гемоглобіну у псів як контрольної так і дослідної груп в межах фізіологічної норми і в середньому становив $141 \pm 6,8$ г/л і $132 \pm 5,10$ г/л відповідно. Показник ШОЕ $16,36 \pm 4,48$ мм/год ($p \leq 0,01$) і паличкоядерних нейтрофілів $4,79 \pm 1,17$ % ($p \leq 0,05$) вірогідно вищий у крові псів Д групи, що може вказувати на наявність в організмі патологічного процесу. Кількість лейкоцитів у псів К та Д груп становила $7,5 \pm 0,9 \times 10^9$ /л і $9,1 \pm 1,4 \times 10^9$ /л відповідно.

У результаті аналізу змін біохімічних показників крові псів за гіперплазії простати встановлено незначне вірогідне зниження рівня глюкози $3,37 \pm 0,30$ ммоль/л ($p \leq 0,05$). Рівень загального білірубину не виходив за межі показників фізіологічної норми, проте був вірогідно нижчим $2,18 \pm 0,35$ мкмоль/л ($p \leq 0,001$) у 4 рази відносно рівня у К групі.

Результат аналізу сечі показав, що її об'єм у псів дослідної групи був майже у два рази меншим, ніж у контрольній. Показник рН сечі в обох групах слабо-кислий, що є нормою та, передусім, залежить від раціону псів. Питома вага сечі у псів Д групи становила $1,013 \pm 2,28$, а в К – $1,014 \pm 0,50$. Концентрація білка в сечі псів Д групи становила $0,320 \pm 0,055$ г/л, у К – $0,066 \pm 0,035$ г/л, що значно перевищує норму і потребує додаткового дослідження сечовидільної системи. Кількість лейкоцитів та еритроцитів за мікроскопії осаду сечі у Д групі була вірогідно вищою від норми та становила $12,4 \pm 2,12$ ($p \leq 0,001$) і $4,0 \pm 1,43$ ($p \leq 0,001$) відповідно. При візуальній оцінці кольору сечі була встановлена зміна кольору від солом'яно-жовтого (у контрольній групі) до яскраво жовтого і лимонного та дуже мутного (у дослідній групі), що вказує на наявність великої кількості осаду. У осаді сечі псів дослідної групи виявлено кристали білірубінату кальцію, багато тріпельфосфатів, кокову флору, слиз, іноді в поєднанні з гноєм, епітелій передміхурової залози, одиничні нерухомі патологічні спермії або їх скупчення.

При оцінці рівня гормонів у псів з патологією простати встановили достовірне зниження рівня тестостерону до $4,33 \pm 0,44$ і зростання рівня естрадіолу до $101,11 \pm 11,55$ пг/мл.

Вперше в Україні розроблено методику отримання секрету простати і отримано нові дані результатів цитологічних досліджень щодо клітинного складу секрету простати. Результати аналізу змивів секрету простати показали вакуолізацію цитоплазми, анізохромію цитоплазми і ядер епітеліальних клітин, збільшення їх розмірів, порушення форми, вакуолізацію та ексцентричність ядер епітеліоцитів, гетерохроматизацію. В

окремих клітинах встановлено ознаки атрофії: хроматин з ділянками конденсації, який забарвлювався гіпохромно, визначалися поодинокі або множинні внутрішньоядерні вакуолі, при цьому цитоплазма практично не забарвлювалася. Були виявлені фігури амітозу та безядерні клітини з пінистою цитоплазмою. Усі вказані ознаки дали підставу діагностувати у тварин гіперплазію простати.

Вперше в Україні проведено біопсію простати у псів і отримано дані змін морфологічної структури при гіперплазії передміхурової залози у псів. А саме ущільнені стромальні елементи, трансформацію міофібрилярної строми у грубоволокнисту сполучну тканину, збільшення кількості ацинарних структур, що свідчить про гіперплазію простатичних морфофункціональних одиниць.

Вперше запропоновано, науково – експериментально обґрунтовано і впроваджено у клінічну практику консервативний метод лікування гіперплазії передміхурової залози у псів з використанням препарату «Suprelorin 4,7 mg».

Доведено доцільність застосування імпланту на основі діючої речовини «deslorelin». При цьому встановлені зміни ехокартини структури простати методом ультрасонографії, на 14 добу після застосування імпланту та зниженням рівня тестостерону в їх крові, що вказує на ефективність застосованого лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані доповнюють і розширюють відомості про патологію передміхурової залози у псів.

Розроблено і впроваджено у клінічну практику спосіб проведення ранньої діагностики захворювань простати у псів методом цитологічного дослідження секрету, що попереджає подальший розвиток патології завдяки своєчасному початку лікування.

Обґрунтовано доцільність застосування імпланту на основі діючої речовини «deslorelin» та встановлено можливість його використання для

консервативного лікування псів за гіперплазії простати з подальшим збереженням репродуктивної функції.

Результати досліджень, що викладені в дисертаційній роботі, можуть бути використані спеціалістами ветеринарної медицини у приватних і державних ветеринарних клініках, кінологічних центрах із розведення службових собак.

Матеріали дисертації використовуються під час наукових досліджень, практичної діяльності і впроваджені у навчальний процес при викладанні навчального курсу дисципліни «Акушерство, гінекологія та відтворення собак і котів» на факультеті ветеринарної медицини у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Білоцерківському національному аграрному університеті, Дніпровському державному аграрно-економічному університеті, Сумському національному аграрному університеті, Харківській державній зооветеринарній академії.

Ключові слова: пес, передміхурова залоза, гіперплазія, морфологічні зміни, гормони, імплант.

ANNOTATIONS

Ivakhiv M.A. Hyperplasia of dogs' prostate (diagnosis and treatment) - The Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the obtaining scientific degree Candidate of Veterinary Sciences in the specialty 16.00.07 – "Veterinary obstetrics" (21 – Veterinary Medicine) – Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, 2019.

The dissertation is performed on the department of obstetrics, gynecology and biotechnology of reproduction of animals named after H. V. Zvieireva at Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnology Lviv and at the department of reproduction with the clinic of small animals of the Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Republic of Poland.

The presentation is planned at the Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnology Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the analysis of the frequency of detection of diseases of the prostate gland of the dogs, the study of morphological and sonographic changes in the structure of the organ, blood, urine, ejaculate, cytology of the secret of the gland, the study of its histostructure and changes in the hormonal background, improving the methods of diagnosis of prostate hyperplasia and the development of safe and effective treatment of this pathology.

At present, there are many private veterinary clinics serving small animals in Ukraine, despite the fact that physiology, pathology, including reproduction problems, the diagnosis of most diseases in dogs and the use of effective treatments are still not disclosed. Currently, sufficiently effective methods of diagnosis and complex treatment of prostate diseases are not yet developed, taking into account the severity of their severity. This causes the need to search and develop new diagnostic techniques and therapeutic agents that can improve the effectiveness of veterinary measures.

The series of clinico - are the experimental studies which included three stages. The purpose of the first stage of research was to study the distribution of diseases of the sexual system of dogs in the city of Lviv (n=500) according to the reports of private veterinary clinics, as well as the detection and differentiation of pathologies of the prostate gland. At the second stage, 20 dogs were selected from the age of 3 to 12 years old and body weight from 3 to 65 kilograms with norm and benign prostatic hyperplasia, from which control and experimental groups were formed. The selection of 20 dogs was carried out on the basis of anamnesis, clinical, rectal and ultrasonographic study, as well as fractional sperm study and cytological examination of the prostate secretion. In the third stage, an implant «Suprelorin 4.7 mg» in the experimental group of dogs was used to treat prostate hyperplasia with an assessment of the effectiveness of the treatment.

On the basis of statistical reporting data of veterinary clinics "Vetpraktik" and "DoctorVET", as well as clinics of the department of obstetrics, gynecology and biotechnology of reproduction of animals named after H.V. Zvierieva at Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv found that benign hyperplasia (adenoma) of the prostate gland (58 % of all pathologies of the prostate) was the most common among the dogs; to a lesser extent – 15 % chronic prostatitis, 12 % - cysts of the prostate, 8% - adenocarcinoma, and acute prostatitis has occurred only in 7 % of patients.

As a result of the conducted ultrasonographic research it was established that the echo-card of the prostate in experimental dogs is physiological norm of spherical or pear-shaped in a longitudinal section, and in transverse - symmetrical round or pear-shaped, visualization of the left and right particles is possible. The contours of the gland are equal, the thickness of the capsule is differentiated between 1-2 mm. Parenchyma is moderately echogenic, homogeneous. In hyperplasia, the prostate in dogs is evenly enlarged. The ultrasonic picture is eopositive, small cavities are possible without an artefact of distal amplification. Prostate cysts are visualized in the form of large echo-negative cavities, with the effect of distal enhancement. In the case of tumors, the prostate is enlarged,

asymmetric, often with uneven and not clear borders. Parenchyma is heterogeneous, echogenicity is elevated, there is a multicentric hyperhogenicity. Sometimes there are small (up to 3 mm) hyperhogenic inclusions with anohennyh shadows, indicating the areas of weighing tissues of the prostate gland. In case of germination of the tumor in adjacent tissues, the integrity of the capsule of the gland is violated.

It was found that in the pathological conditions of the prostate, the color of the ejaculate varied from yellowish to gray, which indicated a low number of sperm (oligospermia) or their absence (azoospermia). Confirmation of this was the determination of the concentration of sperm. A yellowish color and a characteristic smell testified to the urine impurities in the semen. Reducing the volume of ejaculate indicated a violation of the allocation of spermatozoa and secretions of the adrenal glands.

According to the microscopy of the ejaculate, it was found that in the pathological conditions of the prostate gland with characteristic structural changes in the large breeds of dogs in terms of density, the obtained semen was liquid, the sperm activity was 1.8 ± 0.37 points, the concentration was 31.2 ± 3.89 million/ml. In the group, which was formed from the dogs of decorative breeds, the activity of sperm was 2.2 ± 0.37 points, the concentration 42 ± 4.32 million / ml. Survival of semen in undiluted semen at a temperature of 5°C in large breed dogs was 7.4 ± 1.72 h., In dogs of decorative breeds 10 ± 1.70 h. The pathological forms of sperm with primary (small sperm and volunteer sperm heads) and secondary changes (cytoplasmic drop) of 42.9 % were detected and the number of dead sperm was 75 % of the total, indicating prostate disease. Also, during the microscopy of ejaculates, 2 – 3 red blood cells and 3 – 4 leukocytes were detected in each of 10 fields of vision.

It was established that the hemoglobin level in dogs of both control and experimental groups within the physiological norm and averaged 141 ± 6.8 g/l and $132 \pm 5,10$ g/l, respectively. The ESR measure is likely ($p \leq 0,01$) higher in the blood of dogs of the experimental group, which may indicate the presence of a

pathological process. The number of leukocytes in dogs of the control and experimental groups was $7.5 \pm 0.9 \times 10^9/l$ and $9.1 \pm 1.4 \times 10^9/l$, respectively.

The result of urine analysis showed that its volume in dogs of the experimental group was almost twice less than in the control group. The pH of urine in both groups is weakly sour, which is a norm and depends primarily on the diet of feeding dogs. Specific gravity of urine in animals of the experimental group is $1,013 \pm 2,28$, and in the control $1,014 \pm 0,50$. The concentration of protein in the urine dogs of the experimental group was 0.320 ± 0.055 g/l, in the control $0.066 \pm 0,035$ g/l, which significantly exceeds the norm and requires additional research of the semidular system. The amount of leukocytes and erythrocytes in microscopy of urine sediment in the experimental group of higher norm. In the visual assessment of the color of the urine, a color change from straw-yellow (in the control group) to a bright yellow and lemon and very turbid (in the experimental group) was observed, indicating the presence of large amounts of sediment. In the siege of the urine dogs of the experimental group, crystals of calcium bilirubinate, triplyphosphates, coco flora, mucus, sometimes in combination with degenerated neutrophils, epithelium of the prostate gland, single fixed pathological sperm or their accumulation were found.

While determining the level of hormones in dogs with prostate pathology, a significant decrease in testosterone levels was established to $4,33 \pm 0,44$ nmol/l and an increase in the level of estradiol to $101,11 \pm 11,55$ pg/ml.

For the first time in Ukraine, a method for obtaining the secret of the prostate has been developed and new data from the results of cytological studies regarding its cellular composition have been obtained. According to the results of the analysis of the prostate secretions of the experimental group of dogs which was washed out by, the vacuolization of the cytoplasm, the anisochromia of the cytoplasm and nuclei of the epithelial cells, increase their size, disturbance of the form, vacuolization and eccentricity of nuclei of epithelial cells, heterochromatization. Separate cells revealed signs of atrophy: chromatin with condensation regions, which was stained hypochromic, single or multiple

intrauclear vacuoles were determined, with virtually no cytoplasm. Amitosis and non-nucleated cells with foamy cytoplasm were found. All of these signs gave reason to diagnose the prostate hyperplasia in animals.

For the first time, a conservative method of treatment of hyperplasia of the prostate gland in dogs using the drug "Suprelorin 4,7mg" was scientifically and experimentally substantiated and introduced into clinical practice.

The expediency of implant application on the basis of the active substance "deslorelin" was proven. In this case, changes in the echography of the structure of the prostate by ultrasonography, 14 days after the application of the implant and a decrease in the level of testosterone in their blood, indicating the effectiveness of the treatment is established.

The practical value of the results obtained. The obtained results of ultrasonographic diagnostics of changes in the structure of the prostate of dogs, the study of ejaculate, hormonal background, cytological changes in the cellular composition of the prostate secretion and histological studies of changes in the morphological structure of the prostate gland in hyperplasia supplement and deepen the modern information about the described pathology.

The introduction of a conservative method for treating prostatic hyperplasia with the use of the drug "Suprelorin 4.7 mg" will promote promising research and improvement of the treatment of pathologies of the prostate gland in dogs.

Key words: dog, prostate gland, hyperplasia, morphological changes, hormones, implant.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях

1. **Івахів М.А.**, Стефаник В.Ю., Nizanski W. Хвороби простати у псів: етіологія, діагностика, лікування. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2011. Т. 13, №2 (48), Ч. 1. С. 86–96. (Дисертант дослідила основні аспекти виникнення захворювань передміхурової залози у псів, їх причини, методи діагностики та лікування).

2. **Івахів М.А.** Ультрасонографічна діагностика захворювань передміхурової залози у псів. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2011. Т. 13, №4 (50), Ч. 1. С. 153–157.

3. **Івахів М.А.** Показники якості сперми псів при порушеннях функції простати. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, №2 (52), Ч. 1. С. 318–329.

4. **Івахів М.А.** Зміни загальних показників крові та сечі псів за патологічних процесів у простаті. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, №3 (53), Ч. 1. С. 66–70.

5. **Івахів М.А.** Цитологічне дослідження секрету простати у псів. *Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету*. Біла Церква, 2013. Вип. 12 (107). С. 23–26.

6. **Івахів М.А.**, Стефаник В.Ю., Nizanski W. Патоморфологічні зміни у передміхуровій залозі за гіперплазії у псів. *Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету*. Біла Церква, 2014. Вип. 13 (108). С. 92–96. (Дисертант описала методіку проведення біопсії передміхурової залози псів і результати гістологічного дослідження тканини передміхурової залози, яке містить вирішальну інформацію для встановлення точного діагнозу).

Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

7. **Івахів М.А.** Зміна рівня статевих гормонів в крові псів при застосуванні імпланту Suprelorin 4,7 mg. *Науковий Вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2018. Т. 20, №83. С. 425–428.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. **Ivakhiv M.**, Stefanyk V., Tymochko R. Dog prostatic secretion cytology. Konferencja Weterynaryjna «Rozród małych zwierząt» (Warszawa, Polska, 07–08.03.2015 R.). Warsaw. 2015. P. 24–25. *(Дисертант виконала експериментальні дослідження, провела аналіз одержаних результатів та підготувала тези до друку).*

9. **Ivakhiv M.**, Stefanyk V., Nizanski W. The complex diagnostic of the prostate pathology in dogs. The 4th Winter Workshop of the Society for Biology of Reproduction «Central and Local Regulations of Reproductive Processes» (Zakopane, Poland, 03–05.02.2016). Zakopane, Poland. 2016. P. 104–105. *(Дисертант виконала експериментальні дослідження, провела аналіз одержаних результатів та підготувала тези до друку).*

10. **Івахів М.А.**, Орехова Х.В. Профілактика захворювань передміхурової залози у псів. «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині»: матеріали конференції (Львів. 29–30 листопада 2018). Львів, 2018. С. 60–62. *(Дисертант виконала експериментальні дослідження, провела аналіз одержаних результатів та підготувала тези до друку).*

Патенти України на корисну модель:

11. **Івахів М.А.**, Стефанік В.Ю. Спосіб діагностики захворювань передміхурової залози у псів: пат. на кор. мод. №122367, Україна: МПК (2006.01) и 122367, А61В 1/307; заявл. 13.04.2017; опубл. 10.01.2018. Бюл. №1. 4с. *(Дисертант розробила спосіб діагностики захворювань передміхурової залози у псів з цитологічним дослідженням секрету простати та оформила матеріали для патенту).*

ЗМІСТ		с
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ		18
ВСТУП		19
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		24
1.1.	Морфологічні та фізіологічні особливості статеві системи псів	24
1.2.	Нейроендокринна регуляція функції відтворення у пса	25
1.3.	Загальна характеристика сперми пса	29
1.4.	Основні захворювання передміхурової залози	32
1.5.	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози	35
	1.5.1. Етіологія і патогенез	35
	1.5.2. Клінічні ознаки та діагностика	36
	1.5.3. Лікування доброякісної гіперплазії простати	40
1.6.	Узагальнення з огляду літератури	45
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ		46
2.1.	Вибір напрямів досліджень	46
2.2.	Матеріали і методи досліджень	48
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ		58
3.1.	Моніторинг поширення та клінічних проявів гіперплазії передміхурової залози псів у місті Львові	58
3.2.	Ультрасонографічна діагностика захворювань передміхурової залози у псів	63
3.3.	Показники якості сперми псів при порушеннях функції простати	67
3.4.	Зміни морфологічного складу і біохімічних показників крові псів за патологічних процесів у простаті	70
3.5.	Зміни показників сечі за патології передміхурової залози	75
3.6.	Цитологічне дослідження секрету простати псів	77
3.7.	Гістологічна будова тканини простати за фізіологічної норми та	88

	при патології	
3.8.	Рівень гормонів в організмі псів за гіперплазії простати	98
3.9.	Лікування гіперплазії передміхурової залози у псів	100
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ		106
ВИСНОВКИ		121
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ		124
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ		125
ДОДАТКИ		146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

УЗД – ультразвукова діагностика

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ДГТ – дигідротестостерон

GnRH – гонадотропін рилізінг гормон

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛТГ – лютеотропний гормон

ТТГ – тиреотропний гормон

Т3 – трийодтиронін

АлАТ – аланін амінотрансфераза

АсАТ – аспартат амінотрансфераза

ЛФ – лужна фосфатаза

ІФА – імуноферментний аналіз

ВСТУП

Актуальність теми. Серед проблем сучасної урології та андрології в гуманній медицині питання патології передміхурової залози посідає одне з чільних місць. Ця проблема всебічно вивчається вже протягом довгого часу і сьогодні є достатньо матеріалу, який стосується різних методів діагностики та лікування захворювань простати.

Упродовж останнього десятиліття дана проблематика набула актуальності й у ветеринарній медицині (Желавський М.М., Науменко С.В., 2012, 2016).

В умовах інтенсивного розвитку ринку ветеринарних послуг в Україні з'являється чимало приватних ветеринарних клінік, які проводять діагностику та лікування різних захворювань у собак, при цьому ця сфера потребує глибших досліджень щодо застосування сучасних діагностичних та ефективних лікувальних методів більшості захворювань у собак, включаючи й патології, які призводять до порушення функції відтворення.

Важливе місце у фізіології та патології розмноження дрібних тварин займає ветеринарна андрологія, яка вивчає причини неплідності самців і, зокрема, псів (Кошовий В.П., Харенко М.І., 2005, 2017). Незважаючи на значні досягнення науки у вивченні фізіологічних та патологічних аспектів репродуктивної системи собак (England G., 1992; Fontbon A., 1999; Dubiel A., 1995–1997, 2000, 2004; Dulger H., 2000, 2004; Ковальов П., 2004; Nizański W., 1997–2018), у вітчизняній літературі інформація про поширеність і клінічний прояв різних патологій передміхурової залози, зокрема гіпеплазії, висвітлена недостатньо. Це викликає необхідність пошуку і розробки нових діагностичних методик і лікувальних засобів, здатних підвищити ефективність ветеринарних заходів.

Все зазначене вище свідчить про актуальність проведення досліджень з діагностики гіперплазії простати у псів та вдосконалення консервативних методів лікування захворювань передміхурової залози у них.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Зверєвої ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького за темою: «Інноваційні підходи з використанням інструментальних методів та лікарських засобів у системі діагностики, терапії та профілактики акушерських, гінекологічних та андрологічних захворювань тварин» (номер державної реєстрації №0116U004251).

Частина досліджень дисертаційної роботи виконувалась у рамках міжнародної Стипендії ім. Prof. Stanislaw Tolpy (02.11.2012–04.12.2012 рр.) у Вроцлавському природничому університеті (Республіка Польща).

Мета і завдання досліджень. *Мета роботи* – удосконалення методів діагностики та лікування гіперплазії простати у псів.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі *завдання*:

- вивчити частоту поширення та нозологічні форми патологій передміхурової залози у псів залежно від віку;
- встановити особливості клінічного прояву гіперплазії простати у псів;
- вивчити сонографічні критерії діагностики захворювань передміхурової залози псів;
- встановити зміни показників якості сперми псів за порушень функції простати;
- вивчити цитологічні та патоморфологічні критерії диференційної діагностики захворювань передміхурової залози псів;
- дослідити клініко-гематологічний статус псів за гіперплазії простати;
- встановити зміни показників аналізу сечі псів при патологічних процесах у передміхуровій залозі;
- вивчити рівень статевих гормонів у псів за гіперплазії простати;
- розробити патогенетично обґрунтовані консервативні способи лікування та профілактики гіперплазії передміхурової залози.

Об'єкт дослідження – патологія передміхурової залози та порушення репродуктивної функції у псів.

Предмет дослідження – загальний клінічний стан псів, ультрасонографічна картина простати, гематологічні та біохімічні показники крові, макро- і мікроскопічна оцінка сперми, цитологія секрету простати, андрологічні патології.

Методи дослідження: клінічні (анамнез, огляд, ректальна пальпація), ультрасонографічні, гематологічні (визначення вмісту гемоглобіну, ШОЕ, лейкограма), біохімічні (визначення вмісту альбуміну, загального протеїну, загального білірубіну, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, лужної фосфатази, глюкози, холестеролу, сечовини, креатиніну, амілази, Са, Р), імуноферментні (рівень тестостерону, естрадіолу, ЛГ, ТТГ, ТЗ загального), цитологічні, гістологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що теоретично і клініко-експериментально обґрунтовано і впроваджено у клінічну практику консервативний метод лікування псів за доброякісної гіперплазії передміхурової залози з використанням препарату «Suprelorin 4,7 mg».

При цьому вперше обґрунтовано критерії діагностики захворювань простати, а саме: клінічні ознаки, ультрасонографічну картину, зміни гематологічних, морфологічних, біохімічних та гормональних показників крові.

Уперше в Україні розроблено методику отримання секрету простати та отримано нові наукові дані цитологічних та гістологічних досліджень клітинного складу секрету простати і змін морфологічної структури за гіперплазії її у псів.

Доведено, що застосування імпланту на основі діючої речовини «deslorelin» призводить до зниження рівня тестостерону в крові псів та змін ехокартини структури простати з 14-ї доби.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб діагностики захворювань передміхурової залози у псів» №122367 від 10.01.2018.

Практичне і теоретичне значення одержаних результатів Отримані дані доповнюють і розширюють відомості про патологію передміхурової залози у псів.

Розроблено і впроваджено у клінічну практику спосіб проведення ранньої діагностики захворювань простати у псів методом цитологічного дослідження секрету, що попереджає подальший розвиток патології завдяки своєчасному початку лікування.

Обґрунтовано доцільність застосування імпланту на основі діючої речовини «deslorelin» та встановлено можливість його використання для консервативного лікування псів за гіперплазії простати з подальшим збереженням репродуктивної функції.

Результати досліджень, що викладені в дисертаційній роботі, можуть бути використані спеціалістами ветеринарної медицини у приватних і державних ветеринарних клініках, кінологічних центрах із розведення службових собак.

Матеріали дисертації використовуються під час наукових досліджень, практичної діяльності і впроваджені у навчальний процес при викладанні навчального курсу дисципліни «Акушерство, гінекологія та відтворення собак і котів» на факультеті ветеринарної медицини у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Білоцерківському національному аграрному університеті, Дніпровському державному аграрно-економічному університеті, Сумському національному аграрному університеті, Харківській державній зооветеринарній академії.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела аналіз першоджерел наукової літератури з напряму досліджень і виконала патентний пошук. Під керівництвом наукових керівників обґрунтувала тему

дисертації, розробила наукові положення, визначила схему та програму досліджень, шляхи вирішення наукових експериментів. Організувала та виконала експериментальні дослідження, провела аналіз одержаних результатів, їх інтерпретацію, виконала статистичну обробку біометричних показників, сформулювала висновки та пропозиції виробництву і оформила рукопис дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях професорсько-викладацького складу, наукових співробітників і аспірантів Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького (Львів, 2011–2013 роки), Konferencja Weterynaryjna «Rozród małych zwierząt» (Warszawa, Polska, 07–08.03.2015 R.), The 4th Winter Workshop of the Society for Biology of Reproduction «Central and Local Regulations of Reproductive Processes» (Zakopane, Poland, 03–05.02.2016), Międzynarodowa Konferencja Naukowa «Lwowsko-wrocławska szkoła weterynaryjna» (Lwów-Wrocław, Polska 25.05.2018 R.).

Обсяг публікацій автора за матеріалами дисертаційної роботи. За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, у тому числі: 7 статей у фахових наукових виданнях, внесених до переліку ДАК МОН України (з них 5 – одноосібні, 1 – у цитованих виданнях з переліку міжнародних наукометричних баз даних), 3 – тези доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладений на 162 сторінках комп'ютерного тексту. Робота ілюстрована 10 таблицями, 40 рисунками і складається з анотації, вступу, огляду літератури, вибору напрямів досліджень, матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву та додатків. Список використаних джерел включає 218 найменувань, з них 179 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Морфологічні та фізіологічні особливості статевої системи псів

Статеві органи різних видів самців мають цілий ряд як спільних рис, так і специфічних відмінностей. Об'єм еякуляту у пса є значним. Це пов'язано з тим, що тип природнього осіменіння суки відносяться до маткового типу, відповідно передміхурова залоза у пса є добре розвинута.

Розвиток передміхурової залози псів можна поділити на 3 етапи: власне ріст простати в молодих статевозрілих псів, гіперпластичний ріст у тварин середнього віку і стареча інволюція [48, 51, 129, 166, 167]. Найінтенсивніший морфологічний розвиток простати відбувається між 4 і 16 місяцями життя і пов'язаний з збільшенням рівня тестостерону в крові [36].

Непарна передміхурова залоза (простата) - *prostata* - обмежує початкову частину сечостатевого каналу і є єдиною додатковою статевою залозою у пса [36, 43, 48, 79, 81, 107, 133, 152, 209, 218]. Вона буває застінна і пристінна. Застінна частина розміщена дорсально на шийці сечового міхура та початковій частині сечостатевого каналу. Вона відкривається чисельними вивідними протоками латерально у сечостатевий канал [36, 43, 48, 77, 83, 90, 133, 184], кількість яких становить від 30 до 50 [51]. Пристінна, або розсіяна, частина залози розміщена між слизовою та м'язовою оболонками сечостатевого каналу. Її чисельні протоки відкриваються в дорсальну стінку уретри. Ступінь розвитку передміхурової залози залежить від ступеня розвитку сім'яників, тобто сильніше вона розвинута у тварин з великими сім'яниками [217].

Простата відіграє важливу роль у репродуктивній системі пса. Головною її функцією є продукція секрету - плазми еякуляту [43, 102, 107, 143, 167, 183], яка забезпечує транспорт сперміїв під час еякуляції в тіло матки [43, 96, 182]. Секрет залози рідкий, молочного кольору; виділяється разом зі сперміями, розбавляючи їх густу масу. В секреті містяться цитрати,

аскорбінова кислота, білки, ліпіди, цукор і велика кількість цинку. Окрім цього, в секреті виділені біологічно активні речовини - простагландини і вазогландин (впливає на скорочуваність матки), а також антиглютиніни, багато протеолітичних ферментів. Реакція середовища секрету є слабколужною. В результаті реакції нейтралізації при змішуванні секрету залози з секретом каналу придатка спермії переходять із неактивного (анабіотичного) в активний стан, позбавляючись при цьому протоплазматичної краплі [43, 48, 166, 167].

Передміхурова залоза у пса велика і складається з двох симетричних доль [36, 48, 180, 205]. Її застінна частина добре розвинена, щільна, жовтуватого кольору, з дорзальної сторони має виражену борозну, що розділяє обидві долі [48, 51, 79], а з вентральної сторони вона мало виражена [36, 53, 175]. Пристінної частини залози немає. Міхурцеві та цибулино-сечівникові залози відсутні. Фізіологічно передміхурова залоза у псів збільшується приблизно до 6-річного віку. При чому її максимальна секреторна функція припадає на 4-ий рік життя і з того моменту, одночасно із зниженням рівня андрогенів поступово знижується, внаслідок чого відповідно зменшується об'єм еякуляту [11, 19, 22, 36, 48, 77, 129, 153, 177]. Розміри простати залежать від величини, породи і віку тварини [7, 19, 36, 48, 129, 146]. З віком відбувається збільшення передміхурової залози [43, 129, 146, 166, 177]. Цей процес є виразнішим у малих і середніх псів [5]. В деяких порід собак (напр. скотч тер'єрів) передміхурова залоза досягає набагато більших розмірів, ніж у псів інших порід з аналогічною масою тіла [17, 51, 52, 129]. В середньому розміри простати в дорослого пса вагою 30 кг становлять 1,7 см довжини і 2,5 см ширини [7, 17, 44, 76, 79]. У псів до 5 річного віку маса залози становить 0,4г на 1кг маси тіла, а в старших – 0,7г і більше на 1кг маси тіла [12].

1.2. Нейроендокринна регуляція функції відтворення у пса

Регуляція всіх важливих функцій в організмі тварин здійснюється завдяки взаємоузгодженому впливу двох систем – нервової та ендокринної.

Нервова система виступає як фактор інформації та включення необхідних обмінних процесів, а ендокринна – відповідає за механізми регуляції проміжного обміну речовин [211].

Прояв статевої функції залежить від впливу багатьох зовнішніх та внутрішніх чинників. Зовнішні чинники: їжа, моціон, сонячне світло, самець тощо, сприймаються органами чуття (зору, слуху, нюху, дотику), і відповідні імпульси передаються до кори головного мозку. Внутрішні фактори: гормони статевих залоз, біологічно активні речовини крові і лімфи тощо сприймаються інтерорецепторами, які передають відповідні сигнали до підкіркових центрів головного і спинного мозку. Від кори підкіркових центрів інформація надходить в гіпоталамус [38].

Гіпоталамус – це сукупність нейронів, які формують своєрідну залозу, що виробляє спеціальні нейросекрети, які називаються рилізінг-гормонами. Рилізінг-гормони надходять у гіпофіз і стимулюють секрецію того чи іншого гормону.

Гіпофіз є головною залозою внутрішньої секреції, гормони якої стимулюють функцію всіх інших ендокринних залоз, у тому числі й статевих. Він розташований під гіпоталамусом і складається з трьох часток – передньої, задньої і проміжної. Передня й проміжна частки гіпофіза разом складають аденогіпофіз, що виробляє гормони, тоді як задня частка складається з нейроглії, є частиною гіпоталамуса і називається нейрогіпофізом [195, 198].

Передня частка гіпофіза виробляє 6 гормонів: фолікулостимулюючий – ФСГ, лютеїнізуючий – ЛГ, лютеотропний – ЛТГ, тиреотропний – ТТГ, адренкортикотропний – АКТГ, соматотропний – СТГ [185].

З них перші 3: ФСГ, ЛГ і ЛТГ – впливають безпосередньо на статеві залози самок і самців, тобто гонади, тому їх і називають гонадотропними гормонами, або гонадотропінами. Секреція гонадотропінів здійснюється під впливом гонадотропін- рилізінггормону (GnRH), який епізодично виробляється гіпоталамусом. GnRH збуджує специфічні рецептори на

плазматичній мембрані гіпофізарних клітин- гонадотрофів і стимулює синтез ЛГ і ФСГ. Вироблення GnRH контролюється по принципу від'ємного зворотнього зв'язку тестостероном і його активними метаболітами: естрадіолом і дигідротестостероном. Механізм від'ємного зворотнього зв'язку діє на рівні гіпоталамусу і гіпофізу, що дозволяє здійснювати зв'язок між гіпоталамусом, передньою долею гіпофіза і сім'яниками. Від'ємний зворотній зв'язок здійснюється також за допомогою естрадіолу, який утворюється в результаті периферичної ароматизації тестостерону. Секреція ЛГ і ФСГ по механізму від'ємного зворотнього зв'язку є спільною для обох гонадотропінів. Проте, концентрація ЛГ і ФСГ не завжди однаково підвищується, тому існує додатковий інгібуючий фактор, названий інгібіном, який відповідає виключно за управління секрецією ФСГ. В свою чергу, інші продукти клітин Сертолі – активіни – можуть мати протилежну дію і стимулювати вироблення ФСГ.

Проміжна частка гіпофіза продукує меланоцитостимулюючий гормон – МЦСГ.

Задня частка, або нейрогіпофіз, служить резервуаром для двох нейрогормонів гіпоталамуса - окситоцину і вазопресину.

ФСГ і ЛГ разом стимулюють овогенез і фолікулогенез в яєчниках та сперміогенез в сім'яниках [43, 48, 66, 100, 105, 120, 121, 155]. Базальна концентрація ЛГ в сироватці крові псів становить 1,0 – 1,2 нг/мл, досягаючи при підйомі 3,8 – 10 нг/мл.

ЛГ окремо стимулює синтез жіночих статевих гормонів – естрогенів – у фолікулах, та чоловічих – андрогенів (тестостерону) – в інтерстиції сім'яників (клітини Лейдіга) [48, 66, 100]. Рівень естрогенів в крові самців є низьким і не перевищує рівня 15 пг/мл [48, 185].

Гормони задньої частки гіпофізу окситоцин і вазопресин. Окситоцин стимулює скорочення гладеньких м'язових волокон в усіх органах, особливо статевих, впливаючи таким чином на здійснення багатьох фізіологічних процесів. Крім цього він стимулює синтез “гормонів задоволення”

ендорфінів. Вазопресин регулює кров'яний тиск в організмі, викликаючи звуження чи розширення кровоносних судин.

Статеві гормони синтезуються статевими залозами (гонадами). Вони стимулюють розвиток статевих органів і вторинних статевих ознак у молодих тварин, регулюють здійснення статевої функції, впливають на рівень загального обміну речовин [173].

Секреція тестостерону клітинами Лейдига спостерігається приблизно через 50 хвилин після піку концентрації ЛГ, при чому проходить як периферичне, так і загальне підвищення рівня тестостерону. Периферична циркуляція тестостерону необхідна для підтримки вторинних статевих ознак, статевої поведінки і від'ємного зворотнього зв'язку з секрецією гонадотропінів; в той час як його периферична дія в сім'яниках забезпечує сперматогенез. Висока концентрація тестостерону в тестикулах постійно підтримується завдяки зв'язуванню тестостерону з андроген- зв'язуючим білком (АЗБ), який виробляється клітинами Сертолі. ФСГ разом з ендogenous тестостероном впливають на сім'яні канальці, стимулюючи клітини Сертолі, які підтримують гермінативні клітини. Це, в свою чергу, підтримує сперматогенез, зокрема розвиток сперматид.

Простата є гормонозалежною залозою, в основному андрогенозалежною [54, 55, 79, 122, 123, 164, 174]. Головна роль в регуляції її розвитку і функції належить дигідротестостерону (ДГТ). Він утворюється в клітинах паренхіми залози за участі ензиму 5- альфа редуктази [11, 12, 13, 15, 19, 36, 48, 77, 79, 152, 155]. ДГТ в порівнянні з тестостероном має у кілька разів вищу чутливість до андрогенових рецепторів [63, 79, 112, 157]. Він відповідає за прояв другорядних простатичних змін (напр. збільшення її розмірів, проліферацію клітин залози) [43, 133]. Базальний рівень тестостерону становить 1,7 – 5,2 ммоль/л (0,5 – 1,5 нг/мл), максимальний - 12,1 – 20,8 ммоль/л (3,5 - 6,0 нг/ мл). Підвищення рівня тестостерону залежить від багатьох чинників, зокрема, від пори року [48, 66, 106].

1.3. Загальна характеристика сперми пса

Сперма - секрет статевих залоз самців, що утворюється в сім'яниках, їх придатках та придаткових залозах. Складається сперма із статевих клітин (сперміїв) та рідкої частини (плазми), яка становить собою суміш секретів придаткових статевих залоз, незначної кількості придатків (каналів придатків) та самих сім'яників [125].

В багатьох літературних джерелах щодо секрету статевих залоз псів та складових його частин зустрічаються дуже різні назви та визначення: сперма, еякулят, спермії, сім'я, живчик, сперматозоїд. Більшість авторів і лікарів користуються першими трьома термінами, оскільки інші терміни не відбивають фактичного змісту своїх назв. Тому, сперма - це статевий секрет самців, еякулят - це об'єм виділеної за одну еякуляцію сперми і спермії - це високоорганізована, диференційована чоловіча статеві клітина, яка утворюється в організмі для продовження роду, виду і т.д. Під час еякуляції пса можна вирізнити 3 фракції [36, 43, 88, 105]. Перша фракція характеризується малим об'ємом – від 0,1 до 2,0 мл. Це прозора, водяниста рідина з рН 6,3 – 7,0, що зазвичай не містить сперміїв [36, 48, 53, 90], необхідна для очищення уретри. Об'єм другої фракції (основної) становить від 0,1 до 3,0 мл [36]. Вона є густою, сіро-білого кольору, рН 6,1 і містить велику кількість сперміїв [16]. Третьою фракцією є секрет простати, який характеризується великим об'ємом – від 3 до 20 мл. Він є прозорим, має рН від 6,3 до 6,7 (в середньому 6,5) і містить незначну кількість сперміїв [16, 48, 79]. Об'єм всього еякуляту залежить від величини пса і частоти взяття сперми [78, 79, 105]. У псів масою тіла до 20 кг об'єм еякуляту становить від 1 до 22,5 мл (в середньому 5,4 мл), а масою тіла понад 20 кг від 2 до 61 мл і більше (в середньому 12,8 мл) [36].

Сперма псів містить у своєму складі близько 95% води та 5% сухої речовини. Вміст хімічних речовин у спермі, яка знаходиться в придатку сім'яника, відрізняється від еякульованої сперми. В склад сперми входять такі

речовини: білки, загальний азот, ліпіди, небілковий азот, аміак, сечовина, сечова кислота, загальний фосфор, кислоторозчинний фосфор, ліпоїдний фосфор, неорганічний фосфор, гліцерино-фосфорилхолін, фруктоза, редукційні речовини, ерготіонеїн, інозит, аскорбінова кислота, молочна кислота, вуглекислота, лимонна кислота, хлор, натрій, калій, кальцій, магній, вода [21, 22, 33, 36, 66, 152, 166, 167].

Одержану від плідника сперму оцінюють насамперед макроскопічно – за кольором, запахом, консистенцією та об'ємом еякуляту. Сперма пса буває від сіруватого до молочно-білого кольору. Червонуватий або ж бурочервоний колір вказує на домішки крові, які можуть спостерігатися при травмах статевого члена та внутрішніх крововиливах у статевій системі. Зеленуватий колір може свідчити про запальний процес, а жовтуватий – потрапляння сечі. Сірий або блакитний відтінок сперми є також ознакою дуже низької її концентрації.

Нормальна сперма пса має специфічний запах або ж не має його взагалі. При наявності запальних гнійних процесів у сім'яниках чи додаткових статевих залозах вона може набувати гнильного запаху, а при потраплянні у неї сечі – пахне аміаком.

Консистенція сперми залежить від ступеня розрідження її секретами додаткових статевих залоз і концентрації сперміїв. Сперма пса з високою концентрацією сперміїв має консистенцію молока або розведеного молока, а з низькою – водяниста.

Об'єм еякуляту – сперма, виділена плідником за одну садку. Він залежить від кількості секрету додаткових статевих залоз. Об'єм еякуляту пса залежить також від його маси. [5, 6, 14, 16, 37].

Сперму оцінюють мікроскопічно за густиною, рухливістю, концентрацією, кількістю живих, мертвих і патологічних форм сперміїв.

Густина сперми – насичення її статевими клітинами. Густину сперми та рухливість сперміїв досліджують у роздавленій краплині за температури 38–40°C за допомогою мікроскопа при збільшенні у 180–300 разів. Такий метод

застосовується лише при дослідженні нерозрідженої сперми. При цьому розрізняють густу, середню та рідку сперму. В більшості еякулятів псів сперма рідка.

Рухливість спермійів – це здатність їх до прямолінійного поступального руху. Що менше в спермі таких спермійів, то менше шансів на запліднення. Рухливість їх досліджують одразу після отримання еякуляту. В нормі вміст спермійів із прямолінійним поступальним рухом має становити понад 70 %.

Концентрацію спермійів визначають у кожному еякуляті, щоб знати, у скільки разів її можна розріджувати. Сперма собак з високою концентрацією має налічувати 160–600 млн спермійів у 1 мл. Проте цей показник може варіювати залежно від породи, особливостей кожного пса, віку, методу отримання сперми й інших чинників і становить 50–1758 млн (у середньому 380 млн) спермійів. Пси, придатні до відтворення, повинні мати в еякуляті мінімум 200 млн спермійів. Для їх підрахунку використовують камери Горяєва, Бюркера, а також електрофотоколориметр і комп'ютерний спермоаналізатор. Сперму пса розводять у 20 разів і підраховують так само, як в інших самців. Відсоток живих і мертвих спермійів визначають за допомогою мікробіологічних барвників. Мертві спермії в досліджуваному матеріалі будуть забарвлюватися в колір барвника, тоді як у живих голівки не фарбуються. Препарат готують і здійснюють підрахунок так само, як для самців сільськогосподарських тварин. Відсоток патологічних форм спермійів визначають у свіжоодержаній спермі. Для зручності підрахунку її розріджують 1 % розчином натрію хлориду й наносять тоненький мазок на предметне скло. Після висушування й фіксації спиртом мазок забарвлюють азур-еозином чи метиленовою синькою і розглядають під мікроскопом, підраховуючи кількість нормальних і патологічних спермійів. У досліджуваних препаратах собак, придатних до відтворення, можна спостерігати 2,4–88% вторинних змін спермійів (у середньому 13 %) і 0,8–8 % – первинних [11, 14, 16, 71].

1.4. Основні захворювання передміхурової залози

Патології передміхурової залози належать до поширених захворювань і можуть розвиватись внаслідок інфекційних захворювань, гормональних, анатомічних і ембріональних порушень.

До основних захворювань простати належать:

1. Захворювання передміхурової залози запальної етіології:
 - гострий і хронічний простатит;
 - абсцес простати.
2. Ендокринні захворювання передміхурової залози:
 - доброякісна гіперплазія простати;
 - метаплазія передміхурової залози;
 - пухлини простати.
3. Інші захворювання передміхурової залози:
 - кісти передміхурової залози;
 - парапростатичні кісти.

Запалення передміхурової залози може протікати як у гострій, так і хронічній формі, бактеріального та небактеріального походження [196].

Ідіопатичне запалення зустрічається дуже рідко. Найчастіше спостерігається запалення бактеріальне. Потрапляння мікрофлори настає висхідним шляхом з сечовидільних шляхів, рідше гематогенно або через лімфу [79, 81, 130]. Серед мікроорганізмів, які викликають запалення простати, слід насамперед назвати *E.coli*, бактерії з родини *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma* і *Ureaplasma*, які становлять сапрофітну флору статевого члена, препуція і уретри [77, 79, 107, 130, 133, 152]. Вийняток є *Brucella Canis*. Зараження грибами (*Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* або *Coccidioides immitis*) виявляється спорадично [77, 107, 130, 152]. Запалення простати діагностується і при вірусі чуми собак.

Гостра форма спостерігається рідше, ніж хронічна, і супроводжується сильною болючістю при пальпації, виділеннями з препуція, штивною ходою

задніх кінцівок і загальними проявами: високою температурою тіла, млявістю, відсутністю апетиту [79, 133, 143, 152].

При абсцесах спостерігається порушення дефекації і сечовиділення, що супроводжуються болем. Може спостерігатись лихоманка, анорексія, млявість. У більшості випадків абсцеси розташовані параректально і являють собою болючі односторонні вогнища розм'якшення з гладкою поверхнею і флюктуацією. Сеча мутна, осад містить гній, слиз, епітеліальні клітини і іноді кров, особливо в кінці сечовиділення. Абсцеси простати, особливо великих розмірів, не завжди піддаються медикаментозному лікуванню. В таких випадках необхідне хірургічне втручання для дренивання абсцесу і видалення ураженої частини простати. Абсцеси передміхурової залози можуть мати ускладнення: перитоніт, септичний шок і смерть.

Симптоми хронічного простатиту виражені слабше і відсутня болючість простати. Хронічне запалення може не давати клінічних ознак, проте можна спостерігати рецидивуючі захворювання сечовидільних шляхів. До сприяючих факторів належать: ослаблення імунітету, зараження сечовидільних шляхів, захворювання уретри, доброякісна гіперплазія простати, новоутвори простати, гіперестрогенізм. Іноді спостерігається атрофія і передміхурова залоза стає все більш жорсткою, горбистою і рубцюватою [79, 133, 152].

Для лікування простати поки не визначено чутливість мікрофлори і рН її секрету, застосовуються антибіотики широкого спектру дії. При розвитку простатиту на фоні доброякісної гіперплазії або метаплазії рекомендується кастрація з призначенням антиандрогенних препаратів.

В патогенезі метаплазії основне значення має високій рівень естрогенів, який порушує захисні імунологічні механізми залози і має токсичний вплив на епітелій простати, вивідних проток залози і простатичної частини уретри [161]. Сквамозна метаплазія полягає у радикальному перетворенні кубічного чи циліндричного одношарового простатичного епітелію в плоский багатшаровий [43, 85]. Такі зміни в епітелії сприяють

зроговінню і надмірному злуццю клітин, внаслідок чого виникає закупорення дрібних видільних проток і застій секрету простати [161]. Це сприяє розвитку бактеріальних захворювань, а також утворенням кіст або абсцесів [11, 43, 79]. Причиною гіперестрогенізму є застосування терапії естрогенами або наявність активного гормонального новоутвору сім'яника (головним чином пухлини з клітин Сертолі) [56, 79, 130, 167] або порушення функції наднирників [161].

Пухлини передміхурової залози спостерігаються у тварин будь-якого віку і не пов'язані напряму з рівнем андрогенів. Проте, найчастіше виявляються у псів віком старше 10 років [2, 68]. Найпоширенішими новоутворами простати є: аденокарцинома (adenocarcinoma), рак з перехідного епітелію (transitional cell carcinoma) і новоутвори змішаного характеру [18, 27, 94, 116, 132, 158]. Спорадично зустрічаються: ураження гладкої мускулатури (leiomyosarcoma), кровоносних судин (hemangiosarcoma), сполучної тканини (fibrosarcoma) і лімфатичної системи (lymphosarcoma) [96]. Утворення і подальший ріст відзначаються стрімкістю і, як правило, на момент постановки діагнозу вже присутні метастази. Секрет передміхурової залози може містити багатоядерні клітини. Метастазування проходить через зовнішні і внутрішні здохвинні лімфовузли в хребет і легені, а також може проростати в м'язи і органи тазу і в уретру [27, 39, 43, 68, 79, 94, 102, 166, 167, 168, 208].

Кісти передміхурової залози розділяють на інтра- і парапростатичні [43, 53, 56, 77, 79, 169, 170]. Вони являють собою порожнисті утвори, заповнені рідинним вмістом (від прозорого до мутного) [56, 77, 79, 169, 170].

Простатичні кісти часто утворюються в результаті обструкції передміхурової залози, пов'язаної з десквамацією клітин при метаплазії чи гіперплазії. Клінічні ознаки присутні лише при сильному збільшенні кісти або при її інфікуванні [79, 133, 152, 166]. Парапростатичні кісти утворюються поза паренхімою залози. Вони набагато рідше схильні до вторинного інфікування, ніж кісти простати, оскільки безпосередньо з сечостатевими шляхами не

контактують. Парапростатичні кісти найчастіше з'являються краніо-латерально на передміхуровій залозі та іноді містять значну кількість рідини і звапнені стінки. Розвиваються вони з рудементів протоків Мюллера або розширених лімфатичних судин [43, 77, 79, 133, 152].

Інфіковані кісти лікують аналогічно абсцесам. Краще проводити оменталізацію порожнини (закриття сальником), а не дренаж або марсупіалізацію [54].

1.5. Доброякісна гіперплазія (або гіпертрофія) передміхурової залози

Найчастіше діагностованим захворюванням передміхурової залози є доброякісна гіперплазія [107, 129, 157, 159], яка зустрічається в 80 % псів віком більше 5 років [20, 77, 107, 143, 152]. Натомість у старших псів (вік більше 10 років) хвороба вражає 100% самців [20, 48, 51, 166, 167]. Доброякісна гіперплазія простати іноді може бути виявлена у молодих псів віком менше 2 років [22, 33]. Об'єм передміхурової залози збільшується від 2 до 6,5 разів [77, 92, 107]. Доброякісна гіперплазія виникає внаслідок збільшення залози шляхом проліферації епітеліальних і мезенхіматичних клітин [33, 107, 129, 143, 150]. Проте, одночасно проходять два процеси: збільшується кількість клітин (гіперплазія) і збільшується об'єм клітин (гіпертрофія) [3, 22, 33, 50, 107, 114, 115, 143, 152]. Гіперсекреція і пов'язаний з цим застій секрету можуть сприяти кістозним змінам [12, 47, 126].

1.5.1. Етіологія і патогенез

Патогенез доброякісної гіперплазії простати залишається не достатньо вивченим [33, 50, 69, 103, 122, 150, 157, 166]. Однак, встановлено, що головним медіатором гіперплазії є дигідротестостерон (ДГТ), трансформований з тестостерону під впливом ферменту 5-альфа редуктази [3, 11, 50, 61, 73, 107, 143, 152, 166]. Гіпертрофія і гіперплазія простати пов'язана із порушенням рівноваги між андрогенами і естрогенами, а саме зменшення виділення тестостерону і зміни співвідношення статевих гормонів

на користь естрогенів [3, 99, 128]. Підвищення рівня естрогенів сприяє збільшенню в сім'яниках кількості рецепторів дигідротестостерону, що веде до підвищення чутливості тканин залози на ДГТ [3, 77, 113, 152, 161, 171, 176]. Метаболіти естрадіолу пошкоджують клітини простати [96, 97, 160, 161, 171].

1.5.2. Клінічні ознаки та діагностика.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози часто проходить безсимптомно [20, 55, 78, 99, 133, 152, 166, 177]. При значному збільшенні об'єму простати можуть з'являтися труднощі при акті дефекації і захворювання сечовидільної системи [3, 133, 199]. На відміну від чоловіків, розростання простати у пса йде відцентрово, не торкаючись уретри. Натомість може доходити до перетискання прямої кишки, що провокує закрепи, болючість при дефекації або виділення калу стрічковидної форми [43, 56, 152, 177]. Внаслідок танезмів і закрепів можуть виникати кіла промежини і двосторонні дивертикули прямої кишки. Іншими поширеними ознаками є краплевидна кровотеча, виділення гною чи секрету простати з сечовидільного каналу, або наявність крові в еякуляті [20, 41, 77, 79, 133, 152, 161]. Попри часто діагностовану гематоспермію [13, 79, 138, 142] і зменшення об'єму еякуляту [22] доброякісна гіперплазія простати не впливає на концентрацію спермій і на репродуктивну здатність псів [22, 56, 67, 79]. Однак часто наявна гематоспермія обмежує можливості використання сперми в біотехнології. Присутність крові спричиняє значне пошкодження спермій при замороженні еякуляту, але не впливає на властивості свіжої сперми [41, 79, 142].

Діагноз ставиться з урахуванням клінічних ознак, за результатами ректальної пальпації, ультрасонографічної діагностики, а також аналізу досліджень крові, сечі, еякуляту і секрету простати [95].

Найбільш ефективним методом лікування для самців, що на використовуються в племінній роботі є кастрація. Крім цього, призначають прогестагени, антиандрогенні препарати, інгібітори 5-альфа-редуктази і

агоністи або антагоністи GnRH, щоб зупинити дію тестостерону і дигідротестостерону.

Основними методами для виявлення даної патології є:

- клінічне дослідження, яке включає ректальне дослідження;
- лабораторне дослідження виділень передміхурової залози, крові та сечі;
- діагностична пункція (аспіраційна біопсія);
- дослідження рентгенологічне;
- дослідження ультразвукографічне;
- біопсія простати.

В клінічному дослідженні важливим є анамнез і детально зібрана інформація про виявлені власником клінічні ознаки (особливо пов'язані з сечовиділенням і дефекацією), а також попередньо перенесені твариною захворювання. Основною частиною дослідження є ректальне з одночасною пальпацією попереку і зміщенням простати в напрямку тазової порожнини [54, 79, 92, 130, 133, 152]. Оцінюються розміри, симетричність, форма, консистенція, рухливість, температура і болючість передміхурової залози [54, 56, 79, 91]. Гіпертрофована простата є збільшеною, але симетричною, з гладкою або горбистою поверхнею, рухома і не болюча [56, 130, 133, 143].

Дослідження крові і активності ензимів є показовими у випадках виникнення в організмі загальних симптомів, викликаних захворюваннями передміхурової залози [53, 197], проте при її доброякісній гіперплазії дані дослідження не знаходять практичного застосування, оскільки їх показники не відрізняються від норми [31, 56, 79, 107].

В гуманній медицині при діагностиці хвороб простати основним дослідженням є визначення рівня маркерів PSA (простатспецифічного антигену) і АсР (простатичного ізоензиму кислої фосфатази) в сироватці крові [18, 55, 56, 79, 165]. У ветеринарній медицині вище згадані маркери не знайшли свого застосування [18, 54, 55, 56, 79]. В останні роки були

проведені дослідження над значенням рівня біологічного маркера CPSE (аргінін-естерази виділеної епітеліальними клітинами простати) та доведено, що CPSE є найважливішим маркером передміхурової залози у псів [18, 26, 35, 55, 56, 103, 154]. Різні ізоформи аргінінової естерази становлять більше 50% від загального білка плазми сперми [26]. Найвищого рівня CPSE досягає при доброякісній гіперплазії простати [18, 26, 55, 56]. Крім того, зазвичай виконується загальне дослідження сечі і сперми, в результаті якого можна виявити наявність крові в сечі без лейкоцитурії чи бактеріурії або наявність крові в еякулят [53, 56, 79, 107].

Зразки секрету простати для цитологічного аналізу беруться при отриманні еякуляту, масажі передміхурової залози або через аспіраційну біопсію [56, 85, 133]. При доброякісній гіперплазії простати мікроскопічна картина є мало інформативна [54, 85].

Рентгенівське зображення черевної порожнини, зроблене в боковій проекції, дозволяє встановити положення і розміри простати, однак не є придатними для детальної оцінки її будови [5, 13, 15, 133, 152]. Збільшення передміхурової залози провокує зміни в топографії внутрішніх органів: краніальне і вентральне зміщення сечового міхура, а також дорзальне зміщення прямої кишки [3, 11, 50, 56, 79, 99, 133, 137, 145]. Додатково до рентгендіагностики черевної порожнини виконується уретрографія, яка полягає у візуалізації простатичної частини уретри шляхом введення в неї позитивної контрастної речовини [47, 77, 79, 133, 145, 152]. У випадку доброякісної гіперплазії простати може виникати стеноз просвіту уретри [50, 54, 79, 102].

Методом детальнішої діагностики передміхурової залози є ультрасонографічне дослідження [7, 47, 79, 133, 134, 137, 146, 186], завдяки якому стає можливим визначення точних розмірів простати, структури паренхіми і діаметру уретри [7, 34, 48, 54, 152]. На відміну від рентгенологічного зображення при ультрасонографічному дослідженні наявність рідини або жирової тканини в черевній порожнині не обмежує

візуалізації внутрішніх органів [54, 130]. Для дослідження тварина фіксується в спинному або бічному право-лівосторонньому положенні з відведенням лівої кінцівки вгору, натомість у великих псів проводиться в стоячій позиції [126]. Дослідження через черевну стінку забезпечує порівняно легкий доступ до задньої частини черевної порожнини, завдяки чому можлива візуалізація цілої передміхурової залози, а при ректальній ультрасонографії можливо оглянути лише каудальні ділянки простати, розташовані в тазу [34]. При ультрасонографічному огляді через пряму кишку використовується лінійний ректальний датчик з частотою хвилі 7,5-10 МГц [126]. А при огляді через черевну стінку застосовується мікроконвексний датчик з частотою 3,5-7,5 МГц. Полегшує ультрасонографічну діагностику передміхурової залози наповнений сечовий міхур [43, 81].

Об'єм простати розраховується за формулою:

$$V=[(L+W+D)/2,6]+1,8,$$

де V- об'єм, L- довжина, W- ширина, D- глибина простати [7, 83].

Простата за фізіологічної норми візуалізується як дводольна, однорідної структури з середньою або дрібною зернистістю, лежача в безпосередній близькості до шийки сечового міхура [186].

При доброякісній гіперплазії збільшення простати може бути симетричним або не симетричним, гладким або горбистим, іноді з розмитими межами [35, 106]. Ехоструктура паренхіми у більшості випадків характеризується підвищенням ехогенності [35, 39, 110]. Доброякісна гіперплазія часто супроводжується наявністю кісти, яка дуже добре візуалізується, як гіпоехогенний або анехогенний утвір різної величини, який надає ехоструктурі простати неоднорідного вигляду [3, 11, 47, 76, 81, 126, 137, 160].

Іншими методами обстеження простати є комп'ютерна томографія або магнітний резонанс, однак ці дослідження є дорогими і не завжди доступними [83].

Біопсія передміхурової залози використовується для отримання тканини і постановки остаточного діагнозу [3, 18, 76, 93, 107, 119, 130]. Даний метод вимагає загального наркозу тварини, поєднаного з місцевою анестезією [43, 54, 152]. Біопсія виконується хірургічно або через шкіру за допомогою голки Tru-cut [54, 79, 152]. Біопсія через шкіру є легшою у виконанні, оскільки її можна виконувати під контролем ультрасонографії [52, 56, 133, 152]. Протипоказами до виконання біопсії, аналогічно як і при аспіраційній біопсії, є наявність абсцесу, бактеріального запалення або новоутвору простати [54, 152]. Ускладненням після біопсії може бути кровотеча, занесення зараження або пухлинного процесу за межі простати [12, 54, 130, 152]. Хірургічна біопсія виконується під час лапаротомії або лапароскопії [54, 10, 152]. При наявності кісти обов'язковою є попередня її аспірація [54, 130]. Даний метод має важливе діагностичне значення, оскільки дозволяє візуально оцінити орган і взяти матеріал з різних місць залози для гістопатологічного дослідження [54, 152]. При гістопатологічному дослідженні можна виявити збільшені ділянки залози оточені гладкими м'язами і волокнами сполучної тканини, проте не спостерігається присутність нейтрофілів і мікроорганізмів [107].

1.5.3. Лікування доброякісної гіперплазії простати

Метою лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози є зменшення її розмірів і усунення виявлених клінічних ознак [77, 125]. При значному збільшенні простати використовується хірургічна кастрація. Кастрація є найбільш ефективним терапевтичним методом [11, 138, 152, 166, 170, 215]. Разом із зниження рівня тестостерону епітелій залози зазнає атрофії і простата зменшується в об'ємі. Вже через годину після кастрації рівень тестостерон знижується до післякастраційного рівня [48]. Натомість розміри простати зменшуються на 50 % протягом 3 тижнів і на 70 % протягом 9 тижнів після кастрації [12, 15, 50, 79, 80, 143]. Кастрація є не бажаною у псів плідників. Операція викликає занепокоєння у деяких власників псів, а самі пси старшого віку схильні до ускладнень, пов'язаних з

загальною анестезією, а також післяопераційних ускладнень (сильний набряк, кровотеча, інфекція). Крім того, в деяких досліджень виявлено, що кастрація може пришвидшити пухлинні процеси в простаті [15, 18, 79, 127, 158]. Ризик неоплазії передміхурової залози у кастрованих самців у 4 рази вищий, ніж у некастрованих [158].

Альтернативою хірургічній кастрації є кастрація фармакологічна, а у випадку потреби збереження тривалості репродуктивного потенціалу застосування препаратів, що блокують активність 5-альфа-редуктази, препаратів, блокуючи рецептори андрогенів, прогестагенів і інших [125, 166].

З метою фармакологічної кастрації до певного часу застосовували синтетичні аналоги естрадіолу (серед них диетилстібестрол), дія яких полягала у гальмуванні активності осі гіпоталамус – гіпофіз - сім'яники, що вело до зниження рівня тестостерону у крові та зменшення передміхурової залози [11, 152]. З огляду на сильну токсичну дію естрогенові препарати не повинні застосовуватись. Вони можуть сприяти виникненню тромбоцитопенії, лейкопенії, смертельної апластичної анемії, збільшенню об'єму передміхурової залози, а також її сквамозній метаплазії [11, 42, 43, 58, 77, 161].

У ветеринарній медицині своє застосування знайшли аналоги GnRH, що завжди застосовувались у людській медицині і, які регулюють рівень тестостерону [50, 101, 152, 162]. Шляхом зворотнього зв'язку вони знижують активність гіпоталамо - гіпофізарної осі [89, 101, 152, 162]. Зараз синтезовано понад кількасот аналогів GnRH, серед яких: бусерелін, нафарелін, деслорелін і інші. Виділені зв'язки характеризуються короткотривалою дією і вимагають тривалого використання, тому випускаються найчастіше у вигляді підшкірних імплантів. Імплант Gonazon® містить 18,5мг azagly-nafareliny знижує рівень тестостерону до значення $< 0,1$ нг/мл через 29 діб, сперматогенез повністю припиняється через 5 тижнів після введення імпланту і досягає зменшення простати на 50% об'єму [101]. Даний препарат зареєстрований для сук [59, 60, 101]. По його застосуванню неплідність

утримується протягом 20 тижнів [91]. Імплант вмістом 6,6 мг бусереліну знижує рівень тестостерону до мінімальної позначки терміном 3 тижні, а ефект контрацепції утримується приблизно 33 тижні [141]. В Польщі і Україні (з 2017 року) для псів зареєстровано підшкірний імплант місткістю 4,7 мг деслореліну, який діє протягом 6 місяців. До 14 доби від постановки імпланту у більшості псів рівень тестостерону знижувався до 0 нг/мл і утримувався на такому рівні щонайменше 180 днів [162]. Через 6 тижнів передміхурова залоза зменшується на понад 50 % [143]. Не зареєстровано жодних побічних дій [143, 162]. Через 6 місяців від початку лікування простати відновлює своє функціонування [57, 58, 107, 162]. В інших країнах (Австралії і Новій Зеландії) доступним є імплант місткістю 9,4 мг деслореліну, який діє 12 місяців [91]. З метою швидкого досягнення зменшення розмірів простати перед або поряд із застосуванням аналогів GnRH можна давати антиандрогенові ліки, терапевтичний ефект яких проявляється раніше (наприклад октан озатерону).

З метою хімічної кастрації застосовуються також екзогенні андрогени (estry testosteronu) і пролактин [42, 148]. Наступною можливістю є ін'єкція безпосередньо в сім'яники, препуцій або спермопроводів відповідних хімічних речовин (наприклад kompletneho adiuwantu Freunda, szczepionki Bacillus Calmette Guerin, glukonianu cynku, glukonianu chlorheksydy), які викликають місцеві ушкодження, запальні зміни і ущільнення тканин сім'яників, що веде до непрохідності спермопроводів і азооспермії [46, 65, 89, 118, 158]. Однак не описаною є дія згаданих сполук на розміри передміхурової залози.

Фінастерид є антагоністом 5-альфа-редуктази типу 2 часто використовуваним у чоловіків [25, 77, 104], який знайшов застосування також і у ветеринарній медицині [4, 43, 50, 107, 152]. Руйнуючи дію 5-альфа-редуктази, яка викликає перетворення тестостерону в дигідротестостерон, він сприяє зниженню рівня дигідротестостерону в сироватці крові і в тканинах простати, не здійснюючи при цьому вплив на рівень тестостерону в сироватці

крові [50, 70, 77, 133, 149, 151, 154]. Використання фінастариду не гальмує цілком продукцію дигідротестостерону, оскільки фінастерид є антагоністом 5-альфа-редуктази типу 2, натомість тип 1 цього ензиму припиняє свою функцію. Задавання $per\ os$ в дозі 0,1 до 0,5 мг/кг маси тіла тварини кожні 24 години через 4 тижні сприяє зменшенню передміхурової залози [77, 161]. До своєї попередньої величини простата повертається через 2 місяці після завершення терапії [20, 70, 92, 107]. Окрім зменшення передміхурової залози виникає і зниження об'єму еякуляту, але без впливу на властивості сперми [70, 77, 92, 151]. У псів не описано інших побічних впливів [107]. До свого попереднього розміру простата повертається через 2 місяці після закінчення терапії [152].

Флутамід є препаратом, який крім застосування у медицині людини, можна використати і у псів. Його дія полягає у сповільненні транслокації протеїнового рецептора сім'яника в цитоплазмі після його зв'язування з тестостероном, або конкурує з ендogenous тестостероном зв'язаним з рецепторами в епітеліальних простатичних клітинах [43, 57, 161]. Флутамід дається орально в дозі 2,5 до 5 мг/кг маси тіла що 24 години 7 тижнів [161]. При застосуванні не виявляються зміни лібідо і якості сперми [57, 107, 161]. Однак, можливі неочікувані ефекти: незначна болючість молочних залоз, гінекомастія або ураження печінки у самців [161]. Аналогічно як і у випадку фінастериду через 2 місяці після закінчення лікування передміхурова залоза повертається до попередніх розмірів [12, 161]. Флутамід рідко застосовується, оскільки не зареєстрований як ветеринарний препарат і є теж дуже дорогим [11].

У лікуванні доброякісної гіперплазії простати у псів використовують також синтетичні прогестагени: октан мегестролу, октан медроксипрогестарону, октан делмадінону і октан хлормадінону [29, 42, 82, 107, 149]. Прогестагени гальмують виділення GnRH з гіпоталамусу і цим зменшують виділення тестостерону. Після тривалого застосування вищезгаданих речовин знову швидко виникає збільшення передміхурової

залози. Не рекомендується тривале застосування прогестагенів з огляду на можливість виникнення серйозних побічних ефектів таких, як надмірний апетит, гінекомастія, ураження печінки, цукровий діабет або гіперсекреція кори наднирників [42, 92, 152]. Октан хломадінону не викликав подібних побічних проявів, однак у вищих дозах зареєстровано негативний вплив на статеву систему і якість сперми [82, 84].

Також проводилися дослідження по застосуванню нестероїдного препарату антиестрогенної дії – тамоксифену. У перших дослідженнях описане зменшення розмірів простати при пероральному задаванні тамоксифену по 0,2 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів [26, 152]. Після закінченні лікування виявлене ослаблення лібідо, зниження якості сперми і зменшення сім'яників [23, 28, 98, 172]. На другому тижні лікування зафіксована азооспермія, яка утримувалась приблизно 60 діб. В наступних дослідженнях всі показники якості сперми повернулись до фізіологічної норми [23, 28, 172].

Активною речовиною, яка проявляє антиандрогенну і прогестагенну дії, є октан озатерону – ОА [20, 179]. Вона запобігає зв'язуванню андрогенів з їх рецепторами в передміхуровій залозі, а також блокує транспорт тестостерону до залози, внаслідок чого виникає зниження рівня внутрішньоклітинних андрогенів без впливу на статеву систему і якість сперми [20, 157]. Крім того головний метаболіт октану озатерону (15-бета-гідроксирований-октан озатерону) також має анти-андрогенний вплив [109, 110].

Октан озатерону (17-альфа-ацетокси-6-хлоро-2-окса-4,6-прегнадіен-3,20-діон) є стероїдом хімічно спорідненим з прогестероном. Є похідним октану хлормадінону [109, 110, 111] і проявляє в 5 разів сильнішу антиандрогенну дію [72, 157, 163]. Октан озатерону призначається перорально в дозі 0,25-0,5 мг/кг маси тіла щоденно протягом 7 діб [20]. Вже після 2 тижнів від закінчення терапії зареєстроване значне зменшення простати, а також зменшення внутрішньо простатичних кіст, що виникають

паралельно доброякісній гіперплазії [20, 163, 164, 179]. Крім загального підвищення апетиту інших побічних явищ не виявлено [20].

1.6. Узагальнення з огляду літератури

Патології передміхурової залози відносяться до розповсюджених захворювань і можуть розвиватись внаслідок інфекції, гормональних, анатомічних або ембріональних порушень. Захворювання простати частіше спостерігають у дорослих і старших тварин, що пояснюється гіпертрофією і гіперплазією органа під впливом андрогенів. Науковці багатьох країн світу сходяться у думці, що альтернативою хірургічним методам лікування є фармакологічна кастрація, а у випадку необхідності збереження репродуктивного потенціалу пса, застосування прегестагенів, які блокують активність 5- α -редуктази та андрогенні рецептори.

З літературних даних відомо, що у минулому в якості фармакологічної кастрації використовували синтетичні аналоги естрадіолу, дія яких полягала у гальмуванні виділення GnRH, що призводило до зменшення концентрації тестостерону у крові і зменшення величини передміхурової залози. Однак, ці препарати могли викликати: тромбоцитопенії, лейкопенії, смертельне апластичне неокрів'я, збільшення передміхурової залози внаслідок метаплазії. На сьогоднішній день у ветеринарній медицині знайшли застосування аналоги GnRH, які широко застосовуються у гуманній медицині та регулюють рівень тестостерону. Синтезовано понад кількисот аналогів GnRH, серед яких: бусерелін, нафарелін, деслорелін та інші. Вищеперелічені засоби характеризуються коротким періодом дії і вимагають постійного застосування. При їх застосуванні не помічено жодних побічних наслідків.

Проаналізувавши результати досліджень багатьох вчених у наукових публікаціях стає зрозумілим, що вивчення питань, які стосуються захворювань передміхурової залози є актуальними на сьогоднішній день, а розроблення ефективних методів лікування, зокрема, гіперплазії простати необхідні та дадуть можливість використовувати цінних племінних самців у репродуктивному циклі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

2.1. Вибір напрямів досліджень

За останнє десятиріччя в Україні, як і в багатьох інших країнах, особливу увагу лікарі ветеринарної медицини відводять дрібним тваринам - собакам і кішкам, які займають особливе місце в житті людини.

Не дивлячись на те, що в даний час відкриті і відкривається значна кількість приватних клінік з обслуговування дрібних тварин, знань про собак, а також даних про їх фізіологію і патологію, про діагностику більшості захворювань і застосування ефективних методів терапії при цих захворюваннях, включаючи й проблеми відтворення, у більшості лікарів ветеринарної медицини не достатньо, оскільки цим питанням у підготовці лікарів уваги приділяється мало і в більшості навчальних закладів робочими програмами вивчення їх не передбачалося.

Важливе місце у фізіології та патології розмноження дрібних тварин займає ветеринарна андрологія, яка вивчає причини неплідності самців, зокрема, пса (Кошовий В.П., Харенко М.І., 2005).

Неплідність (імпотенція) може бути постійною або носити тимчасовий характер, а її причини можливо розмежувати на декілька груп: причини фізіологічного походження та причини, обумовлені пухлинами, інфекціями тощо.

Передміхурова залоза є найважливішою додатковою статевозалозою у пса, роль якої є вироблення секрету, який переводить із неактивного (анабіотичного) в активний стан спермії та продукує простагландин PGF_2 PGE_2 . Поряд з тим захворювання, які уражають передміхурову залозу призводять до тимчасової або постійної неплідності пса та, у випадку, коли самець є цінним виробником, до значних економічних збитків. До таких захворювань можна віднести запалення простати, з гострим та хронічним перебігом, гіперплазію залози та метаплазію.

Гіперплазія та аденокарцинома це найчастіше діагностовані пухлини, але ефективних терапевтичних методів лікування із застосуванням гормональних речовин розроблено не достатньо. Тому проблема створення ефективних методів терапії та комплексного підходу до діагностики, лікування й профілактики даної патології є актуальною.

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2011-2018 років на базі кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького і на кафедрі репродукції з клінікою дрібних тварин Вроцлавського природничого університету, Республіка Польща. Окремі дослідження проведено в умовах клініки ветеринарної медицини «ДокторVET» (м. Львів) і ветеринарного кабінету «Vetpraktik» (м. Львів).

Для вирішення поставлених завдань дисертаційної роботи було проведено декілька етапів експериментальних досліджень.

Метою першої серії дослідів було вивчення поширення захворювань статеві системи псів у місті Львові (n=500) за даними звітності приватних ветеринарних клінік, встановлювали найпоширеніші клінічні ознаки гіперплазії передміхурової залози та диференціювали прояв кожної нозологічної форми патології простати залежно від віку. Для виконання завдання були вивчені статистичні дані, записи журналів реєстрації тварин і комп'ютерні бази даних «Enot» і «Vetdesk».

Мета другої серії дослідів передбачала розроблення методів ранньої діагностики захворювань простати у псів для запобігання в подальшому розвитку патології. Зокрема, вивчення ультрасонографічних змін структури простати псів за гіперплазії передміхурової залози, пофракційне отримання еякуляту з подальшим макро- і мікроскопічним аналізом, визначення гематологічних і біохімічних змін крові, аналізу сечі, рівня гормонів, цитологічного дослідження секрету простати та гістологічного дослідження структури простати.

Метою третього етапу досліджень було застосування фармакологічної терапії з використанням імпланту «Suprelorin 4,7 mg» в псів дослідної групи та оцінка ефективності проведеного лікування. Для виконання поставленого завдання вибраним у дослідну групу 10 псам з гіперплазією простати було підшкірно в ділянку холки введено імплант «Suprelorin® 4,7 mg» одноразово. Щомісяця проводились ультразвукографічне і ендокринологічне дослідження.

2.2. Матеріали і методи досліджень

Для виконання поставлених завдань за результатами ультразвукографічного дослідження відібрали 20 псів (7 псів породи німецька вівчарка; 5 псів породи йоркширський тер'єр; 2 пси породи англійський кокер – спаніель; 2 пси породи чорний тер'єр; 1 пес породи американський стафордширський тер'єр; 1 пес породи чау-чау; 1 пес породи лабрадор; 1 пес породи доберман) - пацієнтів кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Зверєвої Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, яким, зі згоди власників, попередньо проведене обстеження з метою контролю розмірів простати. Взяті для дослідження тварини були в добрій кондиції, харчувались два рази в день спеціалізованими кормами, вигул проводився двічі в день тривалістю 30-120 хвилин. Вік досліджуваних псів становив від 3 до 12 років, а маса тіла від 3 до 65 кілограмів.

На основі загального клінічного дослідження описано наявність клінічних ознак типових для доброякісної гіперплазії передміхурової залози. В анамнезі зібрано інформацію про поведінку тварин перед застосуванням імпланту. Ректальне дослідження проводилось з метою окреслення ступеня збільшення дорзальної поверхні простати, симетричності, форми, консистенції, рухливості, температури і болючості. При виконанні даної маніпуляції використовувались одноразові рукавички і вазелінова олія.

Ультрасонографічне дослідження сечостатевої системи псів проводилось через черевну стінку апаратом Honda 2000 з використанням мікроконвексного датчика з частотою хвилі 3 – 5 – 7,5 МГц (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Апарат УЗД Honda 2000.

Документація ультразвукових зображень простати була зібрана у вигляді фотографій в форматі JPEG. Підготовка пацієнтів включала в себе обмеження вживання газоутворюючих кормів, фіксацію тварин згідно загальноприйнятих правил, вистригання, виголювання шерстного покриву в місці проєкції досліджуваного органа, знежирення шкіри і нанесення на ділянку тіла рідини, що покращує контакт ультразвукового датчика з поверхнею. У якості контактної речовини використовували спеціальний гель. Пацієнта (пса) фіксували у стоячому положенні або лежачи на боці. Наповнений сечовий міхур виступав у якості орієнтиру і акустичного вікна, дослідження проводили у напрямку шийки сечового міхура – топографічного місця розташування простати. Для підтвердження ідентифікації залози пальцем у гумовій рукавичці через анус і ампулу прямої кишки пальпували простату і підводили її до датчика, чим досягали візуалізації на моніторі. Досліджували в поздовжньому і поперечному зрізах. При дослідженні визначали розмір, структуру, симетричність передміхурової залози, а також

вимірювали величину включень в паренхімі. Додатково проводили ультрасонографічне дослідження сім'яників з метою виключення наявності утворів, які б могли викликати гіперестрогенізм і плоскоклітинну метаблазію простати. Визначали також ехогенність сечі в сечовому міхурі і товщину його стінок з метою виключення запалення передміхурової залози, яке часто виявляється одночасно з запаленням сечового міхура.

Для оцінки якості еякуляту псів було поділено на три групи: одну контрольну (К, n=5) і дві дослідні (Д1 і Д2, n=10). До Д1 увійшли пси великих порід (німецька вівчарка, чорний тер'єр, стафордширський тер'єр, лабрадор, доберман), до другої Д2 пси малих (декоративних) порід (йоркширський тер'єр, n=5). Поділ на дві дослідні групи пов'язаний з залежністю об'єму еякуляту псів від маси тварини. Сперму від псів отримували пофракційно методом мастурбації у градуйовані пробірки з гумовими насадками. Перша фракція характеризувалась малим об'ємом – від 0,1 до 2,0 мл. Це прозора, водяниста рідина з рН 6,3 – 7,0, що не містить спермій. Вона необхідна для очищення уретри. Об'єм другої фракції (основної) становив 0,1 до 3,0 мл. Вона густа, сіро-білого кольору, рН 6,1 і містить велику кількість спермій [11]. Третьою фракцією є виділення секрету простати. Вона характеризувалась великим об'ємом – від 3 до 20 мл, прозора, має рН від 6,3 до 6,7 (в середньому 6,5) і містить незначну кількість спермій. Об'єм всього еякуляту залежав від величини пса і частоти взяття сперми. Еякуляція тривала від 5 до 15 хв. Іноді припинялась через декілька хвилин після початку, а потім знову продовжувалась. Процес еякуляції контролювали шляхом пальпації пульсації на уретрі позаду цибулин прутня, а також за скороченням м'язів ануса.

Після закінчення взяття сперми, спостерігали за псами до закінчення спадання ерекції. Для запобігання виникнення парафімозу змазували препуцій після отримання сперми вазиліном.

Свіжоотримані еякуляти оцінювали макроскопічно за зовнішніми ознаками (колір, запах, консистенція, об'єм). Мікроскопічно в розчавленій

краплі еякуляту визначали густину, активність сперміїв (бали), концентрацію сперміїв за допомогою лічильної сітки камери Горяєва (млн/мл), відсоток мертвих і патологічних форм сперміїв встановлювали у мазку в 5 полях зору. Досліджували виживання сперміїв в не розведеної спермі при зберіганні за температури 5° С до припинення прямолінійно-поступального руху (год).

Для вимірювання об'єму еякуляту користувалися чистими, сухими, теплими градуйованими циліндрами – спермоприймачами.

З мікроскопічних показників визначали густоту і активність. Густота сперми – насичення її статевими клітинами. Цей показник, як і рухливість сперміїв, має пряме відношення до запліднюваності самок. Визначення густини сперми і рухливості сперміїв проводили одразу після отримання еякуляту у роздавленій краплі не розрідженої сперми за допомогою мікроскопа при збільшенні у 180-300 разів на столику Морозова при температурі 38 – 40° С. В нормі у еякуляті вміст сперматозоїдів з прямолінійним поступальним рухом повинен становити понад 70 %. Оцінку активності сперміїв проводили в розчавленій краплі за 10 – бальною системою одночасно з вивченням густоти сперми: за кожних 10 % сперміїв із прямолінійно-поступальним рухом ставили один бал.

При визначенні гематологічних і біохімічних змін крові псів за фізіологічної норми простати та при гіперплазії до контрольної (К) групи було відібрано 14 тварин, а до дослідної (Д) – 6. Кров у собак отримували з латеральної підшкірної вени передпліччя (v. cephalica). Забір крові був проведений з дотриманням правил асептики та антисептики. У якості антикоагулянта використовували трилон Б у співвідношенні 9:1. В крові визначали вміст гемоглобіну геміглобінціанідним методом за Л. М. Піменовою та Г. В. Дервізом (1981). Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали за допомогою капіляра Панченкова. Лейкоцити рахували в лічильній сітці камери Горяєва у 100 великих квадратах. Лейкограму крові – шляхом диференціації та підрахунку клітин різних форм лейкоцитів у мазках крові, пофарбованих за методом Романовського-Гімза.

Для отримання сироватки пробу крові відстоювали 15 хв в пробірках у термостаті. Для відділення сироватки від згустка по внутрішній стінці пробірки проводили нержавіючою металевою паличкою. Центрифугували при швидкості 3000 обертів за хвилину протягом 20 хвилин. Відбирали сироватку крові за допомогою піпетки-дозатора у стерильний епендорф. Вміст загального протеїну в сироватці крові визначали біуретовим методом (Josephson B., 1957), альбуміну – методом електрофорезу в агаровому гелі у модифікації С. А. Карпюка (1962), загального білірубину – за методом Ієндрашика, Клеггорна і Грофа (1975), активність АлАТ і АсАТ визначали кінетичним методом (Shumann G., Klauke R., 2000), активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) – за методикою Севела (Shumann G. et al., 2002), лужної фосфатази, амілази, концентрацію сечовини визначали уреазним методом (Тобассо А. et al., 1979), креатиніну – за реакцією Яффе (Bartels H. et al., 1971), холестеролу, кальцію, фосфору і глюкози на біохімічному аналізаторі BioChem SA Plus (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Біохімічний аналізатор-напівавтомат Bio Chem SA Plus

Для встановлення змін у сечі за патології простати до К групи увійшло 9 псів, а до Д групи – 11. Збір сечі проводили під час акту сечовиділення. Дослідження осаду сечі проводили мікроскопічним методом. Об'єм, колір та

прозорість сечі визначали органолептично. Реакцію сечі та кількість білка визначали діагностикумом «Пентафаном» фірми Lachema, а питому вагу – урометром.

Ендокринологічне дослідження полягало у визначенні рівня андрогенів, естрогенів та гормонів щитоподібної залози у сироватці крові дослідних тварин. Для виконання даного завдання у К і Д групи вибрано по 10 псів. Кров відбирали натще з латеральної підшкірної вени передпліччя (*v.cephalica*), відстоювали, центрифугували та відбирали сироватку піпеткою-дозатором. Рівень гормонів визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем ООО «ХЕМА» (Російська Федерація) в сертифікованій спеціалізованій ветеринарній лабораторії «Бальд» (м.Київ). Рівень тестостерону, естрадіолу, трийодтироніну загального, лютеїнізуючого та тиреотропного гормонів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Визначення естрадіолу, тестостерону та трийодтироніну загального базується на використанні конкурентного ІФА. На внутрішній поверхні лунок планшету містяться іммобілізовані поліклональні антитіла кролів до естрадіолу, моноклональні антитіла мишей до тестостерону та трийодтироніну загального. Відповідно гормон із зразка конкурує із кон'югованим гормоном зв'язуванням з антитілами на поверхні лунки. В результаті утворюється зв'язаний з пластиком «сендвіч», який містить пероксидазу. Визначення тиреотропного та лютеїнізуючого гормонів базувалося на використанні «сендвіч»- варіанту твердофазного ІФА. На внутрішній поверхні лунок планшета іммобілізовані моноклональні антитіла мишей до бета-ланцюга ТТГ і бета-ланцюга ЛГ людини відповідно. В лунках планшета, при додаванні досліджуваного зразка, відбувається зв'язування гормону, який міститься в досліджуваному зразку, з антитілами в твердій фазі. Утворений комплекс виявляють за допомогою кон'югату моноклональних антитіл мишей до бета-ланцюга ТТГ та альфа-ланцюга ЛГ/ФСГ/ХГ людини з пероксидазою хрому. Під час інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину (ТМБ) відбувається зафарбовування

розчинів в лунках. Інтенсивність зафарбовування зворотно пропорційна концентрації гормону в досліджуваному зразку.

Перед отриманням проб секрету передміхурової залози, пса вводили у стан загального наркозу, дозування проводили з розрахунку атропіну 0,02 мг/кг, седазину 0,1 мл/кг. У сечовий міхур з дотриманням асептики вводили стерильний уретральний катетер з метою звільнення його від залишків сечі. Наступним етапом отримання секрету було промивання фізіологічним розчином з повною аспірацією вмісту та виведенням катетера назовні. Після цього вводили інший стерильний уретральний катетер до простатичної частини уретри, пальпаторно контролюючи дану маніпуляцію трансректально (рис. 2.3). Далі вводили 10 мл фізіологічного розчину через катетер, піддаючи масажу передміхурову залозу, та аспірували весь вміст. Отриманий змив секрету фарбували розчином гематоксиліну та еозином. Препарат досліджували під мікроскопом при збільшенні: окуляр 10 об'єтив 40.



Рис. 2.3. Введення стерильного катетра в уретру пса для отримання секрету простати

Біопсію простати проводили за допомогою голки (біотому), яку вводили у передміхурову залозу через черевну стінку під контролем УЗД.

Перед проведенням біопсії кожного з відібраних псів вводили в стан седації. Після цього фіксували тварину у спинному положенні, виголювали шерсть навколо мошонки, місцево знеболювали і дезінфікували ділянку, на якій проводили біопсію. Фіксували датчик навпроти простати в проекції її поперечного перерізу. Встановлювали висоту простати, після чого відповідно позначили на біотомі, щоб визначити глибину введення. Під контролем УЗД датчика проводили біопсію. Вивівши біопсійну голку перевіряли відсутність кровотечі.

Отримані проби біопсійного матеріалу фіксували у 10 % розчині формаліну, зневоднювали в етиловому спирті, поступово збільшуючи його концентрацію. Для витіснення спирту, проби досліджуваного матеріалу поміщали в ксилол. Потім проводили підготовку до залиття пластичним парафіном. Зрізи виготовляли на мікротомі, переносили у теплу воду (температура 40 °С) і наклеювали на предметні скельця. Препарати фарбували гематоксиліном Вайгерта (3–15 хв.) та барвником ван Гізона (5 хв.) з необхідним почерговим використанням спиртів і води за класичною методикою. Вивчення і фотодокументування матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-100 (ВО «SELMІ», м. Суми, Україна). Мікрофотографування проводилося за допомогою цифрової фотокамери «Olympus Camedia C-480 ZOOM» (Olympus corp., Японія). Морфометричні методи дослідження проведені за допомогою комп'ютерної програми «Biovision-4.01».

З метою консервативного лікування використовували імплант «Suprelorin 4,7 mg» (рис. 2.4). Перед імплантацією дезінфікували ділянку шкіри 70° спиртом, щоб уникнути інфекції. Потім знімали захисний ковпак з центру Luer-Lock та прикріплювали аплікатор до центру Luer-Lock імплантату. Імплант можна вводити підшкірно між дорзальною ділянкою шиї і поперековою областю. Для постановки імпланту злегка піднімали шкіру між лопатками і вводили канюлю голки по всій довжині. Уникали імплантації в жирову тканину, оскільки в місцях з низьким вмістом судин може

погіршуватися транспорт лікувальної речовини. Тримали поршень аплікатора повністю натиснутим, повільно виймаючи канюлю. При виведенні стискали шкіру на місці імплантації і підтримували тиск протягом приблизно 30 секунд. Наявність введених імплантів пальпували через шкіру.



Рис. 2.4. Імплант «Suprelorin 4,7 mg»

Статистичну обробку даних проводили за допомогою SPSS (IBM, USA), при цьому визначали t-критерій Стюдента з визначенням середньої арифметичної (M), статистичної похибки середньої арифметичної (m), вірогідності різниці (P) між середніми арифметичними двох варіаційних рядів за довірчим коефіцієнтом для різниці середніх (t), коефіцієнта кореляції (r). Різницю між двома величинами вважали вірогідною за $*p \leq 0,05$; $**p \leq 0,01$; $***p \leq 0,001$.

При виконанні експериментальних досліджень було дотримано всіх біоетичних вимог до тварин, що відповідають Статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 16.10.2012 р. № 5456 – VI та «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), міжнародним біоетичним нормам Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» від 13.11.1987

р., наказу Міністра освіти і науки, молоді та спорту України 01.03.2012 р. № 249 зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 16 березня 2012 р. № 416/20729 про «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Моніторинг поширення та клінічних проявів гіперплазії передміхурової залози псів у місті Львові

В умовах інтенсивного розвитку ринку ветеринарних послуг в Україні з'являється чимало приватних ветеринарних клінік, які проводять діагностику та лікування різних захворювань у собак. При цьому ця сфера потребує глибших досліджень щодо застосування сучасних діагностичних та ефективних лікувальних методів більшості захворювань у собак, включаючи й патології, які призводять до порушення функції відтворення.

За даними звітності ветеринарних клінік «ДокторVET» і «Vetpractic», а також клініки кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин імені Г.В. Зверєвої Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького у період з 2011 по 2018 роки простежується тенденція до зростання частоти виявлення патологій простати у псів з 15 % до 85 % (рис. 3.1).

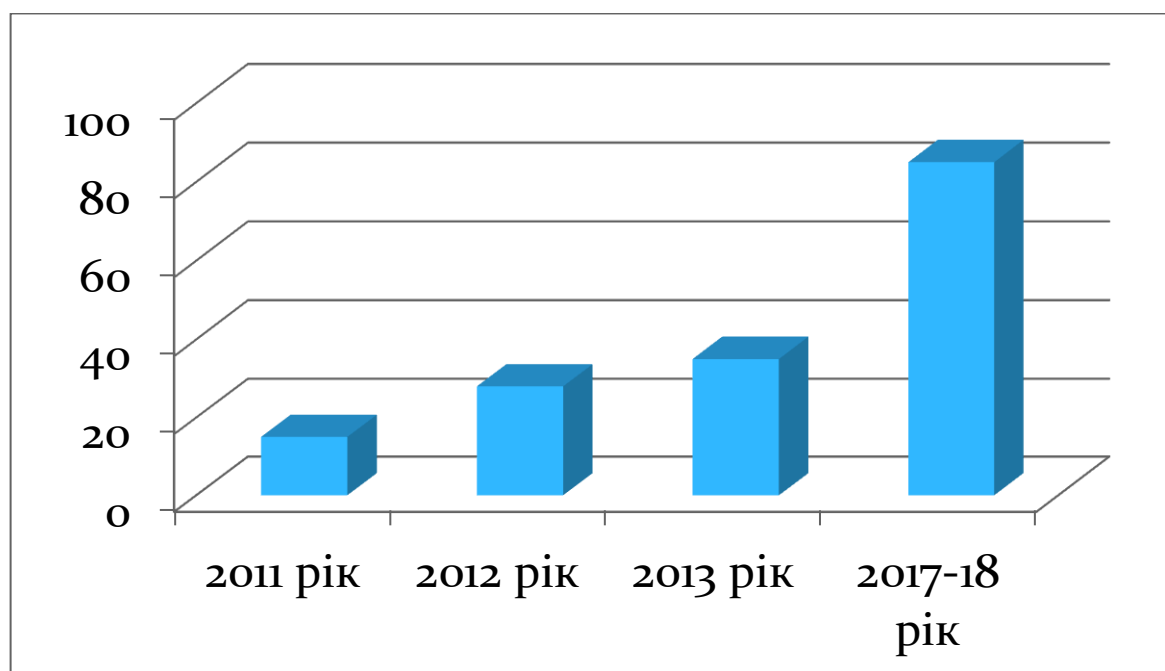


Рис. 3.1. Частота виявлення патологій простати псів, %

При вивченні взаємозв'язку виникнення кожного з видів захворювань передміхурової залози із віком тварини встановлено, що у 74% молодих псів (до 5 років) простата знаходилася у фізіологічній нормі. З патологічних станів найчастіше (12%) у даному віці діагностовано гострий простатит (рис. 3.2).

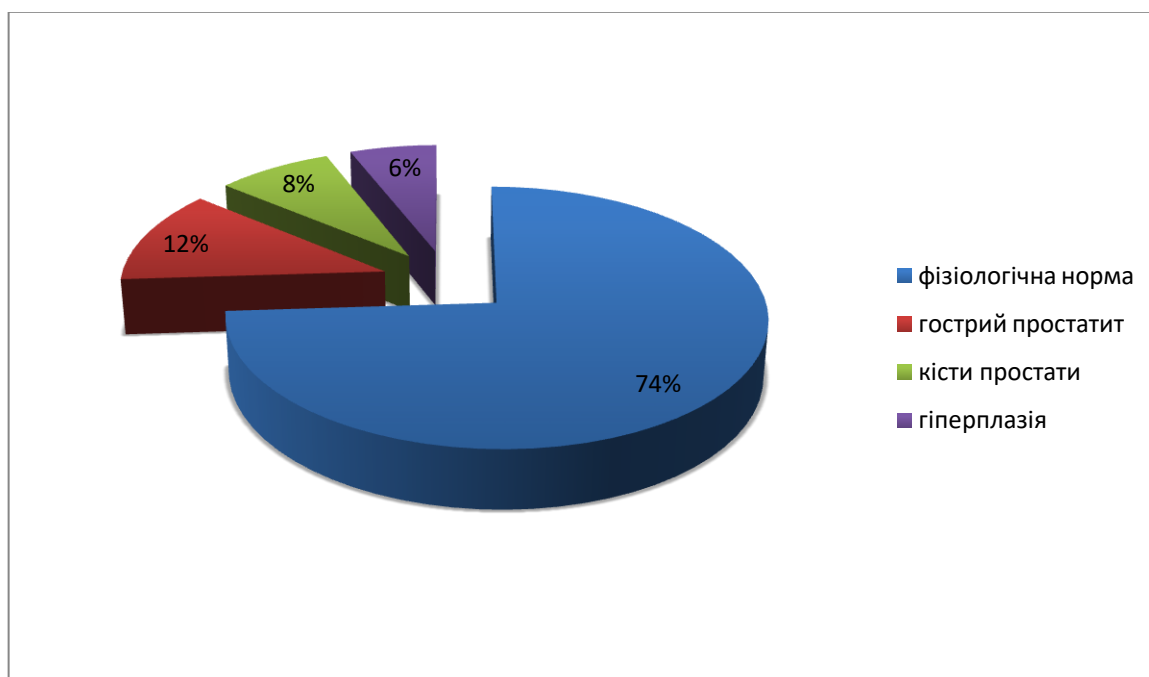


Рис. 3.2. Поширення патологій простати у 1-5 – річних псів, n=50

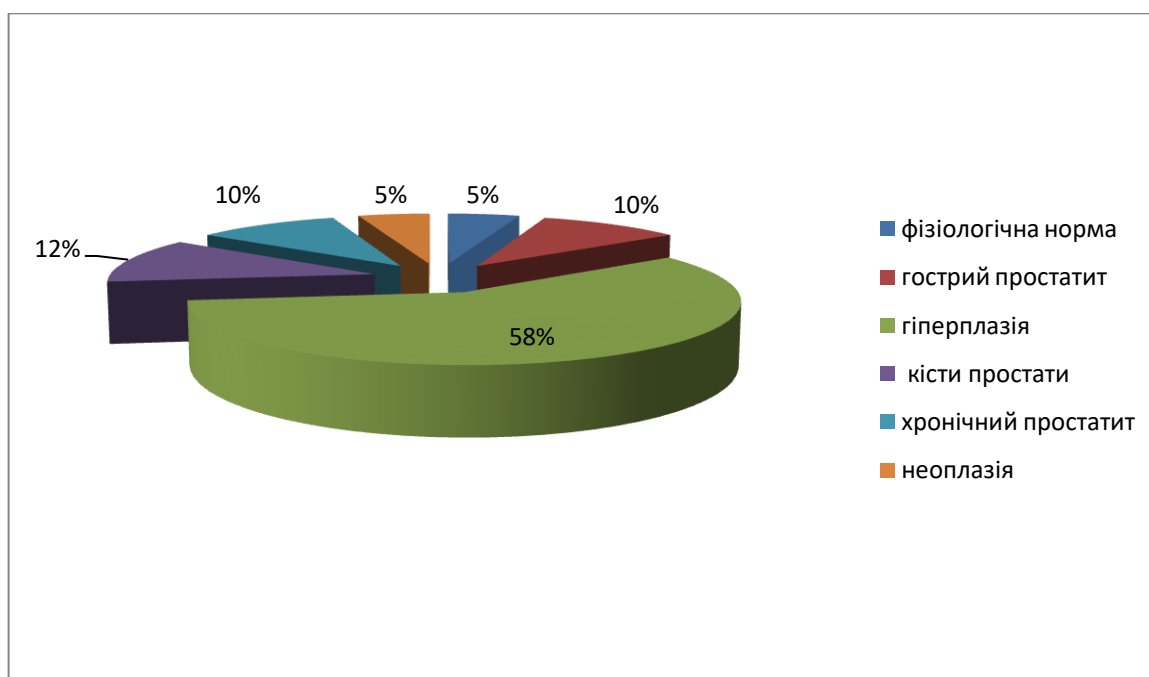


Рис. 3.3. Поширення патологій простати у 5-9 – річних псів, n=200

Встановлено, що найбільше поширення серед псів віком 5-9 років набула доброякісна гіперплазія передміхурової залози (58% від усіх патологій простати); в меншій мірі – 15% хронічний простатит, 12% – кісти передміхурової залози, 8% – аденокарцинома, а гострий простатит діагностували лише у 7% хворих (рис. 3.3). У псів старшого віку (з 9 років) простата у фізіологічній нормі та гострий простатит не були діагностовані. Зростала кількість виявлених неоплазій (26 %) і хронічного простатиту (20 %). Найвищим залишався відсоток виявлення гіперплазії передміхурової залози (рис. 3.4).

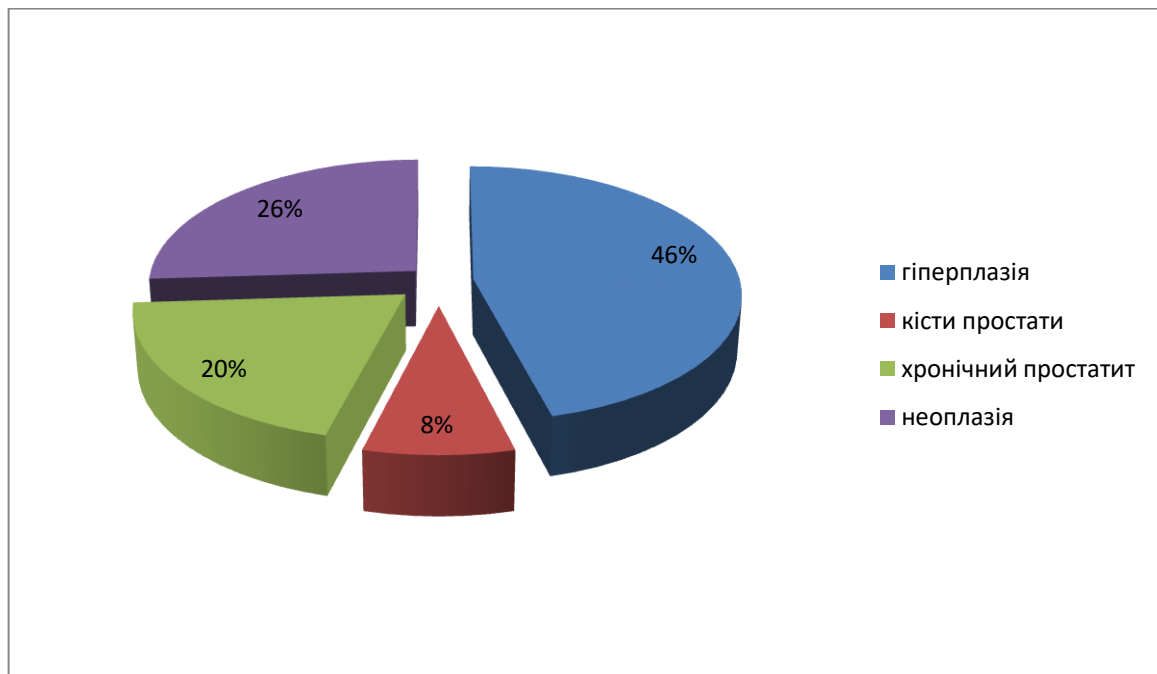


Рис. 3.4. Поширення патологій простати у псів старших 9 років, n=50

Вивчено вікову динаміку частоти виявлення у тварин гіперплазії простати (з 3 річного віку – у 8,8% псів, з 5-річного – у 30%, з 7-річного – у 47%) (рис. 3.5).

Різниці в частоті виявлення гіперплазії передміхурової залози у інтактних (не мали жодної в'язки) і розв'язаних самців не встановлено. Проте, визначено збільшення кількості діагностованих випадків згаданої патології з віком (з 5-річного віку).

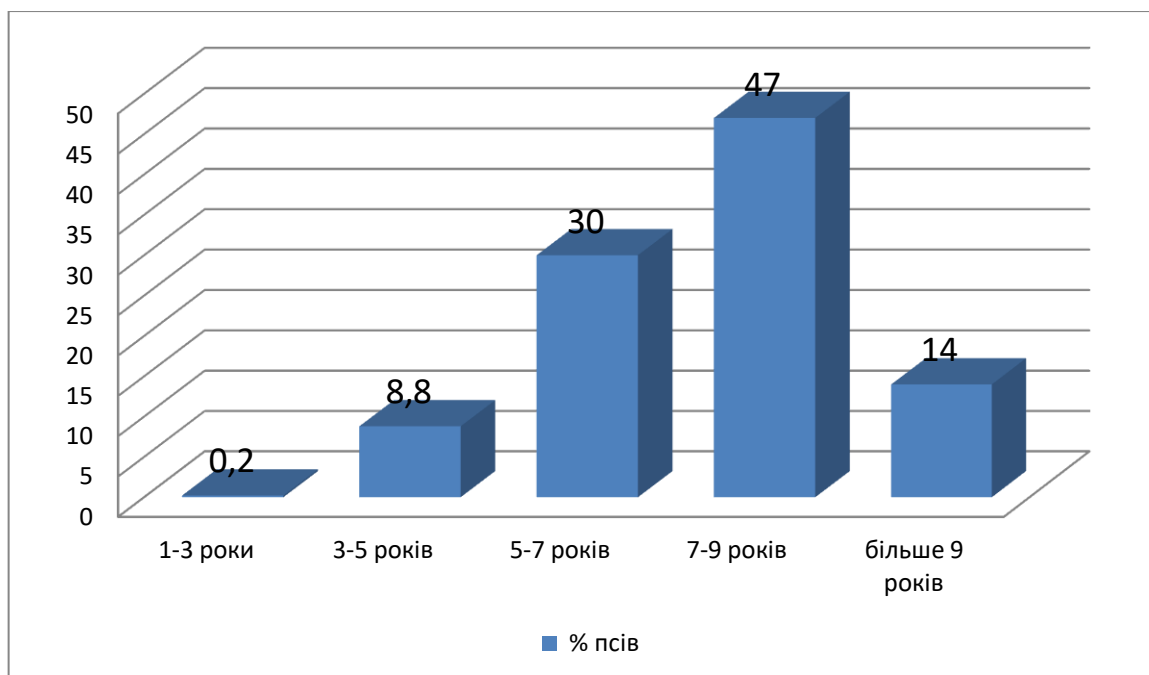


Рис. 3.5. Частота виявлення гіперплазії простати у псів за віком, n=500

Низький рівень діагностування гіперплазії передміхурової залози в псів старшого віку (більше 9 років), ймовірно, пов'язаний з тим, що для багатьох порід це крайня межа їх життя.

Таблиця 3.1

Клінічні ознаки гіперплазії передміхурової залози у псів, n=500

Симптоми	Частота виявлення, кількість псів (%)
Зниження лібідо	51 (10,2 %)
Виділення з препуція	56 (11,2 %)
Зміна кольору сечі	54 (10,8 %)
Зниження якості сперми	58 (11,6 %)
Труднощі при дефекації	66 (13,2 %)
Проблеми з сечовиділенням	-
Труднощі при ході	-
Відсутні ознаки	215 (43 %)

За вивчення найбільш поширених клінічних ознак гіперплазії простати встановлено, що найчастіше у ветеринарні клініки звертались господарі

тварин з скаргами на зниження лібідо у їх псів (10,2 %), зміну кольору сечі (10,8 %), погіршення якості еякуляту (11,6 %), виділеннями з препуція (11,2 %), при цьому загальний стан, апетит і активність залишались без змін (Табл. 3.1).

У 43 % пацієнтів клінічні ознаки згаданої патології були відсутні, а гіперплазію простати діагностовано за планової диспансеризації тварини під час проведення УЗД.

Більшість клінічних проявів захворювань простати носять неспецифічний характер (гематурія, анурія, болючість, закрепи, рухова дисфункція), тому першочергово ці клінічні ознаки пов'язують з ураженнями інших органів (сечового міхура, травного каналу, або опорно-рухового апарату) (Gobello and Corrada, 2002; Kharenko et al., 2005).

При вивченні загального стану тварин температура тіла коливалась в межах 37,8–38,8° С, частота серцевих скорочень 86-115 уд./хв., кількість дихальних рухів за хвилину – 12-20. Всі показники були в межах фізіологічної норми.

При ректальному пальпаторному дослідження встановлено, що за гіперплазії простата псів збільшена в розмірах, гладкої конфігурації, однорідної структури, пружної консистенції, рухома, не болюча.

Таким чином, гіперплазія простати є найбільш поширеною нозологічною формою патології передміхурової залози у псів з 5-7 -річного віку (58 %). Наявність перерахованих симптомів у некастрованих самців старших 4–5 років являється показанням до детального обстеження передміхурової залози.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [187]:

Івахів М.А., Стефаник В.Ю., Nizanski W. Хвороби простати у псів: етіологія, діагностика, лікування. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2011. Т. 13, №2 (48), Ч. 1. С. 86 – 96.

3.2. Ультрасонографічна діагностика захворювань передміхурової залози у псів

Показаннями для обстеження псів з підозрою на захворювання передміхурової залози були дизурія, гематурія, болі в області промежини, порушення функції відтворення, копростаз, невідповідність передміхурової залози фізіологічним нормам, які виявляються при ректальному обстеженні.

При проведенні діагностичних заходів з допомогою ультразвукового апарату завданнями, які стояли перед нами, були визначення форми, розмірів та ехоструктури передміхурової залози, стану її контурів і капсули.

Особливостями проведення обстеження є те, що воно може виконуватись трансректально і трансабдомінально. Для трансректального способу необхідний спеціальний датчик. Проведення трансабдомінального дослідження в більшості випадків достатньо, але для встановлення діагнозу цей спосіб поступається в показовості трансректальному. При проведенні дослідження наповнений сечовий міхур виступає в якості орієнтиру і акустичного вікна місця знаходження простати. Для підтвердження вірності ідентифікації передміхурової залози ректально пальпують простату і підводять її до датчика, досягаючи візуалізації на моніторі. Дослідження проводять в поздовжньому та поперечному розрізах.

Ультразвукова картина передміхурової залози досліджених псів за фізіологічної норми була сферичної або грушеподібної форми в поздовжньому розрізі, в поперечному – симетричної круглої або грушеподібної, в деяких випадках була можлива візуалізація лівої та правої часток (рис. 3.6). Контури залози були рівні, товщина капсули диференціювалась 1-2 мм. Наші дослідження збігаються з даними В.В. Іванова (2005 р.), який встановив, що паренхіма передміхурової залози за фізіологічної норми помірно ехогенна, однорідна, в більшості випадків являється множиною невеликих точкових або лінійних структур.



Рис.3.6 Ультрасонографічна картина простати пса за фізіологічної норми, розміром 18,3×15,6 мм: 1 – простата; 2 – сечовий міхур

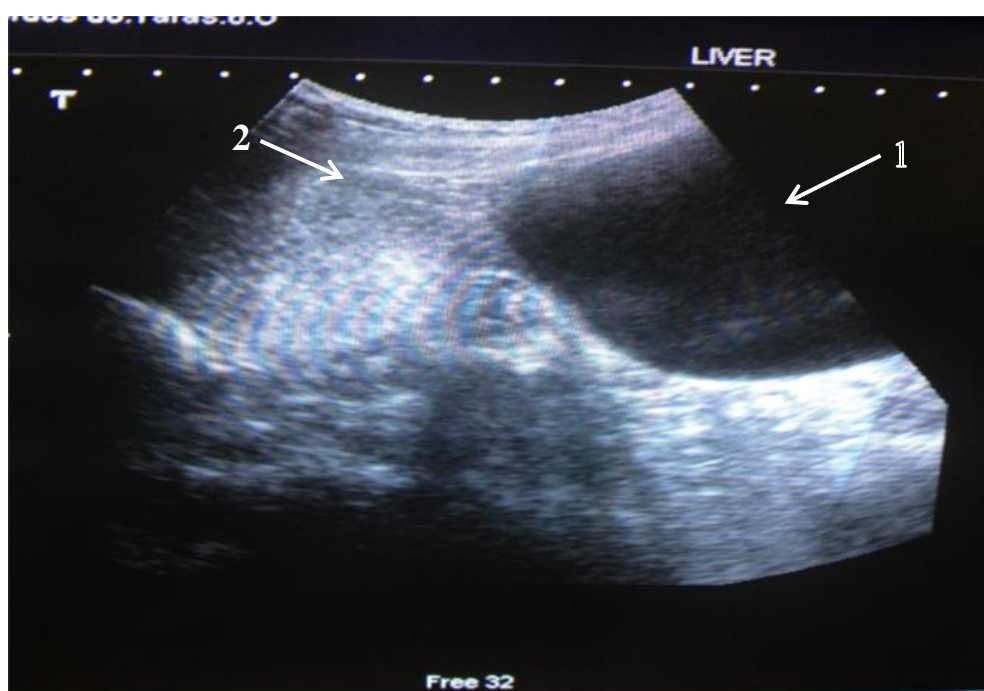


Рис. 3.7. Гіперплазія простати у 8-річного американського стафордширського тер'єра (розмір 49,3×36,4 мм): 1 – сечовий міхур, 2 – збільшена простата

При гіперплазії простата була рівномірно збільшена. Ультразвукова картина ехопозитивна, можливі невеликі порожнини без артефакту дистального підсилення. Змін у місцевих лімфовузлах не виявлено (рис. 3.7).

При гострому запальному процесі передміхурова залоза була збільшеною. Діагностувалось зниження ехогенності з поступовим її зникненням, потім, при розвитку даного процесу, спостерігалась неоднорідна структура при дифузному підвищенні ехогенності. В процесі втягування перипростатичних тканин в запальний процес межі простати ставали все менш чіткими. При перебігу хронічного запального процесу візуалізувалась неоднорідна структура, щільність паренхіми, підвищена ехогенність. Розміри передміхурової залози були в межах фізіологічної норми або незначно зменшені. Контури передміхурової залози візуалізувались як рівні, так і з зазубреними внаслідок фіброзних спайок тканинами, які розміщені навколо залози.

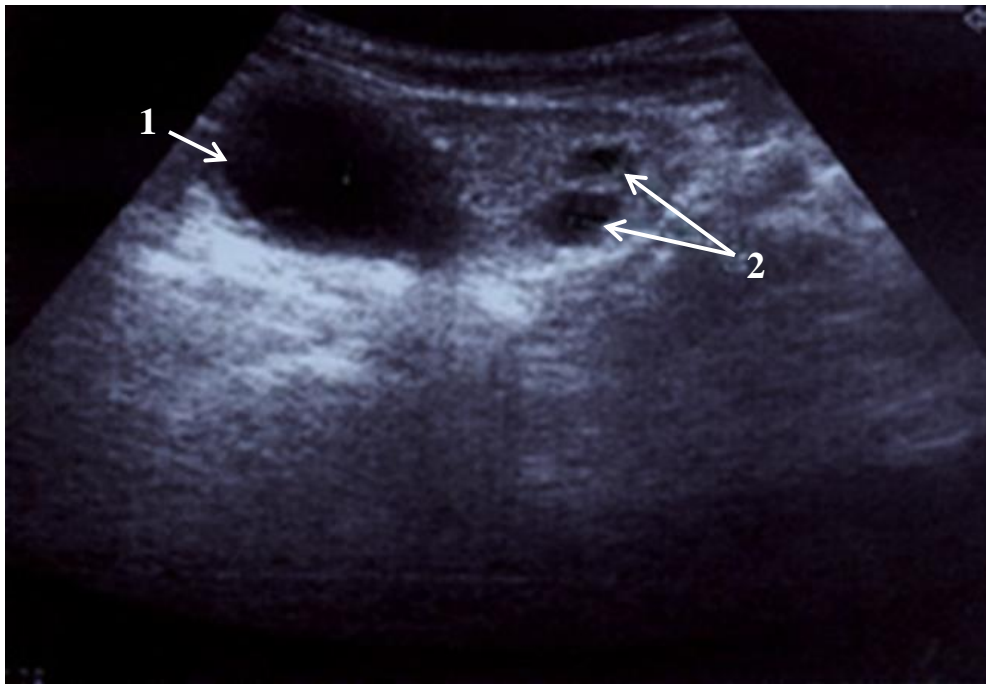


Рис. 3.8. Простата 9-річного пса породи німецька вівчарка з інтрапростатичними кістами: 1 – сечовий міхур, 2 – ехонегативні порожнини (кісти)

Кісти простати візуалізувались у 7 псів (70 %) у вигляді великих ехонегативних каверн (рис. 3.8), з ефектом дистального підсилення, а при звапненні було видно тіні. Кісти передміхурової залози часто утворювались внаслідок її обструкції, пов'язаної з десквамацією клітин при метаплазії або

гіперплазії, з наявністю конкрементів. При наявності неінфікованих кіст невеликого розміру симптоми відсутні. Парапростатичні кісти діагностувались латерально відносно передміхурової залози і сечового міхура та, іноді, містили значний об'єм рідини. Походження кіст невідоме, однак можна припустити наявність рудиментів мюллерової протоки.

Абсцеси при ультразвуковому обстеженні простати спочатку являли собою гіпоехогенні вогнища. Пізніше формувалась стінка капсули абсцесу, при цьому знижувалась ехогенність решти паренхіми внаслідок зменшення запальної інфільтрації. Сформований абсцес - це ехонегативний утвір з нерівною поверхнею, який містив різноманітну кількість ніжних внутрішніх структур або практично повністю їх позбавлений.

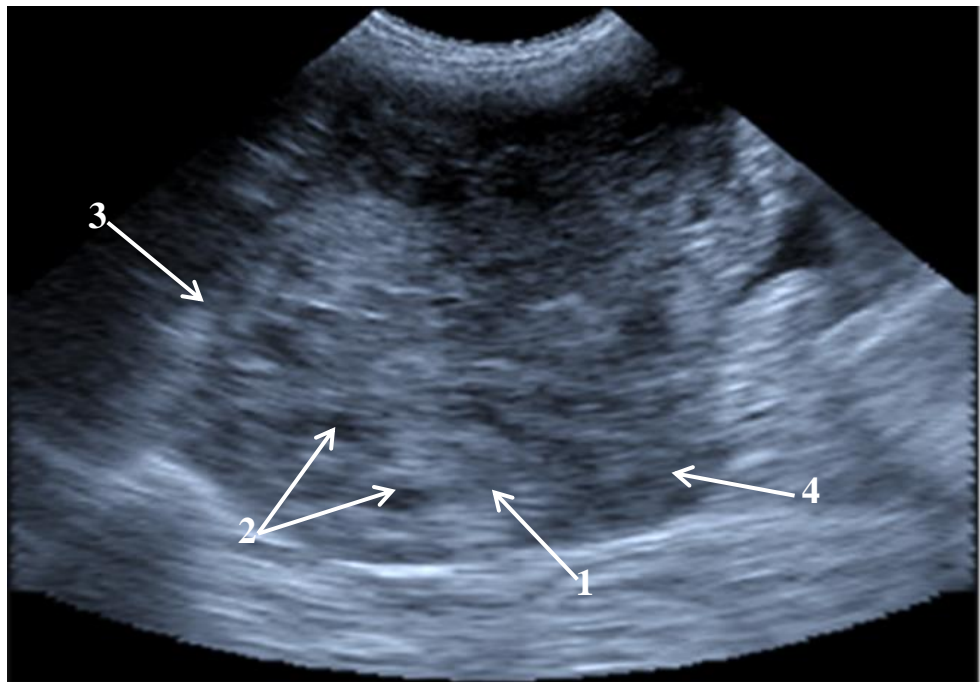


Рис. 3.9. Дифузне новоутворення простати:

- 1 – ущільнення структури, 2 – ділянки розпаду, 3 – нечіткі контури,
4 – розмита структура

У випадку новоутворень простата була збільшена, асиметрична, часто з нерівними і не чіткими межами. Паренхіма неоднорідна, ехогенність підвищена, присутня багатовогнищева гіперехогенність (рис. 3.9). Іноді спостерігались ділянки звапнення тканин передміхурової залози. У випадку

проростання пухлини в суміжні тканини порушувалась цілісність капсули залози.

За результатами ультрасонографічної діагностики встановили, що за гіперплазії простата збільшених розмірів, ущільненої гіперехогенної однорідної структури, можливі дрібні анехогенні включення правильної форми з чіткими контурами (кісти) різного діаметру, межі залози рівні, капсула візуалізується, можлива диференціація доль.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [188]:

Івахів М.А. Ультрасонографічна діагностика захворювань передміхурової залози у псів. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2011. Т. 13, №4 (50), Ч. 1. С. 153–157.

3.3. Показники якості сперми псів при порушеннях функції простати

Метою даного етапу досліджень було визначення показників якості сперми пса, отриманої методом мастурбації з пофракційним розділенням, за фізіологічної норми та при структурних змінах у простаті

За результатами УЗД було сформовано дві дослідні групи тварин і одну контрольну. Критерієм формування дослідних груп було збільшення розмірів простати і структурні зміни (підвищення або пониження ехогенності, гіпо- і анехогенні включення в паренхімі) у ній. В результаті було сформовано три групи: 1 – контрольна, сформована з здорових тварин (німецькі вівчарки – 3 тварин, йоркширські тер'єри – 2 тварин, віком 2-4 роки), 1 дослідна (Д1) – тварини великих порід (добермани і лабрадори - 5 тварин, віком 7-12 років) із змінами структури простати, друга дослідна (Д2) - тварини малих декоративних порід (йоркширські тер'єри – 5 тварин, віком 5-8 років) із змінами структури простати.

У обстежених методом ультрасонографії псів були виявлені структурні зміни в передміхуровій залозі, зокрема збільшення залози в об'ємі, підвищення ехогенності та неоднорідність структури паренхіми, анехогенні

включення різного розміру. Також потрібно відмітити, що при отриманні сперми, пси реагували агресивно, що свідчить про болючість даної маніпуляції.

Таблиця 3.2

Показники якості еякуляту псів при макроскопічному дослідженні, $M \pm m$

Показники	Контрольна група, n=5	Дослідні групи тварин, n=10	
		Д1	Д2
Колір	Молочний	Жовтуватий	Сірий
Запах	Специфічний	Сечі	Специфічний
Консистенція	Молока	Водяниста	Водяниста
Об'єм (мл)	9,8±1,5	6,2±0,37*	5,4±0,24*

Примітка: * $p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою

У результаті проведених макроскопічних досліджень (табл. 3.2), встановлено, що еякуляти, отримані від здорових псів, мали характерний молочний колір, специфічний запах, консистенцію молока, їх об'єм становив 9,8±1,5 мл. Об'єм еякуляту псів коливався, оскільки безпосередньо залежав від маси тварини, віку та індивідуальних особливостей.

Таблиця 3.3

Показники якості еякуляту псів при мікроскопічному дослідженні, $M \pm m$

Показники	Контрольна група, n=5	Дослідні групи тварин, n=10	
		Д1	Д2
Густина	Густа	Рідка	Рідка
Активність (бали)	9,6±0,24	1,8±0,37***	2,2±0,37***
Концентрація (млн/мл)	179±2,41	31,2±3,89***	42±4,32***
Вживання при температурі 5 °C (год.)	24±1,67	7,4±1,72***	10±1,70***

Примітка: *** $p \leq 0,001$ порівняно з контрольною групою

При мікроскопічному дослідженні (табл. 3.3) з'ясовано, що сперма, отримана від здорових псів, була густою, активність сперміїв становила $9,6 \pm 0,24$ бала, концентрація сперміїв у 1 мл сперми $179 \pm 2,41$ млн, виживання за температури 5°C $24 \pm 1,67$ год., виявлено 4 % патологічних форм, а кількість мертвих сперміїв становила 3 %. У прозорій третій фракції еякуляту в 10 полях зору виявлено 1 лейкоцит.

За патології передміхурової залози із вираженими гіперпластичними змінами у ній за показниками густини отримана сперма була рідка. Активність сперміїв у Д1 групі становила $1,8 \pm 0,37$ бали, концентрація – $31,2 \pm 3,89$ млн/мл. У групі Д2, яка була сформована з псів декоративних порід, активність сперміїв становила $2,2 \pm 0,37$ бала, концентрація – $42 \pm 4,32$ млн/мл. Виживання сперміїв у нерозбавленій спермі при температурі 5°C у групі Д1 становило $7,4 \pm 1,72$ год., у групі Д2 – $10 \pm 1,70$ год.

Виявлено патологічні форми сперміїв з первинними (зміни розмірів голівок і безхвості спермії) та вторинними змінами (цитоплазматична крапля), кількість яких становить 42,9 %, що свідчить про захворювання простати, при цьому кількість мертвих сперміїв становила 75 % від загальної кількості. Також при проведенні мікроскопії еякуляту псів Д1 і Д2 груп виявлені 2–3 еритроцити і 3–4 лейкоцити в кожному з 10 полів зору мікроскопа.

Отже, при макро- і мікроскопічному дослідженні еякуляту встановлено, що за гіперплазії простати зменшується його об'єм і густина, знижується активність, концентрація і виживання сперміїв, з'являються патологічні форми і некроспермія.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [189]:

Івахів М.А. Показники якості сперми псів при порушеннях функції простати. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, №2 (52), Ч. 1. С. 318 – 329.

3.4. Зміни морфологічного складу і біохімічних показників крові псів за патологічних процесів у простаті

Одними з причин звернень власників собак у ветеринарну клініку є проблеми, що пов'язані із ознаками закрепамів у самців. Сучасні методи діагностики захворювань досить різноманітні і постійно вдосконалюються, наприклад УЗД, МРТ, рентген та інші. Однак, за допомогою цих методів можливо виявити анатомічні зміни. Лабораторна діагностика дозволяє виявити порушення функцій органів і систем на початкових стадіях захворювання і вчасно провести необхідне лікування. Дослідження крові може мати значення для діагностики, диференціації і контролю за розвитком хвороби та ефективністю терапії. Відбір проб крові проводився у псів із структурними змінами в передміхуровій залозі та у псів з нормальною структурою і розміром простати.

Метою даного етапу досліджень був аналіз взаємозв'язку загальних і біохімічних змін показників крові псів з патологічними змінами у простаті.

При аналізі показників крові псів (табл.3.4) слід відмітити, що майже всі вони у тварин контрольної і дослідної груп були в межах норми. Проте у тварин дослідної групи спостерігалися статистично достовірні зміни окремих показників в одних випадках зниження або, в інших випадках, підвищення їх рівня порівняно з контролем.

Встановлено, що рівень гемоглобіну у псів як К, так і Д груп коливався в межах фізіологічної норми і в середньому становив $141 \pm 6,8$ г/л і $132 \pm 5,10$ г/л відповідно. Показник ШОЕ $16,36 \pm 4,48$ мм/год ($p \leq 0,01$) і паличкоядерних нейтрофілів $4,79 \pm 1,17$ % ($p \leq 0,05$) вірогідно вищий у крові псів Д групи, що може вказувати на наявність в організмі патологічного процесу. Кількість лейкоцитів у псів К та Д груп становила $7,5 \pm 0,9 \times 10^9$ /л і $9,1 \pm 1,4 \times 10^9$ /л відповідно.

Таким чином, у псів із гіперплазією передміхурової залози відбуваються незначні зміни гематологічних та морфологічних показників

крові, а саме підвищення рівня ШОЕ та зсув ядра вліво у лейкоцитарній формулі.

Таблиця 3.4

Гематологічні показники псів, $M \pm m$

Показники	Межі фізіологічної норми	Групи тварин	
		Контрольна, n=14	Дослідна, n=6
Гемоглобін (Hb), г/л	115-185	141±6,8	132±5,10*
ШОЕ, мм/год	2-6	8,25±4,75	16,36±4,48**
Лейкоцити $\times 10^9$ /л	8-10	7,45±0,88	9,04±1,38*
Еозинофіли, % (10^9 /л)	3-9 (0-1.2)	3,75±2,17 (0,28±0,16)	7,07±1,56** (0,64±0,14**)
Паличкоядерні нейтрофіли, % (10^9 /л)	0-4 (0-0.3)	3,25± 0,85 (0,24±0,06)	4,79±1,17* (0,43±0,11*)
Сегментоядерні нейтрофіли, % (10^9 /л)	43-88 (3-11.5)	75,8± 5,90 (5,65±0,44)	65,21±3,07* (5,89±0,28*)
Лімфоцити, % (10^9 /л)	12-36 (0.7-4.9)	12,5± 4,73 (0,93±0,35)	16,64±2,82* (1,5±0,25*)
Моноцити, % (10^9 /л)	2-11 (0.3-2.0)	4,75±1,38 (0,35±0,10)	5,79±0,93 (0,52±0,08)

Примітка: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ порівняно з контрольною групою

Наступним етапом нашої роботи було оцінити динаміку біохімічних показників крові псів контрольної та дослідної груп. За допомогою біохімічного аналізу крові можна дослідити рівень обміну речовин в організмі тварини, а також оцінити роботу внутрішніх органів.

При аналізі змін біохімічних показників сироватки крові досліджуваних псів, слід відмітити, що майже всі вони були в межах норми (табл. 3.5).

Концентрація загального білка в двох групах тварин була в межах норми. Рівень загального білка в крові псів дослідної групи ($72,75 \pm 0,65$ г/л) був вищим в 1,1 рази від рівня загального білку в псів контрольної групи.

Таблиця 3.5

Біохімічні показники крові псів, $M \pm m$

Показники	Межі фізіологічної норми	Групи тварин	
		Контрольна, n=14	Дослідна, n=6
Альбумін, г/л	25,8–39,7	$32,4 \pm 1,77$	$33,54 \pm 1,26$
Загальний протеїн, г/л	55,1–75,2	$68,2 \pm 1,43$	$72,75 \pm 0,65^*$
Загальний білірубін, мкмоль/л	0,9–10,6	$8,3 \pm 0,62$	$2,18 \pm 0,35^{***}$
АлАТ, мкмоль/л	8,2–57,3	$34,5 \pm 3,71$	$32,76 \pm 2,96$
АсАТ, мкмоль/л	8,9–48,5	$31,54 \pm 2,23$	$34,44 \pm 2,19$
ЛДГ, мкмоль/л	24,1–219,2	$147,3 \pm 11,71$	$156,75 \pm 14,67^*$
Лужна фосфатаза, мкмоль/л	10,6–100,7	$57,6 \pm 6,73$	$46,33 \pm 8,68^*$
Глюкоза, ммоль/л	3,4–6,0	$4,3 \pm 0,60$	$3,37 \pm 0,30^*$
Холестерол, ммоль/л	3,0–6,6	$6,5 \pm 0,82$	$5,94 \pm 0,78^*$
Сечовина, ммоль/л	3,1–9,2	$5,7 \pm 0,45$	$5,71 \pm 0,57$
Креатинін, Мкмоль/л	44,3–138,4	$83,1 \pm 4,92$	$74,26 \pm 6,91^*$
Амілаза, мкмоль/л	269,5–1462,4	$895,0 \pm 48,60$	$845,15 \pm 54,0^*$
Са, ммоль/л	2,2–3,0	$2,8 \pm 0,08$	$2,26 \pm 0,04$
Р, ммоль/л	1,0–2,0	$1,47 \pm 0,08$	$1,08 \pm 0,04$

Примітка: * $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$ порівняно з контрольною групою

Білірубін є одним з кінцевих продуктів пігментного обміну. В досліджуваних нами тварин концентрація білірубину в сироватці крові не

виходила за межі фізіологічної норми. У псів дослідної групи рівень білірубину був в 4 рази нижчим ніж у псів контрольної групи.

Концентрація сечовини і креатиніну в крові відображає стан білкового обміну та функціонування нирок, а також має значення для оцінки загального стану організму. В контрольній та дослідній групах тварин показники сечовини та креатиніну були в межах норми і становили $5,7 \pm 0,45$ ммоль/л, $83,1 \pm 4,92$ мкмоль/л та $5,71 \pm 0,57$ ммоль/л, $74,26 \pm 6,91$ мкмоль/л відповідно.

Холестерин (загальний холестерол) належить до простих ліпідів та синтезується здебільшого у печінці та кишечнику. Підвищення рівня холестерину у сироватці крові спостерігають за гіперліпідемії, гепатитів, холестазу, гіпотиреозу, нефротичного синдрому, ниркової недостатності. Гіпохолестеролемія буває за злоякісних пухлин печінки, діареї, тяжких інфекційних захворювань, хронічних обструктивних хворобах легень, жовтяниці, цирозу. У тварин контрольної та дослідної груп концентрація холестерину в сироватці крові становила $6,5 \pm 0,82$ ммоль/л та $5,94 \pm 0,78$ ммоль/л відповідно і не виходила за межі норми.

Ферменти АЛАТ та АсАТ входять до складу багатьох клітин і містяться в основному в селезінці, печінці, серці, головному мозку, а також в скелетних м'язах. Збільшення активності амінотрансфераз у крові спостерігається при порушенні цілісності клітин того чи іншого органу. У досліджуваних нами тварин рівень АЛАТ та АсАТ були в межах фізіологічної норми.

Лужна фосфатаза – фермент, який присутній майже у кожному органі, щільно зв'язаний з плазматичною мембраною та має п'ять тканинно-специфічних ізоферментів: кістковий, печінковий, кишковий, плацентарний та нирковий. В контрольній та дослідній групі псів рівень лужної фосфатази становив $57,6 \pm 6,73$ мкмоль/л та $46,33 \pm 8,68$ мкмоль/л відповідно та знаходився в межах референтних значень норми для даного виду тварин.

Вміст кальцію в сироватці крові досліджених псів становив $2,26 \pm 0,04$ ммоль/л. Кальцій сироватки є сумою іонів кальцію, в тому числі зв'язаного з білками (в основному з альбуміном). Рівень іонів кальцію

регулюється паратиреоїдним гормоном і вітаміном Д. Зниження рівня кальцію може вказувати на гіпопаратиреоз, гіповітаміноз Д, хронічну ниркову недостатність, цироз печінки, панкреатит, остеомаліцію, застосування протисудомних препаратів.

Вміст фосфору в сироватці крові досліджених псів становив $1,08 \pm 0,04$ ммоль/л у дослідній групі та $1,47 \pm 0,08$ ммоль/л у контрольній групі тварин. Концентрація неорганічних фосфатів в крові визначається функцією паращитовидних залоз, активністю вітаміну Д, процесом всмоктування в травній системі, функцією нирок, кістковим метаболізмом і харчуванням. Зниження рівня фосфору спостерігається при гіперпаратиреозі, гіповітамінозі Д (рахіт, остеомаліція), захворюваннях ШКТ, порушенні годівлі, сильній діареї, блювоті, швидкому внутрішньовенному введенні глюкози, інсулінотерапії, застосуванні протисудомних препаратів.

Рівень глюкози в сироватці крові досліджених псів у контрольній та дослідній групах становив $4,3 \pm 0,60$ ммоль/л та $3,37 \pm 0,3$ ммоль/л відповідно. У тварин дослідної групи спостерігалась незначна гіпоглікемія.

Рівень глюкози крові – основний показник вуглеводного обміну. Оскільки глюкоза рівномірно розповсюджується між плазмою і форменими елементами, її кількість можна визначати як в цільній крові, так і в сироватці і плазмі. До гіпоглікемії можуть призводити: зниження гормональної активності контрінсулярних гормонів, велика втрата крові, отруєння, інсуліноми, важкі хвороби нирок, порушення всмоктування у кишечнику.

Отже, отримані нами дані біохімічних показників сироватки крові досліджуваних псів свідчать, що для тварин із структурними змінами у передміхуровій залозі не характерні суттєві зміни у біохімічному аналізі крові.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [190]:

Івахів М.А. Зміни загальних показників крові та сечі псів за патологічних процесів у простаті. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, №3 (53), Ч. 1. С. 66 – 70.

3.5. Зміни показників сечі за патології передміхурової залози

Аналіз сечі є частиною повної оцінки стану організму тварини, особливо хворої. Сеча містить кінцеві продукти обміну речовин, надлишок води і солей, а також токсичні речовини, які надходять в кров через травний канал або утворюються в організмі. Сеча собак прозора, має колір від світло-жовтого до жовтого. Помутніння сечі спостерігають при наявності в ній великих кількості кров'яних та епітеліальних клітин, мікрофлори, кристалів солей, слизу та жирових вкрапель. У сечі здорових тварин усі компоненти організованого осаду зустрічаються рідко і в незначних кількостях. Сечу одержують при природному сечовиділенні. При хворобах статевих органів сечу одержують із сечового міхура за допомогою катетера (катетеризація) або проколу сечового міхура (цистоцентезу). Виключенням є пацієнти з легкою гематурією, у яких збирають сечу при сечовипусканні, щоб виключити легку ятрогенну кровотечу, пов'язану з цистоцентезом [201, 204].

Таблиця 3.6

Показники аналізу сечі псів, $M \pm m$

Показники		Групи тварин	
		Контрольна, n=9	Дослідна, n=11
Фізичні	Об'єм, мл	61,67±26,03	36,14±9,79**
	Питома вага	1,014±0,50	1,013± 2,28
Хімічні	pH	6,7± 0,67	6,9± 0,15
	Білок, г/л	0,066±0,035	0,320±0,055***
Мікроскопічні (кількість клітин)	Лейкоцити	2,7±1,15	12,4±2,12***
	Еритроцити	0	4,0±1,43***
	Плоский епітелій	2,6±2,12	1,5± 0,27*
	Перехідний епітелій	2,3± 2,33	1,5± 0,51*

Примітка: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ порівняно з контрольною групою

Аналіз сечі (табл. 3.6) показав, що її об'єм у псів дослідної групи був майже у два рази нижчим, ніж у контрольній і становив $36,14 \pm 9,79$ мл та $61,67 \pm 26,03$ мл відповідно. Показник рН сечі в обох групах слабо-кислий, що є нормою та передусім залежить від раціону годування псів. Питома вага сечі у дослідній групі $1013 \pm 2,28$, а в контрольній $1014 \pm 0,50$, що є нижче норми. Концентрація білку в сечі псів дослідної групи становила $0,320 \pm 0,55$ мМоль/л, у контрольної $0,066 \pm 0,035$ мМоль/л, що значно перевищує норму і потребувало додаткового дослідження сечевидільної системи. У нормі у клубочках фільтруються низькомолекулярні білки плазми, які потім частково або повністю реабсорбуються епітелієм проксимальних каналців.

Таблиця 3.7

Показники візуальної оцінки аналізу сечі псів, $M \pm m$

Групи тварин	Колір	Осад	Слиз	Спермії
Контрольна група, n=9	Солом'яно-жовта, злегка мутна	Відсутній або поодинокі оксалати чи трипельфосфати	Відсутній або багато сірого	Відсутні або небагато живих
Дослідна група, n=11	Яскраво-жовта, лимонна, від прозорої до дуже мутної	Відсутній або кристали білірубінату кальцію чи багато трипельфосфатів, присутня кокова флора	Відсутній, поодинокий або в поєднанні з гноєм	Відсутні, поодинокі чи в скупченнях, патологічні, нерухомі, присутній епітелій передміхурової залози

При мікроскопії осаду сечі було виявлено у дослідній групі тварин слиз в поєднанні з дегенерованими нейтрофілами, кокову мікрофлору, значну кількість кристалів трипельфосфатів, поодинокі або у скупченнях патологічні, нерухомі спермії та епітелій передміхурової залози. У дослідних тварин спостерігалась піурія (лейкоцитів $12,4 \pm 2,12$) та мікрогематурія (еритроцитів $4,0 \pm 1,43$). Гематурія можлива при уролітіазі, циститі, уретриті,

пухлинах постренальної локалізації, інфекціях сечових шляхів, у псів при простатиті та аденомі простати. У контрольній групі тварин бактерії відсутні, поодинокі кристали оксалатів кальцію і трипельфосфатів та невелика кількість живих спермій.

При візуальній оцінці кольору сечі була встановлена зміна кольору від солом'яно-жовтого (у контрольній групі) до яскраво жовтого і лимонного та дуже мутного (у дослідній групі), що вказує на наявність великої кількості осаду (табл. 3.7).

Оскільки статева та сечовидільна системи тісно пов'язані між собою, дослідження сечі є важливим у діагностиці патологій передміхурової залози. У псів дослідної групи з гіперплазією простати в осаді сечі виявлено: кристали білірубінату кальцію, трипельфосфати, слиз, іноді в поєднанні з дегенерованими нейтрофілами, епітелій передміхурової залози, нерухомі патологічні спермії. Отримані нами результати свідчать, що сеча тварин у дослідній групі мала гірші фізичні, хімічні та мікроскопічні показники, порівняно з контрольною групою.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [190]:

Івахів М.А. Зміни загальних показників крові та сечі псів за патологічних процесів у простаті. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, №3 (53), Ч. 1. С. 66 – 70.

3.6. Цитологічне дослідження секрету простати псів

Дослідження секрету простати є основним діагностичним методом такої патології як хронічний простатит та дає змогу проводити контроль ефективності лікування даної патології. Нами було застосовано даний діагностичний метод для виявлення патології передміхурової залози, зокрема, гіперплазії.

Встановлення діагнозу, інтерпретація результатів досліджень проводилися за характеристикою клітин, наявних у препараті.

Так, було встановлено, що у секреті простати псів контрольної групи клітини паренхіми простати мали велике ядро округлої або овальної форми з сітчастим хроматином, їх оточував вузький шар цитоплазми. Цитоплазма мала зернисту структуру (рис. 3.10).

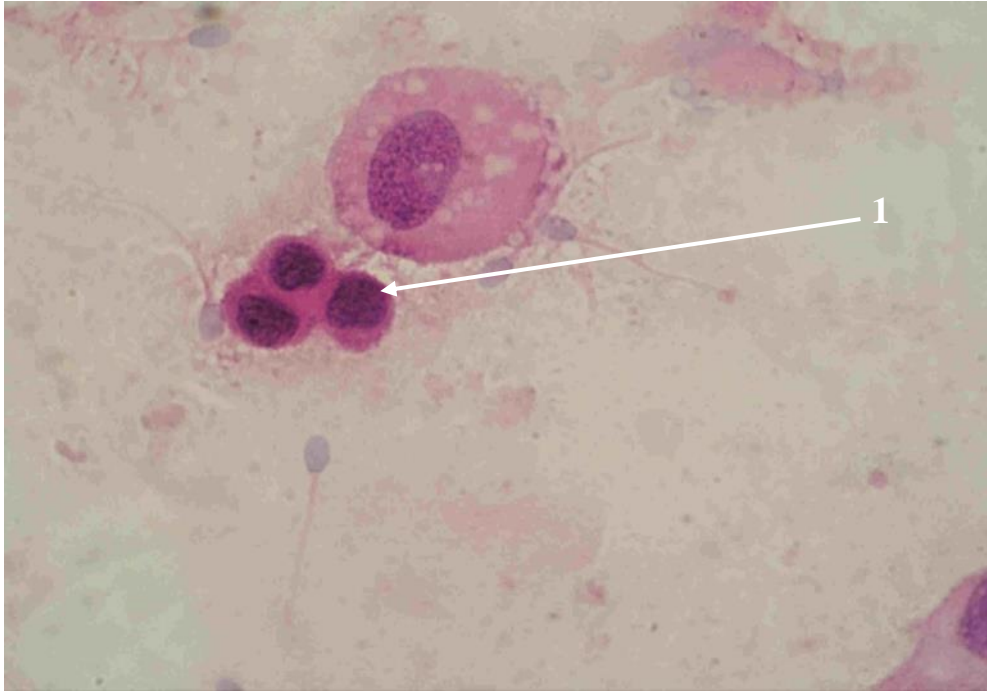


Рис. 3.10. Клітини секрету простати за фізіологічної норми: 1 – скупчення базальних клітин. Гематоксилін–еозин, х400.

Це вказувало на те, що виявлені клітини секрету відповідали простаті за фізіологічної норми.

В результаті аналізу препаратів із змивів секрету простати дослідної групи псів встановили наявність (рис. 3.11, 3.12) вакуолізації цитоплазми, її анізохромію. Ядра епітеліальних клітин були збільшені за розмірами, встановлено порушення їх форми, вакуолізацію та ексцентричну локалізацію ядер епітеліоцитів, гетерохроматизацію та анізохромію. В окремих клітинах встановили ознаки атрофії, а саме: хроматин з ділянками конденсації, який забарвлювався гіпохромно, визначалися поодинокі або множинні внутрішньоядерні вакуолі, при цьому цитоплазма практично не забарвлювалася.

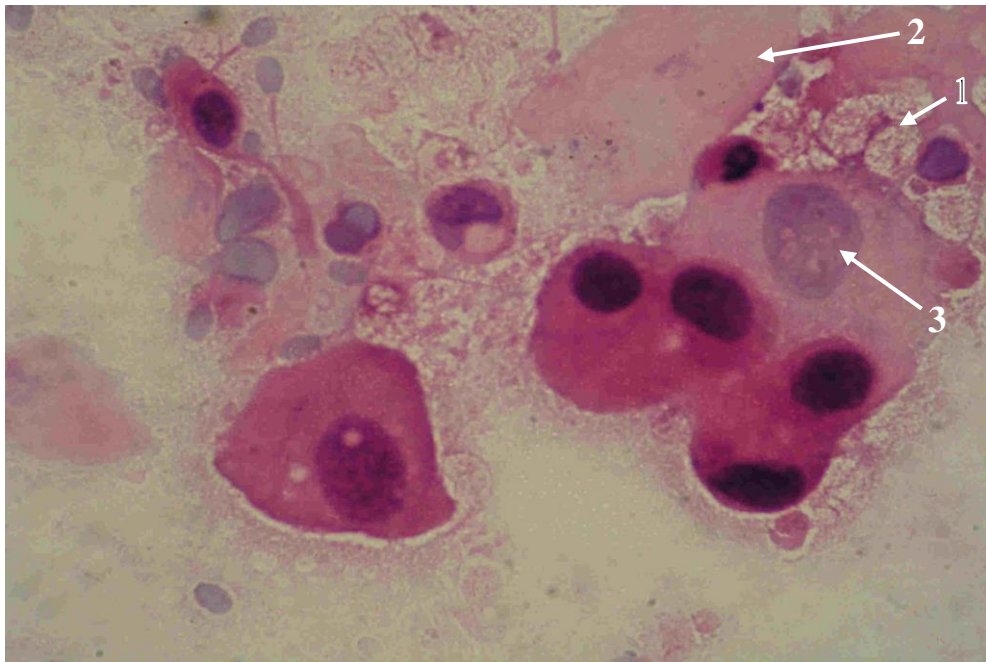


Рис. 3.11. Клітини секрету простати за гіперплазії залози: 1 – без'ядерні клітини з пінистою цитоплазмою; 2 – без'ядерний епітеліоцит; 3 - внутрішньоядерні вакуолі. Гематоксилін та еозин, x400.

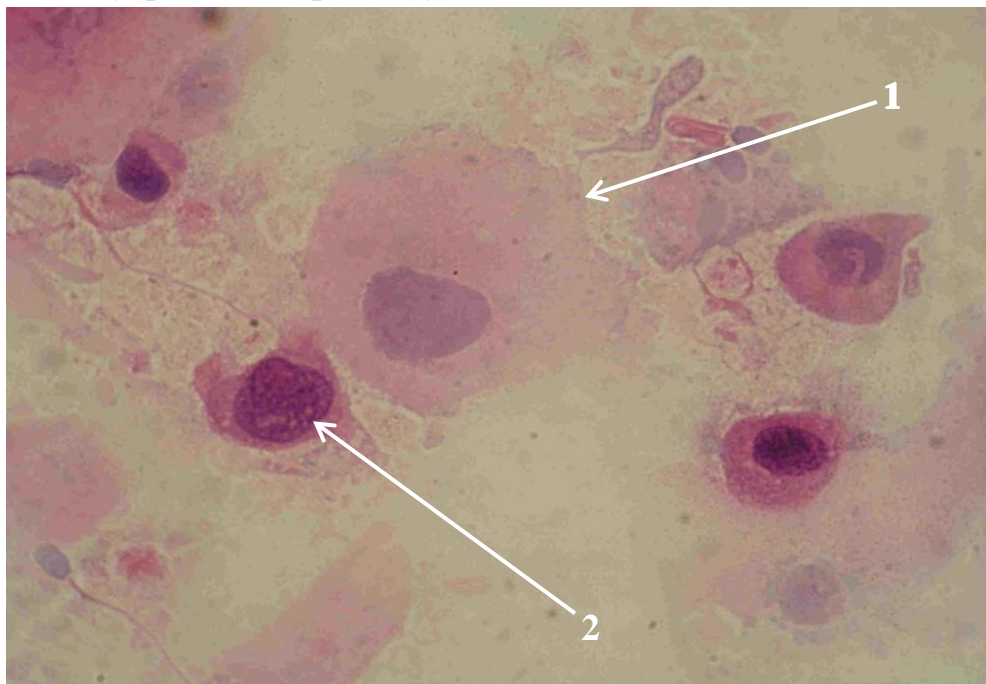


Рис. 3.12. Клітини секрету простати за гіперплазії залози: 1 –розрізнено розташовані епітеліальні клітини неправильної форми; 2 – збільшення розмірів та порушення правильної форми ядра.

Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 90.

Також були виявлені порушення полярності клітин, а саме: ядра були розташовані ексцентрично в різних ділянках цитоплазми, або відсутність їх.

Характерною була картина препарату при гіперпалазії в якому виявляли анізохромію ядер епітеліальних клітин, петлеподібний хроматин, кристалізацію міжклітинної рідини (простатичного секрету) були наявні поодинокі спермії та епітеліальні циліндри. Усі вказані ознаки давали підставу діагностувати у семи тварин гіперплазію простати.

При запаленні простати в препаратах, взятих для дослідження, домінували нейтрофіли. Була присутня велика кількість клітин передміхурової залози, а їх цитоплазма інтенсивно забарвлена. При абсцесах простати в препараті виявляли велику кількість дегенерованих нейтрофілів, клітин з розпадом ядер і вакуолізованою цитоплазмою.

При новоутворах в клітинах спостерігались анізоцитоз, анізокаріоз або різні за розміром і формою ядра, часто присутні мітотичні фігури. Виявлені ядерця малі і поодинокі, але траплялися і великі. Виявлені клітинні мембрани в новоутворах невиразні.

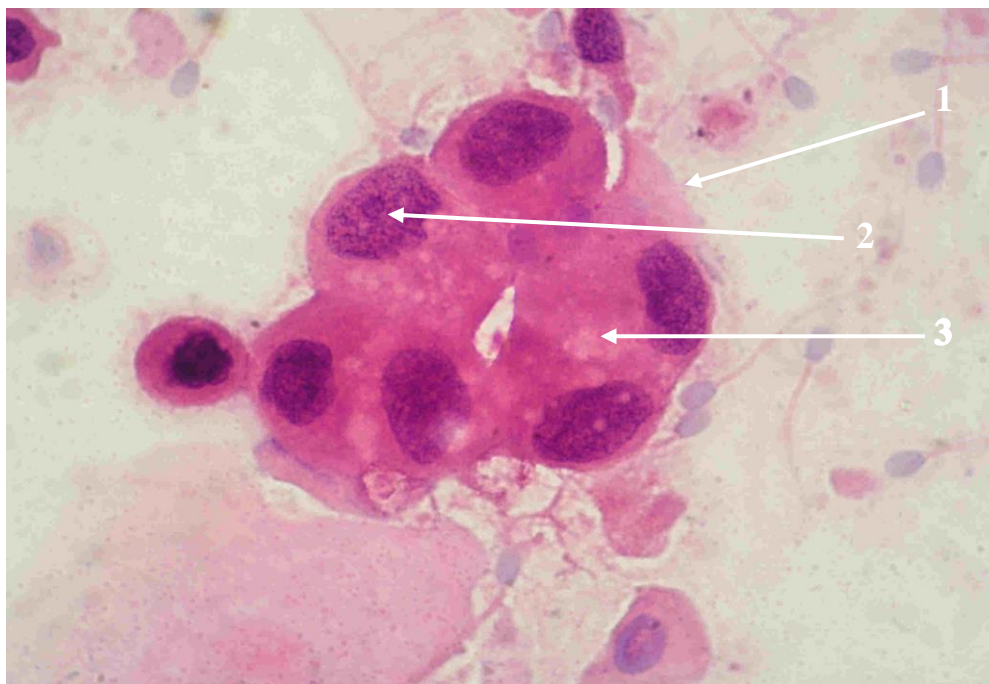


Рис.3.13. Клітини секрету простати, які вказують на процеси новоутворення: 1 - скупчення клітин; 2 - ядерце; 3 - вакуолізація цитоплазми.

Гематоксилін та еозин, x400.

У результаті цитологічного дослідження секрету простати пса віком 9 років виявлено (рис. 3.13) трьохмірні структури у вигляді шароподібних

елементів з невеликої групи об'єднаних клітин, з ексцентрично розташованими ядрами, великою площею вакуолізованої цитоплазми. Була встановлена еозинофілія цитоплазми, ядра епітеліальних клітин слабобазофільні, збільшені розміри їх ядра. Виявлено гетерохромію ядра, петлеподібний хроматин, утворення великого (> 2мкм) ядерця. Ці зміни клітин які були виявлені у препараті вказували на те, що у простаті проходив процес новоутворення.

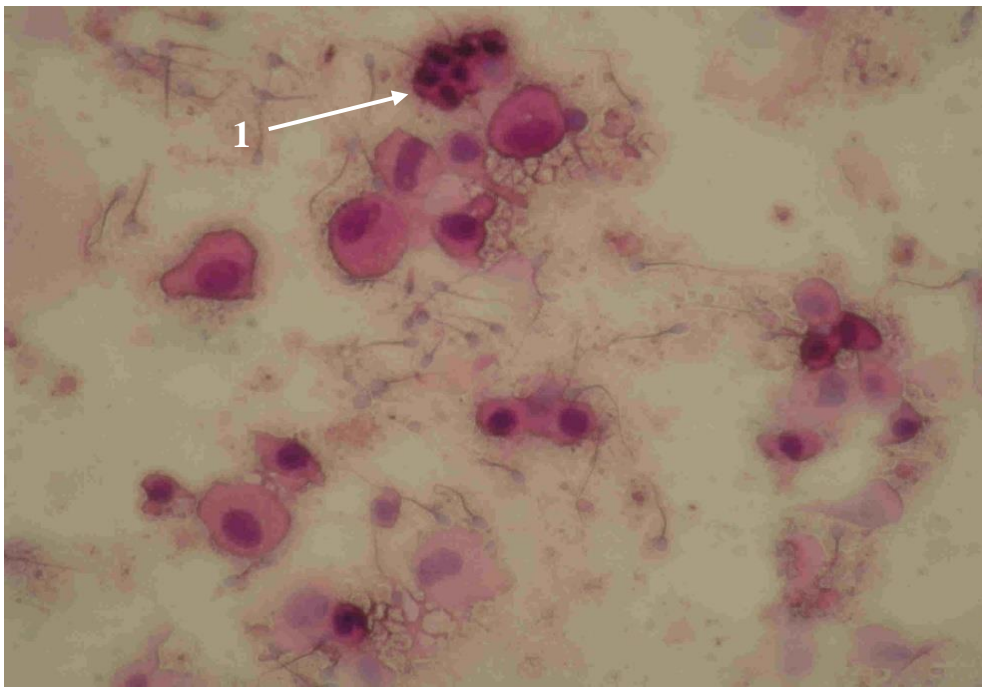


Рис. 3.14. Зміни структури простати за неоплазії. Поряд з епітеліальними клітинами спостерігаються ацинарні структури базальних клітин (1). Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 20.

За неоплазії простати (рис. 3.14) у препараті візуалізувалася значна кількість клітин плоского епітелію та спермійв. Були виявлені окремі епітеліальні клітини в стані дистрофії, їх цитоплазма мала слабоеозинофільне забарвлення. Характерним був детрит, зруйновані клітини-лусочки плоского епітелію, великі полігональні клітини і клітини округлої форми. Встановлювали, що ядра клітин були великі з рівними контурами, нижнім рівномірно розподіленим хроматином. Цитоплазма була переважно широка, гомогенна від слабобазофільної до майже безбарвної, місцями з рожевим відтінком. В комплексах клітини тісно прилягали одна до одної, що в

сусідніх клітинах утворювались вдавлення, в зв'язку з чим вони приймали різноманітну форму, а ядра приймали форму клітин. Епітеліоцити були різного розміру, окремі з них мали цитоплазматичні ніжки, більшість клітин були згруповані в невеликі пласти (від 3 до 5 клітин). Цитоплазма окремих клітин була забарвлена слабобазофільно, гомогенно. Ядра епітеліальних клітин збільшені в розмір (макрокаріоз) і, в окремих клітинах ексцентричне розташування ядер, які містили еухроматин. Було виявлено значну кількість спермій в полі зору.

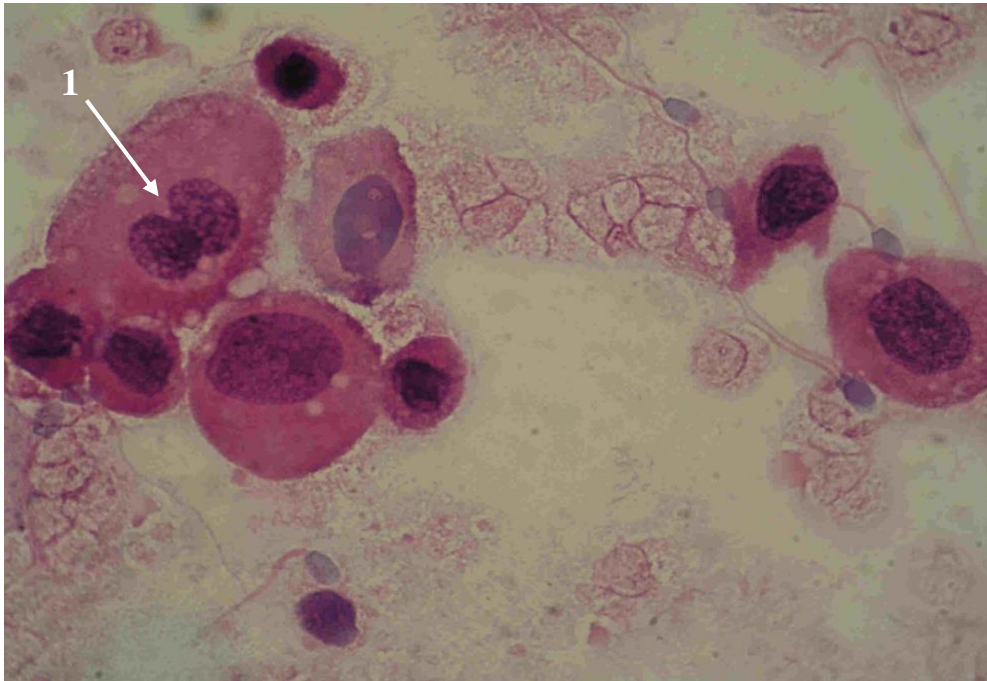


Рис. 3.15. Фігури амітозу (1) при неоплазії простати.

Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 90.

За неоплазії передміхурової залози (рис. 3.15 – 3.23) виявляли фігури амітозу (показано стрілкою): ядра розташовані поряд, при цьому зберігалась їх округла форма. Була виявлена вакуолізація цитоплазми, нормохромна анізохромія ядер епітеліальних клітин поряд з якою спостерігали гіпер- та гіпохромну, гетерохроматизацію, петлеподібний хроматин. Навколо ядерної мембрани (каріолеми) і на периферії цитоплазми виявляли зони просвітлення та вакуолі була присутня кристалізація простатичного секрету.

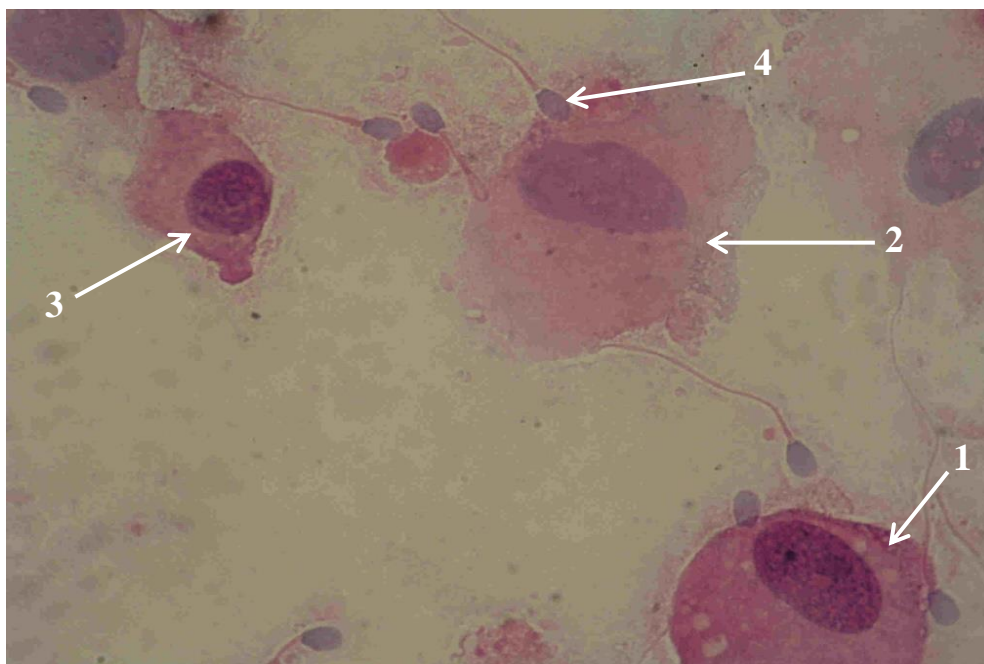


Рис. 3.16. Зміни клітин секрету простати за неоплазії залози: 1 - вакуолізація цитоплазми, 2—анізохромія цитоплазми і ядер епітеліальних клітин, 3—збільшення розмірів ядра, його ексцентричне розташування, 4—спермії. Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 90.

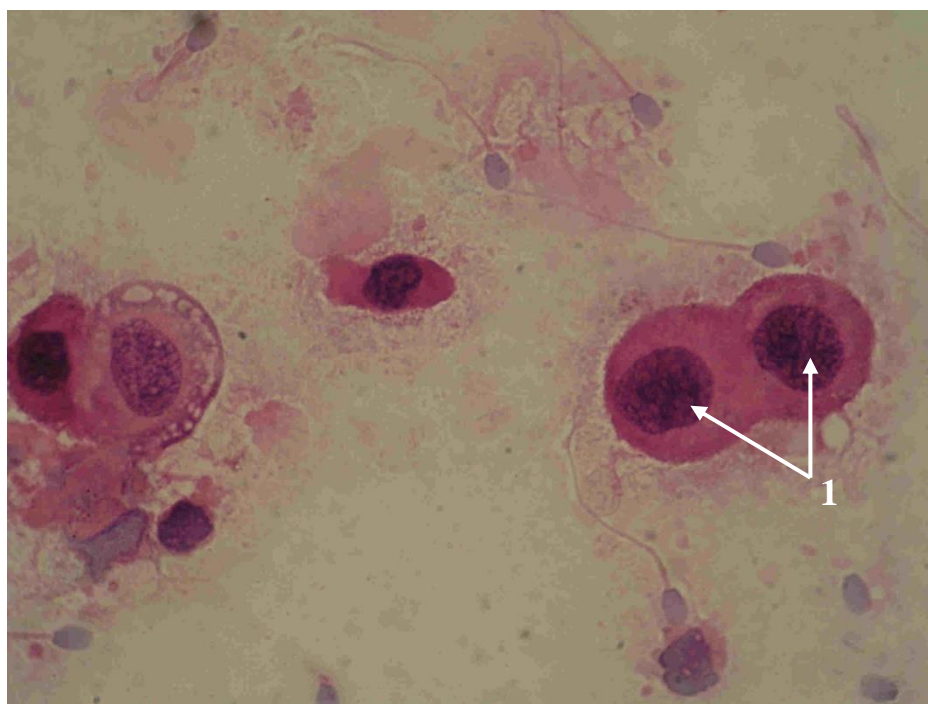


Рис. 3.17. Фігура амітозу (1) при неоплазії простати. Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 90.

Виявляли багато згрупованих по 4-6 клітин з повністю просвітленою, слабобазофільною цитоплазмою або клітини-тіні. Також виявляли спермії в

полі зору. Базальні клітини були дрібні, округлі, нагадували лімфоцити. Ядра їх великі, базофільні, ущільнені, гіперхромні, з компактным хроматином, займали майже всю клітину. Цитоплазма вузьким вінчиком оточувала ядро.

Також були виявлені атипові клітини із зміненими контурами цитоплазми у кількості 3 в полі зору, розташовані ізольовано серед нормальних клітин різних шарів. Їх ядра були збільшені, хроматин ніжнозернистий, розміщений рівномірно, при цьому характерна гіпохромія.

При аналізі препаратів було встановлено вакуолізацію цитоплазми по периферії епітеліоцита, анізохромія цитоплазми і ядер епітеліальних клітин, збільшення розмірів ядра, гетерохроматизація, петлеподібний хроматин у вакуолізованому епітеліоциті а також окремі спермії.

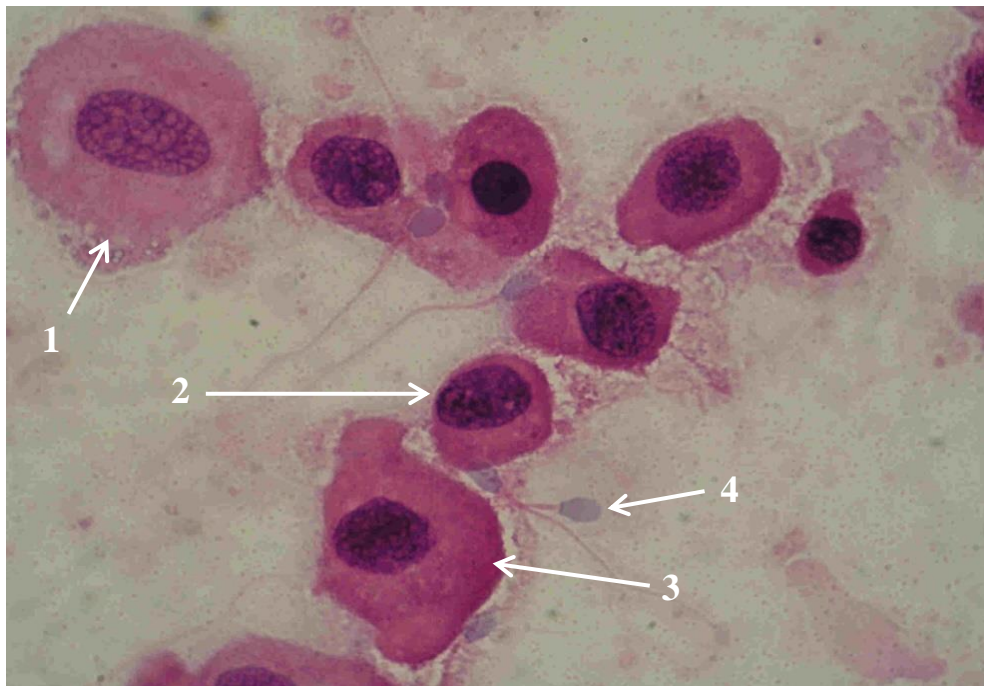


Рис. 3.19. Клітини простати за неоплазії: 1 – порушення контурів і вакуолізація цитоплазми; 2 – зміщення до периферії цитоплазми ядер окремих епітеліальних клітин і збільшення розмірів ядра; 3 – гетерохроматизація, петлеподібний хроматин; 4 –поодинокі спермії.

Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 90.



Рис. 3.20. Макрокаріоз (1) та клітини-тіні (2) за неоплазії простати.

Метод: гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 7, об. 90.

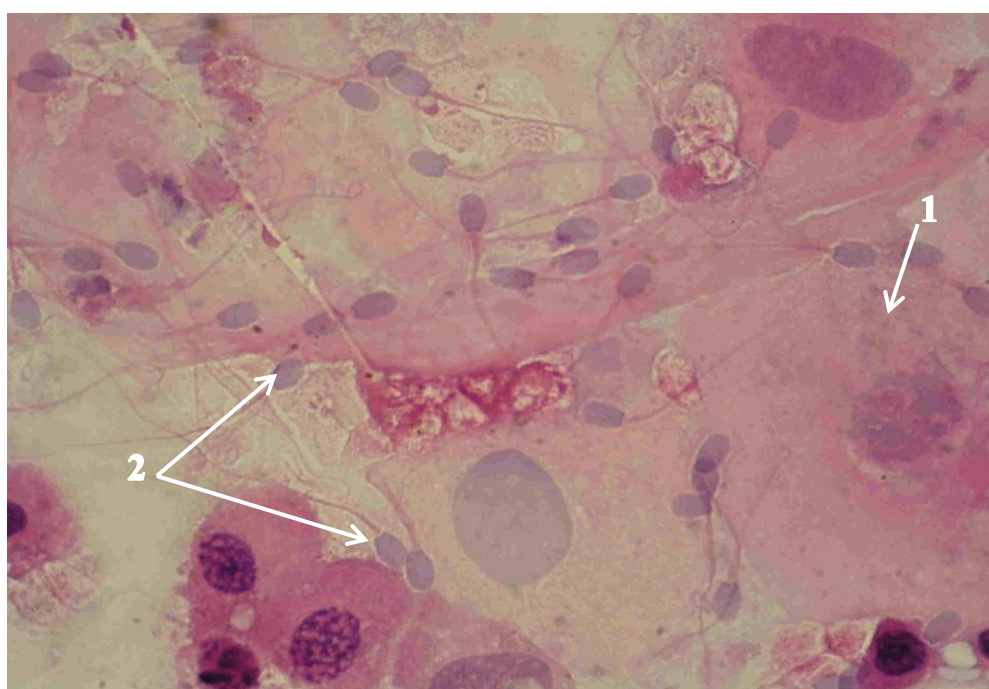


Рис. 3.21. Неоплазія простати: 1 – гетерохроматизація, петлеподібний хроматин; 2 – спермії. Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 90.

За неоплазії передміхурової залози встановили вакуолізацію цитоплазми, анізохромію цитоплазми і ядер епітеліальних клітин, збільшення розмірів та ексцентричне положення ядра, гетерохроматизацію, петлеподібний хроматин. Виявлені клітини-тіні мали слабке і різне

забарвлення (від слабобазофільного до еозинофільного) ядра і цитоплазми та містили гіалінові та епітеліальні циліндри.

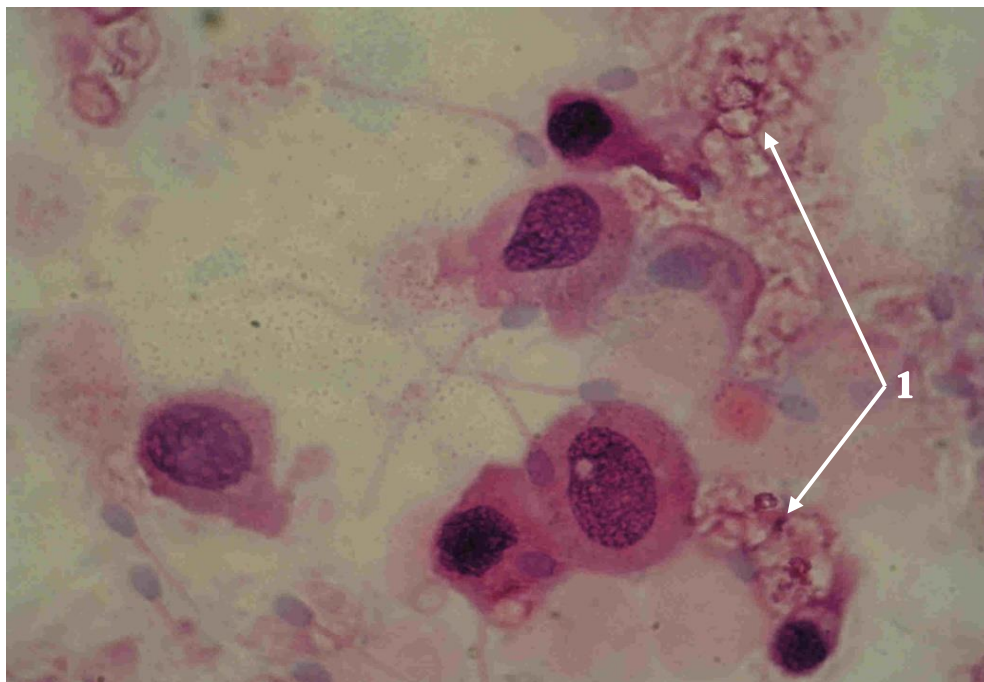


Рис. 3.22. Жирові циліндри (1) за неоплазії простати.
Гематоксилін-еозин. Зб.: ок. 7, об. 90.

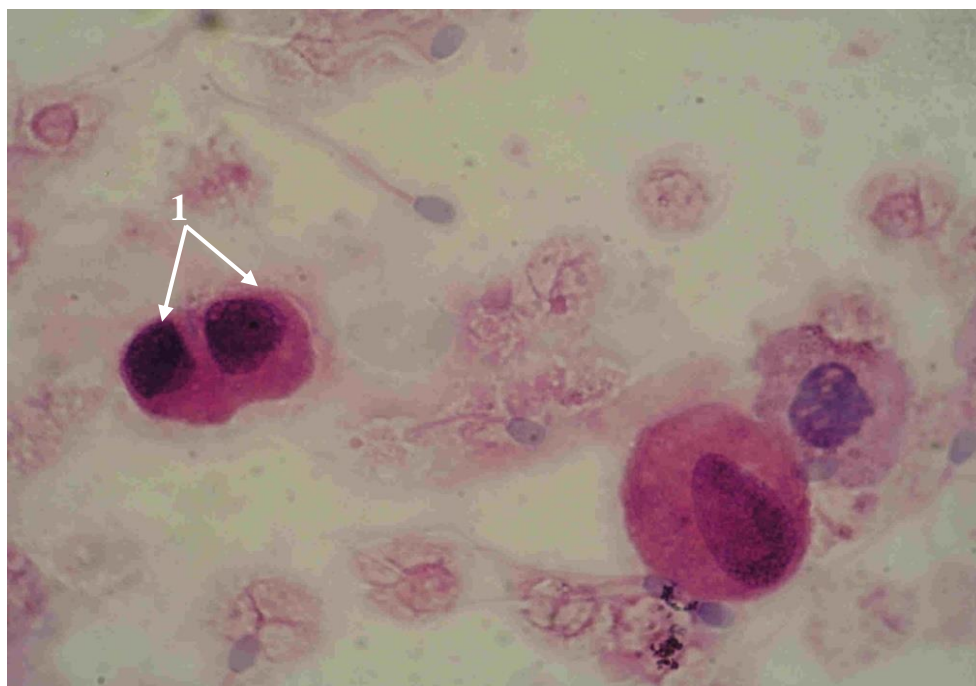


Рис. 3.23. Фігури амітозу (1) за неоплазії простати.
Гематоксилін-еозином Зб.: ок. 7, об. 90.

За неоплазії виявлено вакуолізація, гетерохроматизація, анізохромія ядер епітеліальних клітин, збільшення розмірів ядра, петлеподібний хроматин

(рис. 3.22).

Також були виявлені порушення зовнішнього контуру цитоплазми окремих епітеліоцитів, анізохромія цитоплазми та ядер епітеліальних клітин, ексцентричне розташування і збільшення розмірів ядра, петлеподібний хроматин та кристалізацію простатичного секрету (рис. 3.23).

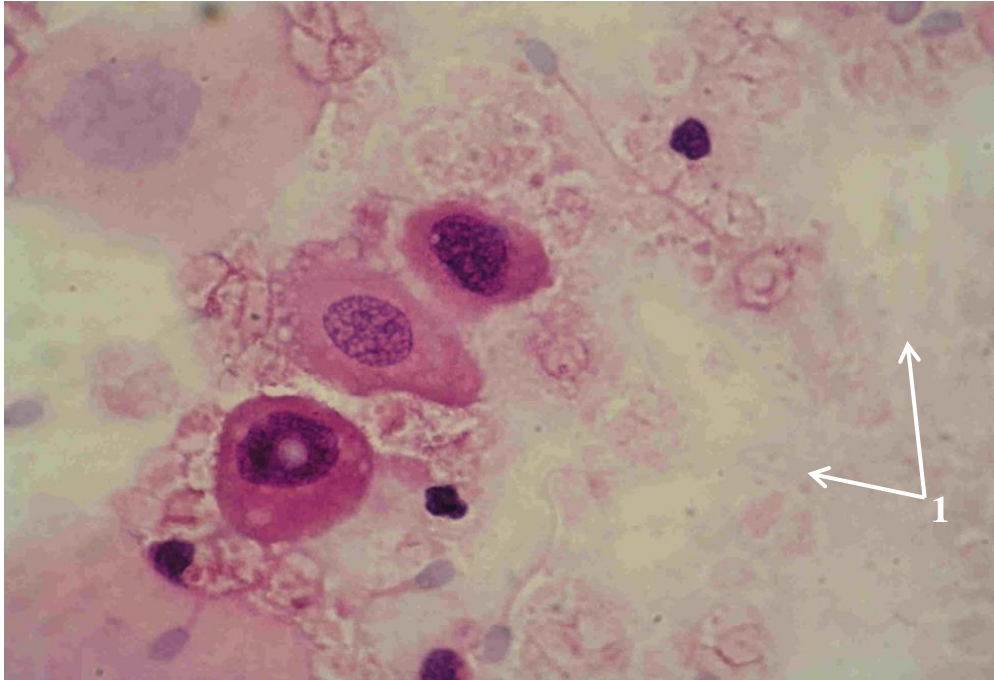


Рис. 3.24 Кристалізацію простатичного секрету (1) за неоплазії.

Забарвлення: гематоксилін-еозином.

Зб.: ок. 7, об. 90.

В окремих препаратах виявляли порушення зовнішнього контуру цитоплазми окремих епітеліоцитів, анізохромія цитоплазми та ядер епітеліальних клітин, ексцентричне їх розташування та збільшення розмірів ядра. (рис. 3.24).

Наукову новизну запропонованого способу діагностики захворювань простати у псів подано за патентом: «Спосіб діагностики захворювань передміхурової залози у псів» [194]:

Івахів М.А., Стефаник В.Ю. Спосіб діагностики захворювань передміхурової залози у псів: пат. на кор. мод. №122367, Україна: МПК

(2006.01) u 122367, A61B 1/307; заявл. 13.04.2017; опубл. 10.01.2018. Бюл. №1. 4с.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [191]:

Івахів М.А. Цитологічне дослідження секрету простати у псів. *Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету*. Біла Церква, 2013. Вип. 12 (107). С. 23 – 26.

3.7. Гістологічна будова тканини простати за фізіологічної норми та при патології.

Для вивчення гістоструктури передміхурової залози за фізіологічної норми і при патології, а також для встановлення точного діагнозу у псів було проведено біопсію і отримано зразки тканин.

За результатами УЗД було сформовано 3 групи тварин. До першої увійшло 10 псів з ехокартиною фізіологічної норми простати. До другої групи - 7 псів, у яких встановили зміни структури залози, характерні при гіперплазії. Третю групу склали пси, у яких структура простати вказувала на процеси новоутворення

У результаті проведених гістологічних досліджень тканини простати псів, які увійшли до I групи, було встановлено клітинні елементи строми, які мали морфологічні ознаки клітин власне сполучної тканини – фібробластів і гладком'язової тканини - лейоміоцитів. Від капсули передміхурової залози всередину органу відходили сполучнотканинні тяжі, які розташовувались між протоками ацинусів разом з гладком'язовими елементами (рис. 3.26).

Також за нашими дослідженнями було встановлено, що за фізіологічної норми передміхурова залоза (простата) складалась з паренхіми, до складу якої входив залозистий епітелій, та строми, що мала фібром'язову будову. Залозистий епітелій передміхурової залози входив до складу багаточисленних залоз. Серед них можна було чітко виділити 2-3 головні залози, які розташовані у субкапсулярних відділах органу. Розрізняли також

вставні або підслизові залози, які мали інтрамуральну локалізацію і слизові чи периуретральні залози. Клітинні елементи строми мали морфологічні ознаки як фібробластів (клітини власне сполучної тканини), так і лейоміоцита гладком'язової клітини. Від капсули передміхурової залози всередину органу відходили сполучнотканинні тяжі, які розташовувались між протоками ацинусів разом з гладком'язовими елементами (рис. 3.25).

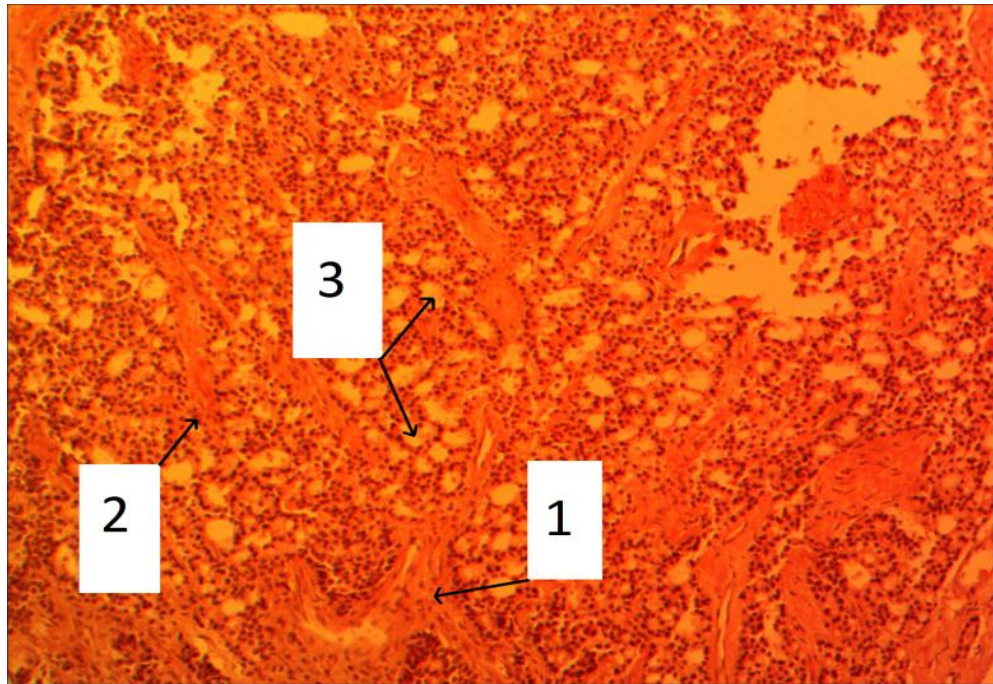


Рис. 3.25. Гістоструктура передміхурової залози собаки за фізіологічної нормі: 1 – лейоміоцити; 2 – фібробласти; 3 – ацинуси.

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота. Зб.: ок. х 7, об. х 20.

Ці фібром'язові структури розділяли всю паренхіму передміхурової залози на дольки. Однак їх величина настільки варіабельна, що за окремі анатомічні утворення вони не приймалися.

Виявлені структурні елементи вказували на те, що структура простати відповідала фізіологічній нормі.

У гістопрепаратах тканин простати псів II групи (рис. 3.26), в яких за результатами ультразвукографічного дослідження було виявлено збільшення об'єму і ущільнення структури, мікроскопічна картина вказувала, що стромальні елементи були ущільнені, міофібрилярна строма трансформується у грубоволокнисту сполучну тканину, яка втрачала при

цьому ознаки гладком'язових клітин.

При мікроскопії гістопрепаратів тканин простати у псів II групи встановлено, що тривалий розвиток процесу привів до значного збільшення кількості ацинарних структур, що свідчило про гіперплазію простатичних морфо-функціональних одиниць. В такий спосіб формувались мікроскопічні вузлики, в яких відбувалась посилена проліферація залозистої тканини.

При гіперплазії вузлоподібні структури призводили до збільшення об'єму простати. Такі утворення мали залозисту будову і проходили у своєму становленню ряд послідовних стадій. При цьому перехід з однієї стадії до іншої супроводжувався появою нової якісної ознаки.

При вивченні гістопрепаратів, отриманих при біопсії простати псів III групи, в яких ультрасонографічно було виявлено розмиту структуру залози, не чіткі межі органу і різні включення пониженої ехогенності, мікроскопічна картина (рис. 3.28) вказували, що прогресування проліферативної активності залозистих елементів в значній мірі гальмувало відтік секрету з ацинусів передміхурової залози, які входили до складу як основних, так і дочірних проліферативних центрів. Це у свою чергу служило структурною передумовою для кістозного розростання та розширення ацинусів. Саме такий якісний характер свідчив про те, що патологічний процес переходив у стадію розвитку проліферативних центрів.

При гіперплазії утворення вузловатоподібних структур призводило до збільшення об'єму простати. Такі утворення мали залозисту будову та при формуванні проходили ряд послідовних стадій. При цьому перехід з однієї стадії до іншої супроводжувався появою нової якісної ознаки. На першій стадії процес починався з утворення структури, яка складалась з 2-3 щільно прилягаючих один до одної дрібних залоз. В такий спосіб формувалась проліферативний центр I стадії розвитку (рис. 3.26). У прилягаючих відділах простата зберігала свою первинну (звичну) структуру.

Стромальні елементи, які оточували заново утворену структуру, ущільнювались, а забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном показувало, що

міофібрилярна строма трансформувалась у грубоволокнисту сполучну тканину, втрачаючи при цьому ознаки гладком'язових клітин.

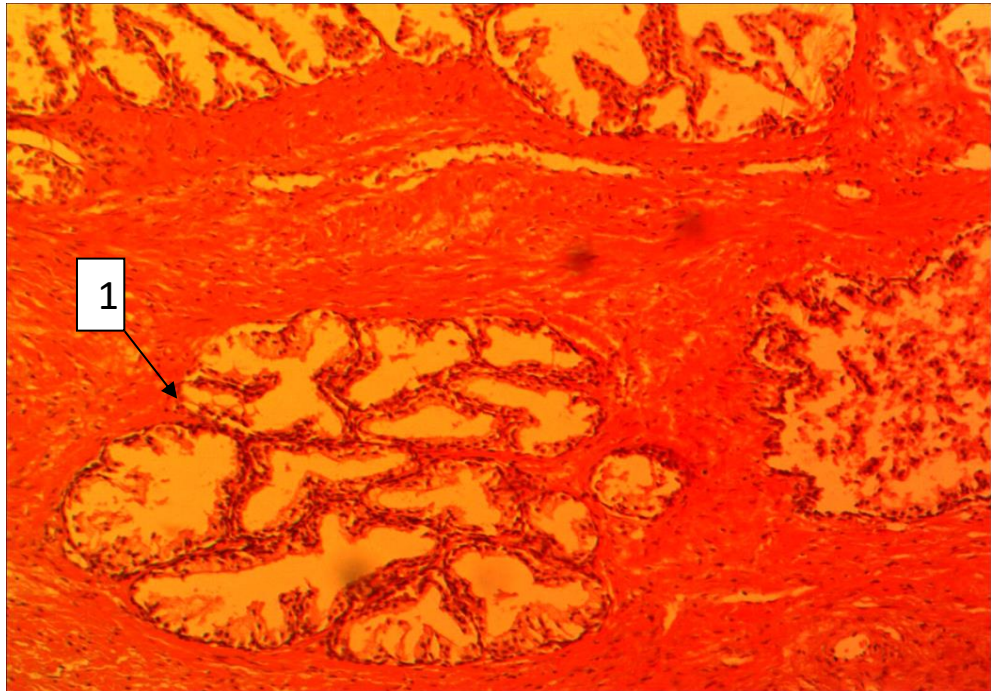


Рис. 3.26. Проліферативний центр I стадії розвитку (1).

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота. Зб.: ок. x 7, об. x 20.

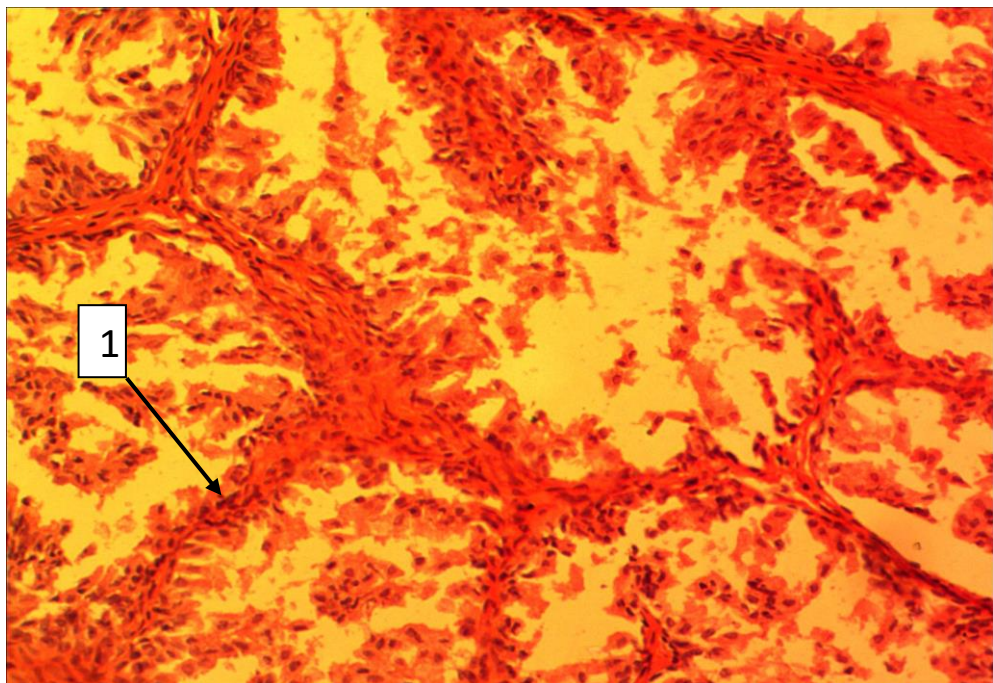


Рис. 3.27. Структура проліферативного центру II стадії розвитку (1).

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота. Зб.: ок. x 7, об. x 20.

В подальшому розвиток процесу призводив до значного збільшення

кількості ацинарних структур, що свідчило про гіперплазію простатичних морфо-функціональних одиниць. У такий спосіб формувались мікроскопічні вузлики, в яких відбувалась посилена проліферація залозистої тканини. Це свідчило про формування II стадії розвитку проліферативного центру (рис. 3.27).

Стромальні елементи ущільнювались ще в більшому ступені, і тому створювалась хибна картина формування навколо проліферативного центра сполучнотканинної капсули. Однак, дослідження серійних зрізів показувало, що структури у вигляді проліферативних центрів мали добре виражену радіальну орієнтацію. Подібна орієнтація була характерна також для інших залозистих структур. Так, наприклад центри Семба зустрічаються у молочній залозі, а в щитоподібній залозі сполучнотканинне оточення тісно пов'язане з фіброзним каркасом всередині самого проліферативного центру. Ми також спостерігали поступовий розвиток широких зв'язків між сполучнотканинною капсулою і внутрішнім каркасом проліферативних центрів простати.

Прогресування патологічного процесу супроводжувалось формуванням у периферичних відділах проліферативних центрів додаткових вогнищ проліферації, тобто своєрідних дочірних проліферативних центрів простати. Така якісна ознака, а саме проява дочірних проліферативних центрів простати, була морфологічним проявом формування III стадії розвитку проліферативних центрів простати (рис. 3.28).

Постійне прогресування проліферативної активності залозистих елементів в значній мірі гальмувало відтік секрету з ацинусів передміхурової залози, які входили до складу як основних, так і дочірних проліферативних центрів. Це у свою чергу служило структурною передумовою для кістозного розростання та розширення ацинусів. Саме такий якісний характер свідчив про те, що патологічний процес переходив у наступну, IV стадію розвитку проліферативних центрів (рис. 3.29).

В подальшому розвиток процесу погіршувався: весь комплекс проліферативних центрів простати або більша його частина складалась з

таких кістозно змінених розширених ацинусів. Вистилаючі їх залозисті епітеліоцити розпластувались по базальній мембрані, сплющувалися і атрофувались.

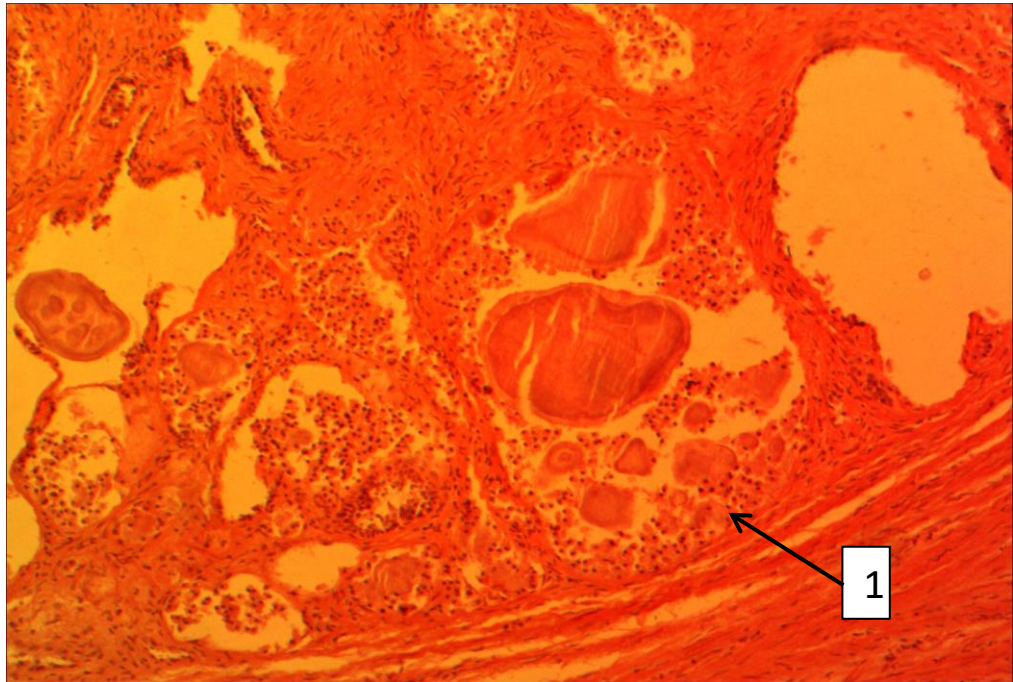


Рис. 3.28. Структура проліферативного центру III стадії розвитку.
Поява дочірніх центрів розмноження (1).

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота. Зб.: ок. x 7, об. x 20.

Кістозне розширення ацинарних структур з атрофією вистилаючого епітелію маніфестували термінальну, V стадію розвитку проліферативних центрів простати при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (рис. 3.30).

Таким чином, нами встановлена наступна послідовність морфогенетичних стадій розвитку проліферативних центрів передміхурової залози.

I стадія – утворення фокуса, який складається з 2-3 щільно упакованих і прилягаючих одна до одної залозистих (ацинарних) структур;

II стадія – різке збільшення кількості залозистих (ацинарних) структур, які формують один загальний проліферативний центр передміхурової залози;

III стадія – поява у периферичних відділах проліферативного центру

передміхурової залози дочірних локусів проліферації;

IV стадія – поряд з появою у периферичних відділах проліферативного центру передміхурової залози дочірних локусів проліферації спостерігається функціональне порушення, яке, в свою чергу, проявляється порушенням відтоку (евакуації) секрету в окремих ацинарних структурах, які входять до складу даного проліферативного центру передміхурової залози, а також їх кистозне розширення;

V стадія – всі ацинуси, які формують проліферативний центр передміхурової залози, чи їх подавляюча більшість кистозно розширені, а вистилаючий їх епітелій атрофується.

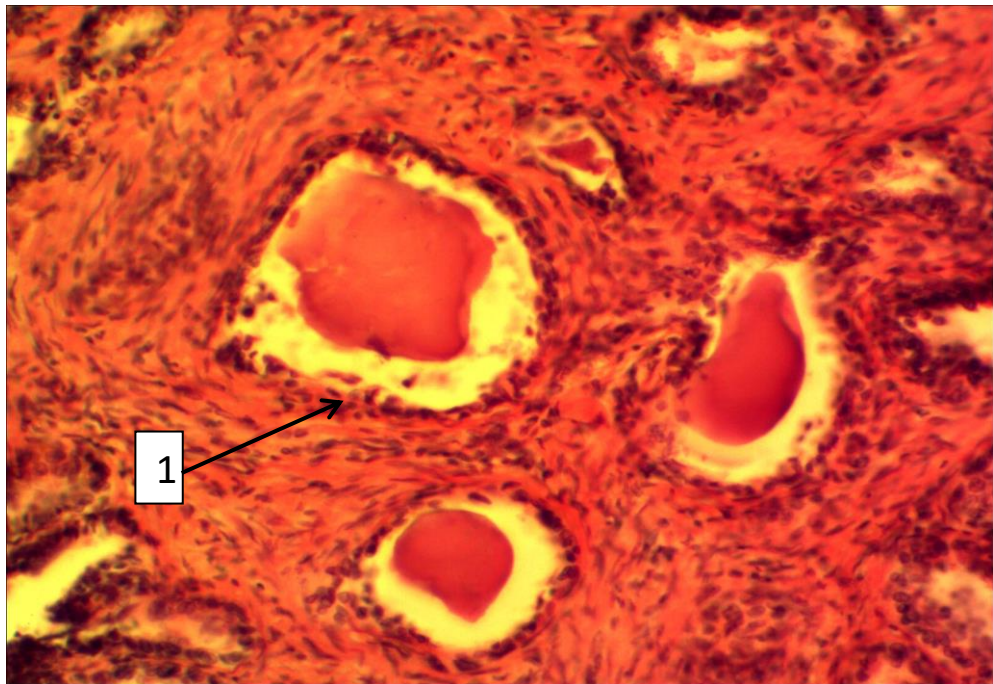


Рис. 3.29. Кистозно розширені ацинарні структури прліферативного центру IV стадії розвитку. Затримка секрету в протоках залоз простати (1).

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота. Зб.: ок. х 7, об. х 20.

Ми також спостерігали різні типи гіперплазії в процесі розвитку запалення передміхурової залози.

Різноманітні варіанти відхилень в розвитку цього процесу називають атиповою гіперплазією. Це не означає, що процес має онкологічну спрямованість. Це підкреслює тільки атиповість розвитку власне

гіперпластичного процесу.

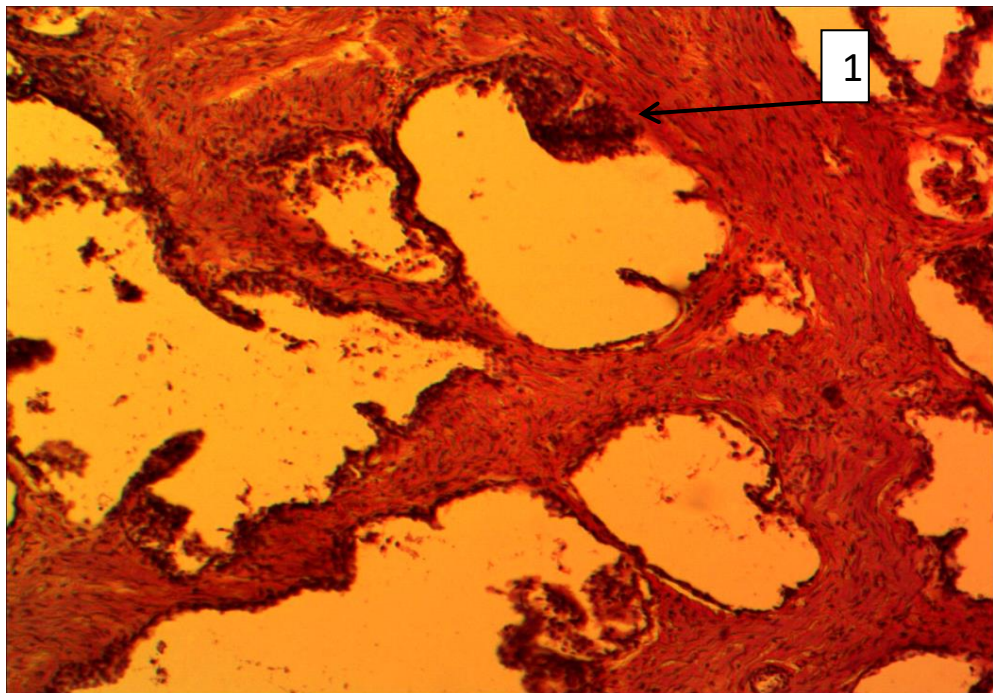


Рис. 3.30. Кістозно розширені ацинарні структури прліферативного центру V стадії розвитку. Атрофія залозистого ептелію, значне розростання стромальних елементів (1).

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота. Зб.: ок. x 7, об. x 20.

Серед атипових форм ацинарної гіперплазії з найбільшою частотою (74,2 %) зустрічається базальноклітинна гіперплазія (рис. 3.31). Для цієї форми характерним є поява в окремих проліферативних центрах фокусів залозистих структур, що сформовані базальними клітинами. Проліферати з таких клітин в одних випадках можуть мати характер солідних тяжів, в інших – у вигляді сегментарних проліфератів всередині ацинарних структур.

Інші варіанти атипових гіперплазій зустрічаються значно менше. Так, аденоз, складає 5,9 % випадків. При цій формі залозистого гіперплазії в окремих ділянках передміхурової залози спостерігається розростання (збільшення кількості) дрібних залозистих структур. Розташовані вони хаотично, але досить щільно, будучи розділеними одна від одної тільки тоненькими смужками (прошарками) сполучної тканини.

На відміну від вище означеної форми проліферативного процесу при

фіброзуючому аденозі стромальні елементи значно домінують над паренхіматозними. Така форма зустрічається нечасто (тільки у 3,7 % випадків).

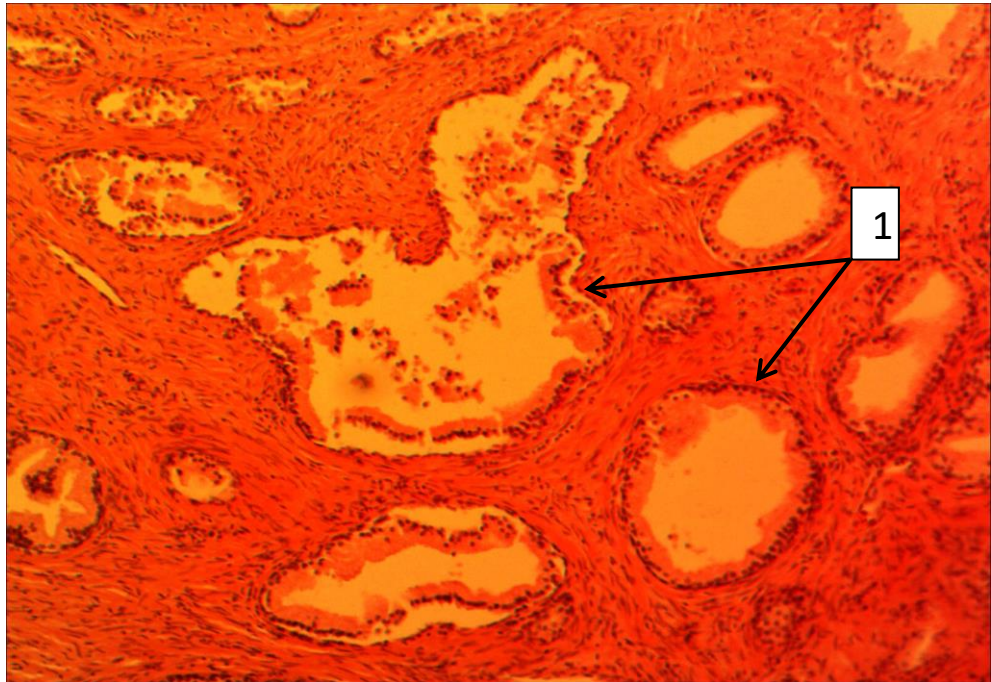


Рис. 3.31. Структура паренхіми передміхурової залози з базальноклітинною гіперплазією. Проліферативні центри фокусів залозистих структур, що сформовані базальними клітинами (1).

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота. Зб.: ок. х 7, об. х 20.

Ще одна форма атипової гіперплазії є так звана крибріформна (решітчаста) гіперплазія, яка зустрічається досить рідко. При цій формі проліферуючі клітини утворюють решітчасті (гратчасті) структури. Ця форма проліферативної дисплазії вимагає ретельної диференціальної діагностики з так званим крибріформним раком передміхурової залози.

Філлоїдна форма гіперплазії є одна з найменш частою, тільки 1,2 %. Проявляється вона утворенням (формуванням) в паренхімі передміхурової залози вузьких щілин, які вистилаються кубічним епітелієм.

Відносно часто, майже у половині випадків, залозистий епітелій піддається плоскоклітинній метаплазії. Цей варіант зміни залозистого епітелія внаслідок трансформації одного виду епітелію в інший часто

називають залозистою гіперплазією з плоскоклітинною метаплазією (рис. 3.32).

Така назва пов'язана з тим, що при цій формі не має атипового розвитку епітелію передміхурової залози.

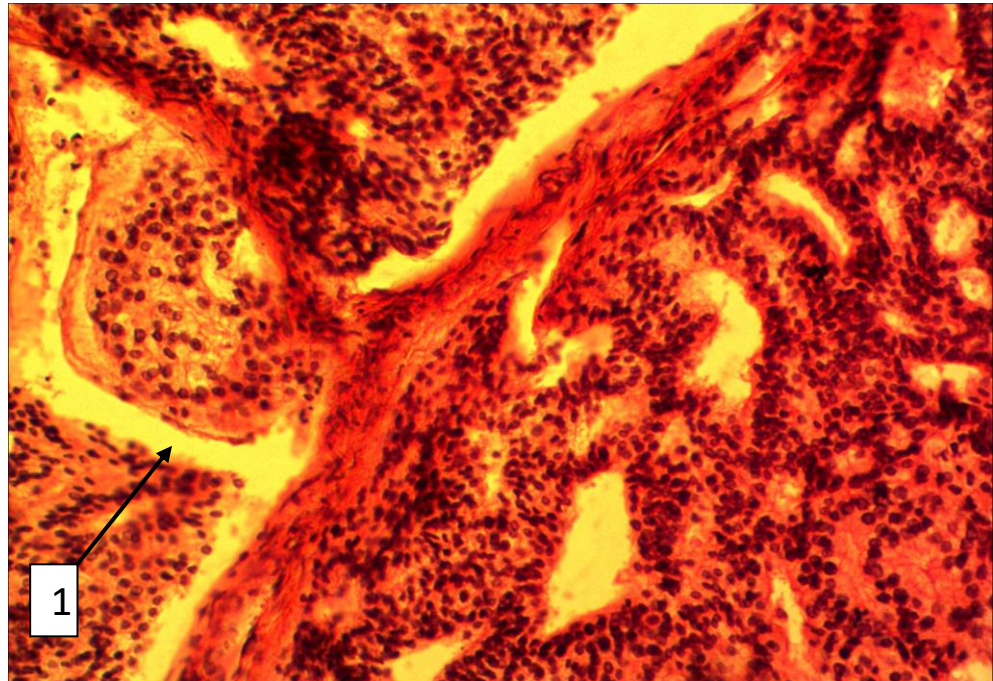


Рис. 3.32. Структура паренхіми передміхурової залози з залозистою гіперплазією та плоскоклітинною метаплазією (1).

Забарвлення: фуксин-пікринова кислота.

Зб.: ок. х 7, об. х 20.

За статистичними даними, наведеними В. Н. Олівковим: із 94 некастрованих собак, у яких передміхурову залозу було досліджено гістологічне, тільки у 48 не було виявлено патологічних змін; у 36 собак було встановлено дисгормональну аденоматозну гіпертрофію; у 10 - кістоподібну дегенерацію простати [204].

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [192]:

Івахів М.А., Стефаник В.Ю., Nizanski W. Патоморфологічні зміни у передміхуровій залозі за гіперплазії у псів. *Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету*. Біла Церква, 2014. Вип. 13 (108). С. 92 – 96.

3.8. Рівень гормонів у крові псів за гіперплазії передміхурової залози

Передміхурова залоза, як важливий орган внутрішньої статеві системи самця, часом зазнає негативного впливу зовнішніх та внутрішніх факторів, що призводить до виникнення різноманітних її захворювань. Патології передміхурової залози відносяться до розповсюджених захворювань і можуть розвиватись внаслідок інфекції, гормональних, анатомічних або ембріональних порушень. Захворювання простати частіше спостерігають у дорослих тварин, що пояснюється гіпертрофією органа під впливом андрогенів.

Практично у всіх псів старших 5 років спостерігається гіпертрофія простати різного ступеня, ураження якої в подальшому може проходити у формі доброякісної гіперплазії простати (ДГП). Вказане захворювання спостерігається у 60% псів старших 5 років і майже у 100% псів старших 10–12 років (Ivanov, 2005; Atamaniuk, 2010) [8, 186]. Одним з найбільш поширених захворюванням передміхурової залози є гіперплазія (ДГП) тому ми поставили перед собою завдання вивчити структуру простати та встановити рівень статевих гормонів псів за гіперплазії простати. За результатами УЗД було сформовано дослідні групи тварин (n=10) і контрольну (n=10). Критерієм формування дослідних груп було збільшення розмірів простати і структурні зміни (підвищення або пониження ехогенності, гіпо- і анехогенні включення в паренхімі) у ній.

Одним з важливих гормонів який відповідає за репродуктивну функцію у самців є тестостерон. Це стероїдний гормон, який синтезується із холестеролу. Його вважають первинним чоловічим статевим гормоном. Він приймає участь у розвитку чоловічих статевих органів та вторинних статевих ознак; є регулятором статевої поведінки та сперматогенезу; активує метаболічні процеси, в тому числі обмін жирів, білків, вуглеводів, холестерину, мікроелементів.

При оцінці рівня гормонів у псів (табл. 3.8) встановили достовірне зниження рівня тестостерону у дослідній групі псів з структурними змінами у простаті до $4,33 \pm 0,44$ нмоль/л порівняно з його рівнем у псів контрольної групи, який становив $28,84 \pm 3,65$ нмоль/л.

Таблиця 3.8

Рівень гормонів в організмі псів за фізіологічної норми та при патології простати, $M \pm m$

Гормони	Контрольна група, n=10	Дослідна група, n=10
Тестостерон, нмоль/л	$28,84 \pm 3,65$	$4,33 \pm 0,44^{***}$
Естрадіол, пг/мл	$40,78 \pm 5,49$	$101,11 \pm 11,55^{**}$
ЛГ, мМО/мл	$0,17 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,10^{***}$
ТТГ, нг/мл	$0,037 \pm 0,15$	$0,099 \pm 0,01^{**}$
ТЗ загальний, нмоль/л	$0,67 \pm 0,22$	$1,67 \pm 0,04^{**}$

Примітка: ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ порівняно з контрольною групою

Лютеїнізуючий гормон – глікопептид, що складається приблизно із 200 залишків амінокислот, секретується аденогіпофізом. Збільшує кровотік в капілярах фолікулів, стимулює секрецію прогестерону фолікулярними клітинами, утворення в фолікулі простагландинів та інших медіаторів, які викликають овуляцію, викликає лютеїнізацію фолікулярних клітин і утворення жовтого тіла, стимулює секрецію прогестерону клітинами жовтого тіла. В організмі самців він стимулює секреторну діяльність клітин Лейдіга, які синтезують гормон тестостерон. При дослідженні рівня лютеїнізуючого гормону у псів дослідної групи було виявлено його зростання до $1,08 \pm 0,10$ мМО/мл в порівнянні із контрольною групою тварин ($0,17 \pm 0,04$ мМО/мл) (табл. 3.8).

Естрадіол – естрогенний гормон, синтезується у тварин обох статей, лише у різних кількостях. У самців секретується клітинами Сертолі та пригнічує синтез тестостерону в клітинах Лейдіга. Дослідження естрадіолу

показало, що у тварин дослідної групи його рівень був вищим в 2,5 рази від рівня естрадіолу псів контрольної групи і становив $101,11 \pm 11,55$ пг/мл і $40,78 \pm 5,49$ пг/мл відповідно (табл. 3.8).

Тиреотропний гормон (ТТГ) та трийодтиронін (Т3) загальний – гормони щитовидної залози, які впливають практично на всі клітини в організмі, викликаючи різноманітні біологічні ефекти. Серед клінічних проявів порушення роботи щитовидної залози зустрічаються також порушення репродуктивної функції. Було відмічено, що інтактні самці і стерилізовані самки мають підвищений ризик розвитку гіпотиреозу (Panciera, 1994).

При визначенні тиреотропного гормону та трийодтироніну у сироватці крові псів Д групи встановили зростання їх рівня, а саме: тиреотропного гормону до $0,099 \pm 0,01$ нг/мл (контрольна група – $0,037 \pm 0,15$ нг/мл), Т3 загального до $1,67 \pm 0,04$ нмоль/л (контрольна група – $0,67 \pm 0,22$ нмоль/л) (табл. 3.8).

Отже, за гіперплазії простати встановлено достовірне зниження рівня тестостерону ($p \leq 0,01$) у сім разів порівняно з контрольною групою і зростання рівня естрадіолу в 2,5 рази ($p \leq 0,001$). Також відмічено зростання рівня усіх досліджуваних гормонів щитовидної залози за згаданої патології.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [193]:

Івахів М.А. Зміна рівня статевих гормонів в крові псів при застосуванні імпланту Suprelorin 4,7 mg. *Науковий Вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2018. Т. 20, №83. С. 425 – 428.

3.9. Лікування гіперплазії передміхурової залози у псів

Одним з ефективних методів лікування захворювань простати є хірургічний методи. Альтернативою хірургічному методу лікування є фармакологічна кастрація, а у випадку необхідності збереження репродуктивного потенціалу пса застосування прегестагенів, які блокують

активність 5- α -редуктази та андрогенні рецептори. У ветеринарній медицині знайшли застосування аналоги GnRH, які широко застосовуються у гуманній медицині та регулюють рівень тестостерону (Smith, 2008). Синтезовано понад кількасот аналогів GnRH, серед яких: бусерелін, нафарелін, деслорелін та інші. Вищеперелічені засоби характеризуються коротким періодом дії і вимагають постійного застосування. В наших дослідженнях ми використовували підшкірний імплант Suprelorin, який містить 4,7 мг деслореліну та забезпечує постійне його надходження у кров з пролонгованою дією протягом 6 місяців. Suprelorin – інноваційний препарат, що обмежує продукцію тестостерону. Його дію можна порівняти з результатами кастрації, однак власники тварини забезпечують своєму псові і, власне, самим собі, відсутність стресу та різноманітних проблем, пов'язаних з оперативним втручанням. Suprelorin – це нестероїдний, пептидний контрацептивний препарат в формі імпланту. Діючою речовиною виступає деслорелін (агоніст GnRH), який гальмує відтворювальну функцію на рівні гіпоталамо-гіпофізарної осі щонайменше протягом 6 місяців. Деслорелін є синтетичним аналогом GnRH менш схильним до розпаду, в сім разів сильнішої дії, ніж ендогенний GnRH, більш стабільним, а також з вищою чутливістю до рецепторів GnRH. GnRH виконує ключову роль в контролі статевої системи самок і самців. А у випадку довготривалого задавання маленьких доз деслореліну настає гальмування функціонування гіпофізарно-гонадальної осі. Центральне місце у якому займає блокування синтезу фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормонів (ЛГ) у псів, яким ввели імплант. При цьому не спостерігається побічних стероїдних ефектів. Основними клінічними ознаками дії імпланту є редукція рівня тестостерону в крові, зниження статевого потягу, зменшення розміру сім'яників на одну третю, гальмування сперматогенезу, зменшення продукції сперміїв і вплив на їх рухливість, а також зниження об'єму еякуляту і частоти еякуляції.

Нашим завданням було визначення змін структури та розмірів простати псів за допомогою ультрасонографії під час застосування імпланту

«Suprelorin 4,7 mg» і зміни рівня статевих гормонів в сироватці крові при дії імпланту.

Для лікування псів Д групи використовували імплант «Suprelorin 4,7 mg», який вводили підшкірно в ділянці холки.

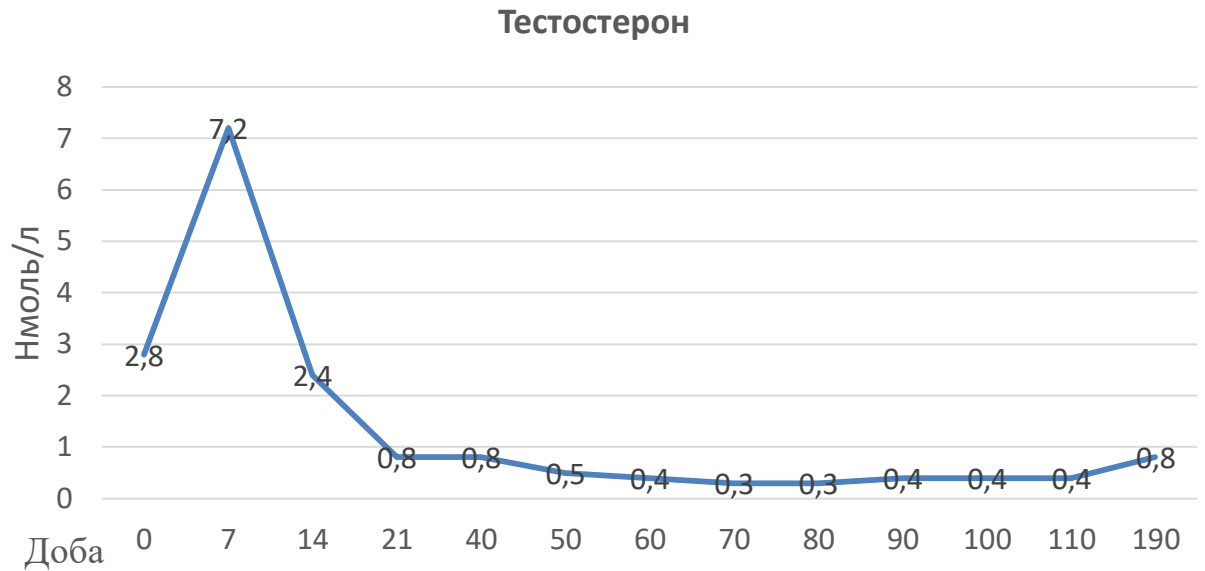


Рис. 3.33. Зміна рівня тестостерону в сироватці крові псів при застосуванні

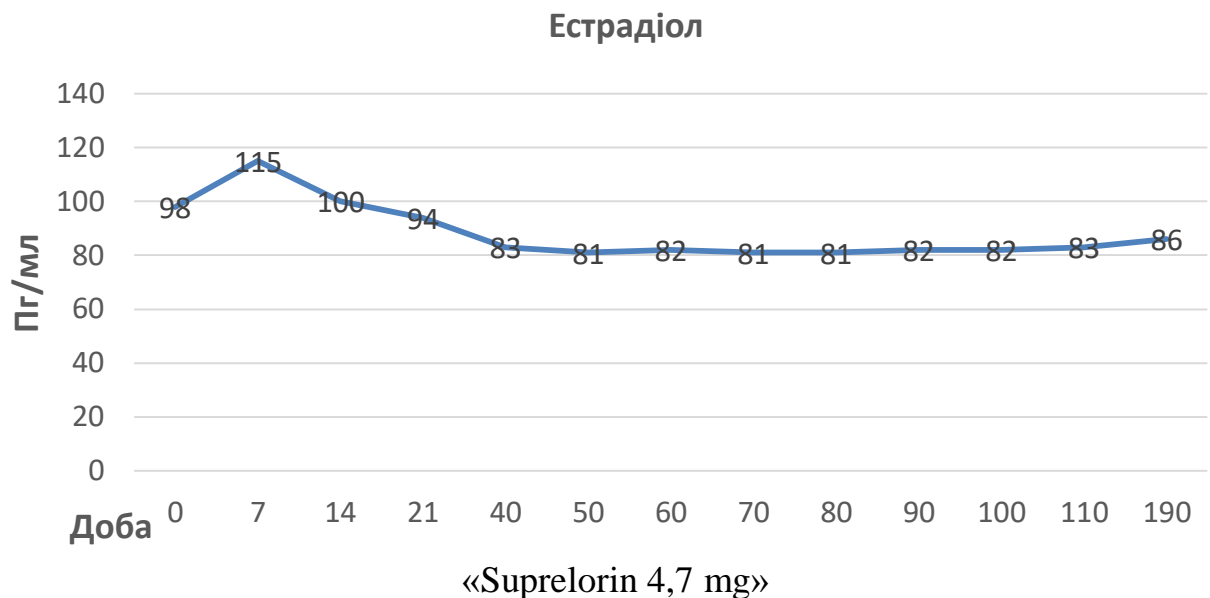


Рис. 3.34. Зміна рівня естрадіолу в сироватці крові псів при застосуванні
«Suprelorin 4,7 mg»

Визначення рівня статевих гормонів проводили щотижня (результати на графіках, рис. 3.33 і 3.34). На 7 добу рівень тестостерону вірогідно зріс у

2,5 рази порівняно з першою добою і становив $7,2 \pm 1,84$ нмоль/л, при цьому вже через 2 тижні після постановки імпланту спостерігалось помітне зниження рівня тестостерону до $2,4 \pm 0,87$ нмоль/л. Починаючи з третього тижня його концентрація була стабільно на базальному рівні $0,5 \pm 0,29$ нмоль/л.

За результатами УЗ-дослідження було встановлено, що розміри передміхурової залози починали зменшуватись з 14 доби. Цей процес тривав, в середньому, до 45 доби. Ехогенність структури простати змінювалась від гіперехогенної (рис. 3.35) розмитої перед постановкою імпланту до низької близької до анехогенної однорідної (рис. 3.36) через 45 дів після постановки імпланту.

Під час проведеного нами лікування ми проводили дослідження щодо зміни поведінки тварин до, під час та після дії імпланту. Так через 2 місяці після постановки імпланту у псів підвищувався апетит, знижувалось лібідо, ерекція залишалась в нормі, а рефлекс еякуляція була відсутня, зменшувалась агресія, впливу на активність тварин не відмічалось, шерстний покрив ставав густішим (табл. 3.9).

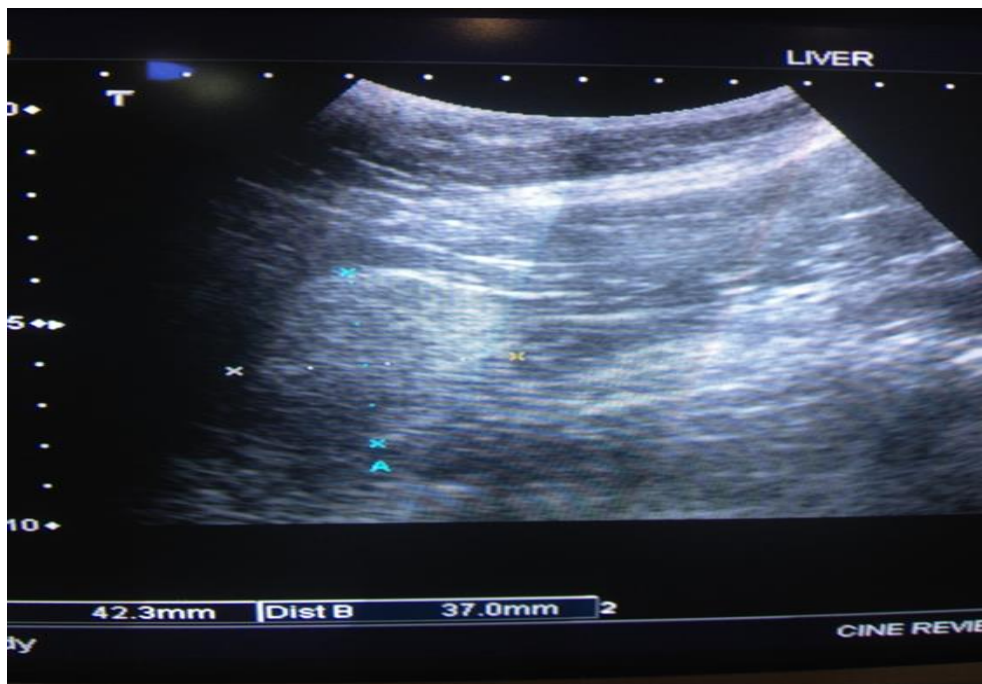


Рис. 3.35. Узд зображення простати до постановки імпланту
(розміри 42,3x37,0 мм)

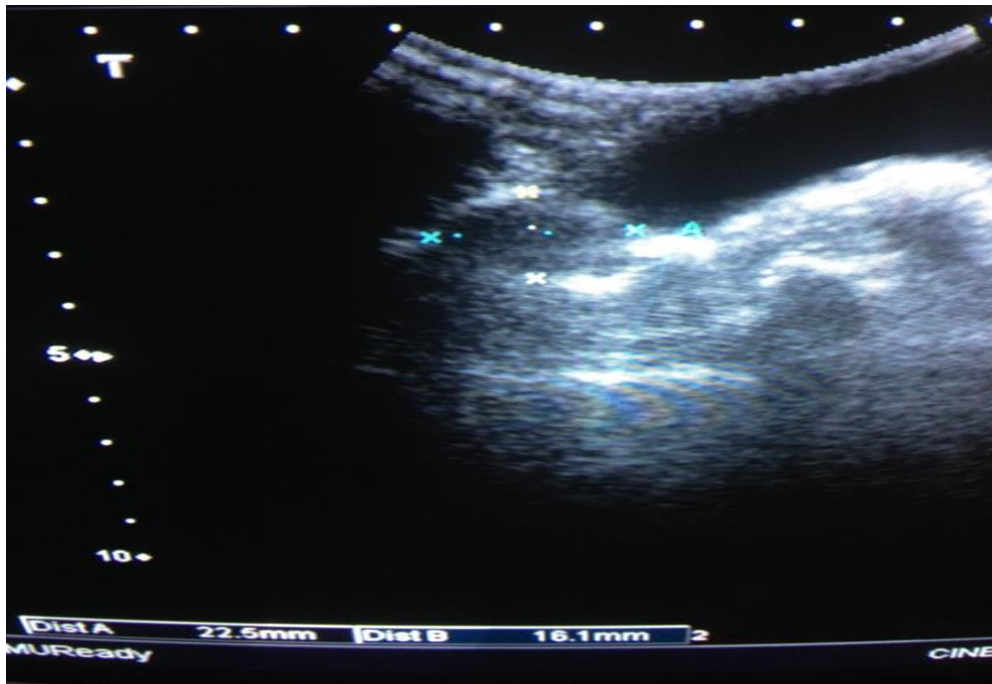


Рис. 3.36. УЗД зображення простати через 45 днів після постановки імпланту (розміри 22,6x16,1 мм)

Таблиця 3.9.

**Зміни загального стану організму псів за дії імпланту
«Suprelorin 4,7mg»**

Час введення імпланту	Загальні показники стану здоров'я псів						
	Лібідо	Агресія	Активність	Апетит	Ерекція	Еякуляція	Стан шерсті
До постановки імпланту	+	+	+	+	+	+	Задовільний
через 2 міс. після введення	Знижене	Знижена	+	Збільшилася	+	-	Шерсть стає густішою
через 12 міс. після введення	+	Знижена	+	+	+	+	Густа і блискуча

Якість еякуляту покращилась у 80 % самців, лібідо підвищувалось з 8 місяців після постановки імпланту.

Через 12 місяців після постановки імпланту відновлювався рефлекс еякуляції і підвищувалось лібідо.

Таблиця 3.10

**Зміна показників стану простати псів за дії імпланту
«Suprelorin 4,7 mg»**

	До постановки	14 діб	21 доба	45 доба	6 місяців	12 місяців
Тестостерон, нмоль/л	4,33±0,44	2,4±0,87	0,5±0,29	0,6±0,13	0,7±0,18	19,3±4,74
Розміри простати, мм	49,7±1,15 x 46,6±0,52	46,7±1,23 x 45,2±0,92	30,3±1,08 x 24,7±1,18	22,2±0,32 x 15,8±0,62	21,3±0,12 x 15,2±0,52	38,9±2,41 x 35,7±1,14

Отже, використання імпланту «Suprelorin 4,7 mg» у псів з гіперплазією простати викликає зниження з 14-тої доби рівня тестостерону (2,4±0,87 нмоль/л) та стабільне перебування його на базальному рівні (0,5±0,29 нмоль/л) з 21 доби протягом 180 діб дії імпланту. Ультрасонографічно встановлено зменшення об'єму простати до 45-ї доби, після чого протягом 150 – 160-ти діб він залишався сталим, а ехокартина структури залози ставала одноріднішою, що підтверджувало ефективність застосованого лікування.

Результати даного підрозділу опубліковано в наступній праці [193]:

Івахів М.А. Зміна рівня статевих гормонів в крові псів при застосуванні імпланту Suprelorin 4,7 mg. *Науковий Вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2018. Т. 20, №83. С. 425 – 428.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози виникає у більшості випадків у статеві неактивних псів старшого віку [43, 107, 129, 157, 159] собак [2, 5, 7, 77, 99, 107, 152]. Дана хвороба зустрічається у більшості псів віком понад п'ять років [20, 77, 107, 117, 152], рідше у молодших собак [22, 33]. Результати власних досліджень показали, що більшості пацієнтів з гіперплазією простати було понад 5 років (58 %). Проте наші спостереження не виявили кореляції між гіперплазією залози та відсутністю статевої активності тварин. Гіперплазію простати діагностували як у собак, які ніколи не використовувалися для відтворення так й у псів-плідників.

Поліска А. і співавтори [136] дослідили, що серед псів, які мають захворювання передміхурової залози, найбільш часто зареєстрованими нозологічними формами були простатит (38,5%) і доброякісна гіперплазія передміхурової залози (45,9%), яка супроводжується абсцесами (7,7%), кістами (5,0%), неоплазією (2,6%) та плоскою метаплазією 0,2%). Діагноз встановлювали на основі клінічних ознак та результатів ультразвукового дослідження. У результаті наших досліджень було встановлено, що найбільше поширення серед псів віком 5–9 років набула доброякісна гіперплазія передміхурової залози (58 % від усіх патологій простати), меншою мірою – хронічний простатит (15 %), кісти передміхурової залози (12 %), аденокарцинома (8 %), а гострий простатит діагностували лише у 7 % хворих.

Результати власних досліджень підтверджують, що у псів з доброякісною гіперплазією залози часто не проявляються жодні клінічні симптоми і ці дані збігаються з отриманими результатами багатьох авторів [20, 56, 79, 99, 133, 152, 166]. У 43 % собак власники не помітили симптомів, що вказують на це захворювання. Вважається, що типовими симптомами

цього захворювання є труднощі при випорожненні, аномалії сечовиділення (дизурія, гематурія), краплі крові з уретри, наявність крові у спермі [1, 20, 43, 77, 79, 133, 152, 161, 202, 206, 207, 210, 212, 214, 216], рідше болючість простати та труднощі у пересуванні [2, 133]. Дас М. Р. і інші [32] в своєму дослідженні у більшості випадків спостерігали типові клінічні ознаки - наприклад, невеликі тонкі стрічковидної форми фекалії, відведення хвоста назад, тенезми та напруженням під час актів сечовипускання та дефекації. Проведені власні клінічні дослідження вказують, що найбільш поширеними та характерними клінічними ознаками гіперплазії простати є труднощі при дефекації (13,2 %) (табл. 3.1), зниження якості сперми (11,6 %), виділення з препуція (11,2 %), зміна кольору сечі (10,8 %) і рідше зниження лібідо (10,2 %). У жодної тварини не було виявлено проблем з сечовипусканням, чи болючістю передміхурової залози (при пальпації) або труднощі у пересуванні. Гематоспермію, не так часто виявляють, оскільки в деяких собак важко отримати сперму, особливо в агресивних та сексуально неактивних.

Проведені нами ректальні дослідження простати виявили значну ступінь опуклості передміхурової залози у піддослідних псів. Однак, Нікель і Теске [119] вказують, що описаний метод має низьку діагностичну цінність, оскільки передміхурова залоза при пальпаторному дослідженні не є досяжна у всіх собак. За власними спостереженнями та даними багатьох авторів (Шафі Р. і співавтори, 2014; Мантзіарас Г. і співавтори, 2017) це стосується переважно псів великих порід, а також тих, у яких залоза значно змістилася в сторону черевної порожнини.

Обстеження передміхурової залози через черевну стінку стало дуже поширеним у практиці гуманної та ветеринарної медицини [7, 146] через неінвазивність, зручність і невисоку вартість обстеження. Проведені дослідження, підтвердили, що метод ультразвукової діагностики захворювань передміхурової залози через черевну стінку є ефективною діагностичною маніпуляцією. Найбільш універсальним виявилось

застосування мікроконвексного датчика частотою 3,5 – 5 – 7,5 МГц, за допомогою якою візуалізувалася простата як у собак малих, так і великих порід, без необхідності застосування дистанційних накладок. Багато авторів вважають ультрасонографічне сканування одним з найкращих методів, що дає детальне зображення передміхурової залози [7, 47, 79, 133, 137, 146, 186, 200, 213]. Вище описаний метод який був використаний у проведенні наших досліджень виявився надзвичайно корисним діагностичним інструментом у візуалізації структури паренхіми передміхурової залози і визначення окремих структур паренхіми. На даний час існують більш точні методи візуалізації з застосуванням високоспеціалізованої апаратури, такі як магнітно-резонансна томографія, однак, вони дорогі та малодоступні у ветеринарній практиці в Україні [83]. Ультрасонографічне обстеження через черевну стінку є набагато комфортніше для пацієнта і лікаря у порівнянні з трансректальним обстеженням. Крім того, при обстеженні через пряму кишку із використанням ректального датчика, ділянка краніального полюсу датчика не візуалізується і більшість тварин потребують седації та анестезії [83]. Завдяки ультрасонографічному обстеженню візуалізуються як дрібні, так і великі внутрішньозалозисті кісти. За даними Інгланда Г. [43] у цих тварин часто зустрічаються параппростатичні кісти. Наші спостереження не підтверджують отримані дані цього автора, оскільки у жодного з 10 досліджених з доброякісною гіперплазією простати та у 10 псів з простатою у фізіологічній нормі не була виявлена їх наявність. Натомість було встановлено, що внутрішньозалозисті кісти зазвичай супроводжувалися доброякісною гіперплазією передміхурової залози. За даними досліджень Мантзіарас Г. і співавторів [108] найчастішими ультрасонографічними змінами простати за гіперплазії були збільшення її розміру (33,5%) та наявність щонайменше однієї кісти (33,6%) без різниці між собаками з різною тривалістю життя. За результатами нашого ультрасонографічного дослідження було виявлено у 70 % собак кісти у паренхімі гіперплазованої простати. Також ми проводили за допомогою цього діагностичного методу

вимірювання довжини та ширини простати. Було виявлено істотні відмінності у довжині та ширині простати псів контрольної групи та групи псів з гіперплазією передміхурової залози. Розміри простати у псів з гіперплазією передміхурової залози були удвічі більшими порівняно з псами з передміхуровою залозою за фізіологічної норми. Крім того, у псів з гіперплазією залози ехоструктура паренхіми була неоднорідною (головним чином через внутрішньозалозисті кісти) і характеризувалася підвищеною ехогенністю. Змін у місцевих лімфовузлах не виявлено, що відповідає дослідженням Шафі Р. і співавторів [147], за результатами яких жоден з досліджуваних псів сонографічно не мав збільшених лімфатичних вузлів.

Флорес Р. і співавтори [49] у своїх дослідженнях встановили, що відсоток цілісності ДНК сперми ($95 \pm 1.8\%$) у контрольній групі був більший порівняно з групою тварин з гіперплазією передміхурової залози ($79.2 \pm 6.4\%$). З іншого боку, у групі з гіперплазією простати встановили більший відсоток сперміїв зменшеного розміру, зміни амплітуди коливальних рухів сперміїв та середньої активності мітохондріальних включень. А також дослідили, що за гіперплазії передміхурової залози зменшується цілісність ДНК сперміїв, підвищується активність мітохондрій, змінюється характер їх руху. Тому перед використанням для відтворення в таких пацієнтів слід провести детальне дослідження сперми. Дані повідомлення ми врахуємо в подальших наших дослідженнях.

Згідно даних Брендлера К. та співавторів [22] доброякісна гіперплазія простати впливає на секреторну функцію залози, що призводить до продукції меншого об'єму еякуляту. Зазначені автори вказують, що об'єм еякулятів, взятих у 15 собак з простатою за фізіологічної норми, був більшим, ніж еякуляти, отримані у 19 собак з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Однак відомо, що максимальна секреторна функція простати припадає на 4-ий рік життя пса, після цього віку, одночасно із зниженням рівня андрогенів в організмі, відбувається поступове зменшення залози та паралельно, зменшується об'єм еякуляту [15, 19, 22, 36, 48, 78, 129, 153].

Також у своїх дослідженнях Брендлер К. та співавтори [22] встановили, що середній вік тварин з передміхуровою залозою у фізіологічній нормі в середньому становив $2,2 \pm 0,4$ роки, а у тварин з доброякісною гіперплазією цей показник був в межах $6,4 \pm 0,4$ років, на підставі цього можна зробити висновок, що менший об'єм еякуляту не обов'язково був викликаний доброякісною гіперплазією залози, але лише старшим віком псів. По результатам власних досліджень об'єм еякуляту, отриманий у піддослідних псів, становив $6,2 \pm 0,37$ мл у тварин великих порід та $5,4 \pm 0,24$ мл у тварин декоративних порід відповідно (табл. 3.2), що співпадає з даними Брендлера К. та співавторів [22].

Відомо, що з віком зменшується не тільки об'єм еякуляту, але й концентрація сперміїв у спермі [12, 19, 22, 36, 48, 78, 129, 153]. Згідно з дослідженнями Гобелло К. і Коррада І. (2002 р.) [56] та Краковські Л. і співавторів (2015 р.) [86], доброякісна гіперплазія передміхурової залози не впливає на концентрацію сперміїв у спермі та репродуктивну функцію у них, що не підтверджується нашими дослідженнями. У проведеному нами дослідженні було виявлено достовірне зниження концентрації сперміїв у спермі псів з гіперплазією простати як у псів великих порід ($31,2 \pm 3,89$ млн/мл), так і в псів декоративних порід відповідно ($42 \pm 4,32$ млн/мл).

Сперма більшості досліджуваних псів за гіперплазії простати характеризувалася невеликим відсотком нормальних (без первинних і вторинних змін) сперміїв (менше 60%) та низькою їх рухливістю (нижче 75%). Брендлер К. (1983 р.) порівнював концентрацію та об'єм сперми псів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози та псів з залозою у фізіологічній нормі, де обидві групи піддослідних тварин перебували в одному віковому діапазоні, та виявив, що зазначені показники сперми не значно відрізнялися в обох групах. Також, Горват Г. і Байзгард Л. встановили, що показники якості сперми, отриманої у псів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, не були значно відмінними [67].

Результати досліджень вищезазначених авторів та власні дослідження вказують, що доброякісна залозиста гіперплазія може викликати зниження концентрації сперми в одиниці об'єму еякуляту, проте додатковою причиною погіршення якості сперми може бути і старший вік тварин [22, 56]. Встановлено, що гематоспермія у псів старшого вік обмежує можливість використання їх сперми в біотехнології відтворення. Інгланд Г. і Алєн В. (1992 р.) [41] виявили, що потрапляння крові до сперми викликає значне пошкодження спермій у процесі заморожування сперми. Рїссєлєр Т. та співавтори (2004 р.) [142] також підтвердили, що заморожена сперма, яка містить домішки крові не надається для штучного осіменіння сук, оскільки у процесі заморожування відбувається гемоліз еритроцитів, а вивільнений гемоглобін пошкоджує статеві клітини та негативно впливає на їх властивості. Вищезгадані автори відзначають відсутність впливу домішків крові у свіжоотриманому еякуляті на властивості спермій. В нашому дослідженні при проведенні мікроскопії еякуляту псів дослідних груп виявлено 2–3 еритроцити в кожному з 10 полів зору мікроскопа.

Одним з діагностичних елементів який використовують при проведенні андрологічної диспансеризації є морфологічний та біохімічний аналіз крові. Дослідженнями Дас М. і співавторів (2017 р.) [32] було встановлено значне зменшення кількості лімфоцитів та збільшення кількості еозинофілів у собак з ДГПЗ. Біохімічний аналіз сироватки крові показав незначне збільшення креатиніну та сечовини в крові з суттєвим зниженням загального білка, альбуміну, глобуліну, співвідношення А:G. За результатами наших досліджень встановлено, що показник ШОЕ $16,36 \pm 4,48$ мм/год ($p \leq 0,01$) і паличкоядерних нейтрофілів $4,79 \pm 1,17$ % ($p \leq 0,05$) був вірогідно вищий у крові псів дослідної групи, що може вказувати на наявність в організмі патологічного процесу. У результаті аналізу змін біохімічних показників крові псів за гіперплазії простати встановлено незначне вірогідне зниження рівня глюкози $3,37 \pm 0,30$ ммоль/л ($p \leq 0,05$). Рівень загального білірубіну не виходив за межі показників фізіологічної норми, проте був вірогідно нижчим

2,18±0,35 мкмоль/л ($p \leq 0,001$) у 4 рази відносно рівня у контрольній групі. Результати наших досліджень доповнюють дані Дас М. і співавторів (2017 р.) вимагають детальнішого вивчення впливу умов утримання і годівлі псів з гіперплазією простати на гематологічні та біохімічні показники їх крові.

Як відомо сечостатева система це система органів репродуктивної та сечовидільної систем, які анатомічно, функціонально пов'язані між собою. У самців, зокрема, у пса уретра виконує репродуктивну, і сечовидільну функцію. Дас М. і співавтори (2017 р.) [32] встановили, що у зразках сечі псів з гіперплазією простати було виявлено сліди білка, глюкози та вільної крові. Отримані нами результати дослідження сечі та їх аналіз показав, що її об'єм у псів дослідної групи був майже у два рази меншим, ніж у контрольній. Показник рН сечі в обох групах слабо-кислий, що є нормою та, передусім, залежить від раціону псів. Питома вага сечі у псів дослідної групи становила 1,013±2,28, а в контрольній – 1,014±0,50 відповідно. Концентрація білка в сечі псів дослідної групи становила 0,320±0,055 г/л, у контрольній – 0,066±0,035 г/л, що значно перевищує норму та вказувало на запальний процес. Кількість лейкоцитів та еритроцитів за мікроскопії осаду сечі у дослідній групі була вірогідно вищою від норми та становила 12,4±2,12 ($p \leq 0,001$) і 4,0±1,43 ($p \leq 0,001$) відповідно. При візуальній оцінці сечі було встановлено зміну кольору від солом'яно-жовтого (у К групі) до яскраво жовтого і лимонного дуже мутного (у Д групі), що вказувало на наявність великої кількості осаду. У псів дослідної групи з гіперплазією простати в осаді сечі було виявлено: кристали білірубінату кальцію, трипельфосфати, слиз, іноді в поєднанні з дегенерованими нейтрофілами, епітелій передміхурової залози, метрві та патологічні спермії.

Проведення лабораторних досліджень при патологічних станах передміхурової залози сприяє уточненню діагнозу і вибору лікувальної тактики. Одними з таких методів є цитологічний аналіз, що включає дослідження секрету та гістологічне дослідження структури передміхурової залози. За даними Траля, Зінкла Д. і співавторів [161, 178] згадані

діагностичні методи дозволяють виявити зміни у передміхуровій залозі і частково встановити її функціональний стан.

За результатами наших досліджень в перше в Україні нами отримано нові наукові дані, щодо цитологічних та гістологічних досліджень клітинного складу секрету простати і змін морфологічної структури її за гіперплазії у псів. Було встановлено, що за гіперплазії передміхурової залози у псів в клітинах простатичного секрету виявляють вакуолізацію цитоплазми, анізохромію цитоплазми і ядер епітеліальних клітин, збільшення їх розмірів, порушення форми, вакуолізацію та ексцентричність ядер епітеліоцитів, гетерохроматизацію. В окремих клітинах встановлено ознаки атрофії: хроматин з ділянками конденсації, який забарвлювався гіпохромно, виявлялися поодинокі або множинні внутрішньоядерні вакуолі, при цьому цитоплазма практично не забарвлювалася. Були виявлені фігури амітозу та без'ядерні клітини з пінистою цитоплазмою.

З проаналізованих літературних джерел відомо, що, зокрема, Пальмері К. і співавтори (2014 р.) [131] оцінювали частоту та додатково характеризували гістоструктурні зміни у 111 гістопрепаратах передміхурової залози. На підставі морфологічних змін вони діагностували комбіновані патологічні стани, а саме: доброякісну гіперплазію, гнійний і не гнійний простатит та рак передміхурової залози. Були диференційовані шість моделей росту раку передміхурової залози: папілярний, чорно-білий, твердий і інші [131, 135]. У кількох випадках спостерігалось перинеуріальне вторгнення та колагенові мікроноди. Дас М. і співавтори [32] описали на підставі гістологічного дослідження перебіг гіперплазії передміхурової залози, яка характеризувалася фіброзом та гіперплазією ацинарного епітелію. Наші результати збігаються з висновками згаданого автора та доповнюють картину змін гістологічної структури передміхурової залози псів за гіперплазії, а саме ущільнення стромальних елементів, трансформацію міофібрилярної строми у грубоволокнисту сполучну тканину, яка втратила при цьому ознаки гладком'язових клітин.

Незважаючи на значні зусилля, спрямовані на пошук етіологічних чинників та вивчення патогенезу гіперплазії простати пояснити механізми розвитку даної патології надзвичайно складно та ці питання надалі залишається до кінця не з'ясованим [33, 103, 122, 157, 166, 167]. На думку багатьох авторів, процес росту та диференціації передміхурової залози стимулює дигідротестостерон (ДГТ), який діє опосередковано через андрогенові рецептори всередині клітинного ядра, стимулюючи відповідні гени, відповідальні за вироблення факторів росту (*growth factors*) [2, 9, 15, 73, 107, 122, 143, 152, 166]. Лише ці зв'язки безпосередньо впливають на проліферацію епітелію та строми простати. Автори вважають, що гіперплазія залози також пов'язана з порушенням балансу між андрогенами і естрогенами [15, 40, 48, 56, 79, 143, 152, 157, 160, 161, 166, 171], що підтверджується і нашими дослідженнями. З віком у псів спостерігається зниження секреції тестостерону та зміна балансу статевих гормонів на користь естрогенів [2, 19, 97], які викликають збільшення кількості ядерних рецепторів для ДГТ, а це призводить до підвищення чутливості тканин залози до ДГТ [2, 73, 79, 113, 152, 161, 171, 176]. Також спостерігалось зменшення концентрації ДГТ у тканинах простати псів старшого віку [157, 160]. Основна концентрація тестостерону в крові цих тварин досягає пікового значення від 3,5-6,0 нг/мл [48, 66]. Брендлер та співавт. [22] спостерігали поступове зниження рівня тестостерону на 35% у сироватці крові псів при старінні. У наших дослідженнях середня концентрація тестостерону у псів дослідній групі (пси з гіперплазією передміхурової залози) становила $4,33 \pm 0,44$ нмоль/л, а в контрольній групі (пси з передміхуровою залозою у фізіологічній нормі) $28,84 \pm 3,65$ нмоль/л відповідно. Таким чином, наші результати можуть вказувати на кореляцію між рівнем концентрації тестостерону в сироватці крові і виникненням доброякісної гіперплазії передміхурової залози, та підтверджувати думку багатьох авторів про те, що тестостерон впливає на проліферацію клітин епітелію передміхурової залози. Проте, Брендлер та співавтори [22] не виявили різниці між концентрацією

ДГТ і естрадіолу в сироватці крові собак з простатою у фізіологічній нормі та у собаки з гіперплазією. Нормальна концентрація естрогену в периферичній крові собаки за даними Фельдмана Е. і Нельсона Р. [48] не перевищує 15 пг/мл. Власні дослідження підтверджують результати досліджень Брендлера К. та ін. [22]. Проте виявлено статистично вірогідні відмінності ($p \leq 0,01$) середньої концентрації естрадіолу у сироватці крові псів контрольної групи ($40,78 \pm 5,49$ пг/мл) та групи псів з гіперплазією передміхурової залози ($101,11 \pm 11,55$ пг/мл) (табл. 3.8), що свідчить про вплив естрадіолу на розвиток вказаної патології.

Брендлер К. та співавт. [22] та Івінг Л. та співавт. [45] не виявили значної статистичної різниці ($p > 0,25$) концентрації ДГТ у тканинах передміхурової залози собак з гістологічною картиною передміхурової залози за фізіологічної норми та при гіперплазії. На відміну від попередніх повідомлень, концентрація ДГТ у тканинах передміхурової залози псів не була підвищена, що свідчить про те, що андрогени, як етіологічний чинник, ймовірно, відіграють другорядну роль у процесі захворювання та виникнення доброякісної гіперплазії простати у псів. Деякі автори вважають, що інші андроген-незалежні фактори можуть впливати на розвиток доброякісної гіперплазії простати. Вплив цих чинників може залежати від віку. Дослідники звертають особливу увагу та вказують на причини, які пов'язані з функцією сім'яників та їх придатків [62]. Експериментально проведене накладання лігатур на різні вени, що відводять кров від сім'яників, зменшувало частоту виникнення помірної гіпертрофії [64].

На даний час проведено численні дослідження щодо лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози, зокрема, застосування консервативного лікування, як альтернатива хірургічного методу, а саме кастрації. Хірургічне втручання є не бажаним у старшого віку собак через можливі інтра- та післяопераційні ускладнення та у племінних псів які використовуються для відтворення. Метою лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози є зменшення її величини та розміру, що в

кінцевому результату призводить до згасання клінічних симптомів. Дослідження, які проводилися по визначенню ефективності застосування синтетичних естрогенів та прогестагенів продемонстрували, що дані синтетичні аналоги можуть використовуватися для консервативного лікування гіперплазії простати, проте їх застосування було припинено, головним чином, через сильну токсичну дію цих сполук [30, 123]. Єдиною безпечною сполукою яка немає побічної дії на організм виявився хлормадинону ацетат, але він послаблював статевий потяг самців та негативно впливав на властивості сперми [84]. Найефективнішою виявляється терапія з використанням аналогів GnRH (нафарелін, бусерелін), але їх застосування призводить до гальмування стероїдогенезу, а це виключає псів з репродуктивного циклу на період дії імплантату (щонайменше на 6 місяців) [60, 162]. Аналогічний перебіг гіперплазії простати як у чоловіків так і у псів призвів до численних досліджень щодо застосування препаратів, які, зазвичай, використовуються у лікуванні цього захворювання у медичній практиці людини. Дослідження показали високу ефективність фінастериду, флутаміду і тамоксифену, які досі не мають аналогів у практиці ветеринарній медицині [4, 28, 70, 161]. Однак їх використання виявилось дуже дорогим, тому що згадані вище речовини вимагають тривалого періоду застосування, а лікувальний ефект є відносно коротким. Крім того, тамоксифен негативно впливає на статевий потяг та якість сперми [23, 98, 172], а у випадку флутаміду в деяких псів спостерігалися небажані ефекти такі, як незначна болючість молочних залоз, гінекомастія та відзначався токсичний вплив на печінку [161].

Сучасною методикою лікування доброякісної гіперплазії простати стало завдяки проведенню у 2000 році Центром репродуктивного управління AZA (RMC) фундаментального дослідження ефективності застосування агоніста гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH) деслореліну в формі імпланту (Suprelorin®). Центр, в рамках діючої угоди з Virbac (Австралія), поставляв всім організаціям, що були акредитовані AZA,

імплант Suprelorin[®] 4,7 mg і Suprelorin[®] 9,4 mg (діюча речовина Deslorelin) для вивчення дії препарату.

В наших дослідженнях ми використовували підшкірний імплант з пролонгованою дією Suprelorin, який містить 4,7 мг деслореліну та забезпечує постійне його надходження у кров протягом 6 місяців. Suprelorin – інноваційний препарат, що обмежує продукцію тестостерону. Його дію можна порівняти з результатами кастрації, однак власники тварини забезпечують своєму псові і, власне, самим собі, відсутність стресу та різноманітних проблем, пов'язаних з оперативним втручанням та післяопераційним періодом. Suprelorin – це нестероїдний, пептидний контрацептивний препарат в формі імпланту. Діючою речовиною виступає деслорелін (агоніст GnRH), який гальмує репродуктивну функцію на рівні гіпоталамо-гіпофізарної осі щонайменше протягом 6 місяців. Деслорелін є синтетичним аналогом GnRH менш схильним до розпаду, сильнішої дією у сім разів, ніж ендогенний GnRH, більш стабільними властивостями, а також вищою чутливістю рецепторів GnRH до деслореліну.

GnRH виконує ключову роль в контролі регуляції репродуктивної функції самок і самців. У випадку довготривалого надходження малих доз деслореліну псам настає гальмування функції яка пов'язує гіпофізарно-гонадальну вісь. У результаті цього блокується синтезу аденогіпофізом фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормонів (ЛГ), яким ввели імплант. При цьому не спостерігається побічних ефектів, що спостерігаються при лікуванні стероїдними гормонами. Основними клінічними ознаками дії імпланту є зниження рівня тестостерону в крові, послаблення статевого потягу, зменшення розміру сім'яників на одну третину, гальмування сперматогенезу, що в кінцевому результаті призводить до зменшення об'єму еякуляту, зниження продукції сперміїв та їх активності.

Тріг Т. (2006 р.) встановив, що на 14 добу з моменту застосування імпланту у більшості псів рівень тестостерону знизився 0 нг/мл і утримувався на цьому рівні мінімум 180 діб [162]. Ромагнолі С. (2006 р., 2008 р.) [143,

144] і Джонстон С. (2000 р.) [77] встановили, що після 6 тижнів застосування імпланту величина передміхурової залози зменшується у розмірі на 50 % [77, 143, 144]. При цьому не спостерігалось жодних побічних наслідків [144]. Сміт Д. дослідив, що після проведеного лікування із застосуванням препарату Suprelorin®, пролонгована дія якого тривала протягом шести місяців, величина простати поступово верталася до фізіологічної норми [156].

Тріг Т. і співавтори продемонстрували вплив деслореліну на концентрацію тестостерону в сироватці крові [162]. Ендокринологічний аналіз крові нами був проведений у всіх 20 собак з експериментальних груп та отримано дані щодо статистично достовірного впливу застосування деслореліну на рівень тестостерону в сироватці крові (** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$) (табл. 3.37). До початку проведення терапії середня концентрація тестостерону у сироватці крові псів дослідної групи становила $4,33 \pm 0,44$ нмоль/л. Через 14 діб після введення імпланту псам дослідної групи спостерігали зниження концентрації тестостерону в сироватці крові до $2,4 \pm 0,87$ нмоль/л. Починаючи з третього тижня його концентрація була стабільно на базальному рівні та становила $0,5 \pm 0,29$ нмоль/л., що збігається з отриманими результатами досліджень Тріг Т. і співавторів [162].

Аналізуючи концентрацію естрадіолу в сироватці крові псів дослідної групи, було встановлено динаміку його змін, перед лікуванням середня концентрація естрадіолу становила $101,11 \pm 11,55$ пг/мл, через місяць після початку терапії 83 пг/мл, через 3 місяці 82 пг/мл, а через 6 місяців 86 пг/мл відповідно.

Як вище відмічалось, з віком у псів спостерігається зниження рівня статевих гормонів у сироватці крові та рецепторів у паренхімі передміхурової залози [2, 14], що призводило до збільшення кількості рецепторів статевих стероїдів за принципом компенсаторної стимуляції [130]. Такезава І. і співавтори (1995 р.) [157] виявили значно вищу кількість андрогенних цитоплазматичних і ядерних рецепторів у простаті псів з

доброякісною проліферацією у порівнянні з псами з простатою у фізіологічній нормі. Введення імпланту деслореліну в дозі 4,7 мг суттєво зменшує кількість цитоплазматичних та ядерних рецепторів. Автори продемонстрували значне гальмування процесу зв'язування статевих стероїдів з їх рецепторами, які знаходяться у передміхуровій залозі, що спричиняє зниження ферментної активності 5- α -редуктази в залозистих епітеліальних клітинах.

Під час проведеного нами лікування ми проводили дослідження щодо зміни поведінки тварин до, під час та після дії імпланту. Так через 2 місяці після постановки імпланту у псів підвищувався апетит, знижувалось лібідо, ерекція залишалась в нормі, а рефлекс еякуляції був відсутній, зменшувалась агресія, впливу на активність тварин не відмічалось, шерстний покрив ставав густішим. Через 12 місяців після постановки імпланту відновлювався рефлекс еякуляції і підвищувалось лібідо.

До цього часу не було запропоновано сучасних, та перш за все, безпечних ветеринарних фармакологічних засобів, що застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії простати собак. Препарат Suprelorin®, що містить 4,7 мг деслореліну, є першим агоністом GnRH який запропонований для використання у ветеринарній практиці. Отримані результати лікування гіперплазії передміхурової залози у псів із застосуванням високо ефективного з пролонгованою дією деслореліну в дозі 4,7 мг на організм співпадають з результатами, отриманими іншими авторами, які проводили дослідження на меншій кількості тварин [77, 144, 156, 162].

Деслорелін має специфічний локальний вплив на простату, зменшуючи її розмір, що відбувається паралельно з зникненням клінічних симптомів. Результати наших досліджень, представлені в цій науковій праці, також підтверджують безпеку застосування деслореліну та можливість повторного застосування названої речовини у псів. Лікування деслореліном дозволяє зберегти репродуктивну функцію у псів після закінчення дії імпланту, оскільки не виявлено суттєвого негативного впливу його на весь організм та,

зокрема, на якість сперми. Деслорелін виявився ефективною альтернативою хірургічному втручанню. Крім того, наші дослідження показали, що проведення біопсії, як малоінвазивного втручання, для встановлення точного діагнозу на гіперплазію передміхурової залози не є обов'язковим діагностичним методом. Детальні дослідження загального стану тварин, ультрасонографічна діагностика і додаткові обстеження: макро та мікроскопічний аналіз сперми та цитологічне дослідження секрету простати дозволяють поставити діагноз гіперплазія передміхурової залози у пса.

Підтвердженням діагнозу є 100%, лікування деслореліном є ефективне, що призводить до зменшення величини залози та зникнення клінічних симптомів. Також встановлено, що агоніст GnRH не впливає на загальний стан псів, у яких діагностували гіперплазію передміхурової залози.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі встановлені зміни ехоструктури простати за різних її патологій, макро- та мікроскопічні показники якості сперми псів при порушеннях її функції, морфологічні та біохімічні показники крові та сечі псів, цитологічні особливості клітин секрету простати, отриманого вдосконаленим методом. Досліджено динаміку рівня статевих гормонів. Запропоновано нове вирішення наукової проблеми ранньої діагностики гіперплазії простати та рекомендовано спосіб консервативного лікування вказаної патології у псів із подальшим збереженням репродуктивної функції.

1. На основі аналізу статистичних даних встановлено, що найбільшого поширення серед захворювань статевої системи псів набула доброякісна гіперплазія передміхурової залози (53 % від усіх патологій простати); меншою мірою – хронічний простатит (22 %), кісти передміхурової залози (10 %), аденокарцинома (8 %), гострий простатит зустрічається у 7 % хворих. Встановлено вікові особливості частоти виявлення у тварин гіперплазії простати: з 3 річного віку – у 8,8 % псів, з 5-річного – у 30 %, з 7-річного – у 47 %.

2. З'ясовано, що найпоширенішими клінічними ознаками за гіперплазії простати у псів є зниження лібідо, зміна кольору сечі, виділення з препуція, при цьому загальний стан, апетит і активність залишаються без змін. Ультрасонографічно виявлено збільшення розміру залози, її однорідну та гіперехогенну структуру.

3. Встановлено, що у псів з гіперплазією та структурними змінами у простаті порівняно з контрольною групою об'єм еякуляту був вірогідно меншим і становив $5,4 \pm 0,24$ мл ($p \leq 0,05$); концентрація спермій у нерозбавленій спермі – $31,2 \pm 3,89$ млн/мл ($p \leq 0,001$), їх активність – $1,8 \pm 0,37$ бала ($p \leq 0,001$), а виживання за температури 5°C вірогідно нижче і становило – $7,4 \pm 1,72$ год. ($p \leq 0,001$). Доведено, що наявність патологічних форм спермій з первинними (зміни розмірів голівок) та вторинними (цитоплазматична

крапля, безхвості спермії) змінами, кількість яких становила 42,9 %, а мертвих сперміїв – 75 % від загальної кількості, свідчила про захворювання простати.

4. За гіперплазії простати у псів вірогідно зростало ШОЕ до $16,36 \pm 4,48$ мм/год ($p \leq 0,01$) та кількість паличкоядерних нейтрофілів до $4,79 \pm 1,17$ % ($p \leq 0,05$). У результаті аналізу біохімічних показників крові встановлено вірогідне зниження рівня глюкози $3,37 \pm 0,30$ ммоль/л ($p \leq 0,05$).

5. У псів дослідної групи з гіперплазією простати в осаді сечі виявлено: кристали білірубінату кальцію, трипельфосфати, слиз, іноді в поєднанні з дегенерованими нейтрофілами, епітелій передміхурової залози, нерухомі патологічні спермії.

6. У результаті цитологічних досліджень секрету простати при гіперплазії встановлено поодинокі клітини, межі яких погано візуалізувалися, фігури амітозу та без'ядерні клітини з пінистою цитоплазмою, виявлено великі ядра округлої або овальної форми, лізовані клітини.

7. У псів з гіперплазією простати за результатами гістологічних досліджень тканин передміхурової залози встановлено значне збільшення кількості ацинарних структур, формування мікроскопічних вузликів, у яких відбувалась посилена проліферація залозистої тканини.

8. Використання імпланту «Suprelorin 4,7 mg» у псів з гіперплазією простати викликає вірогідне зниження з 14-тої доби рівня тестостерону ($2,4 \pm 0,87$ нмоль/л) та стабільне перебування його на базальному рівні ($0,5 \pm 0,29$ нмоль/л) з 21 доби протягом 180 діб дії імпланту. Ультрасонографічно встановлено зменшення об'єму простати до 45-ї доби, після чого протягом 150 – 160-ти діб він залишався сталим, а ехокартина структури залози ставала одноріднішою, що підтверджувало ефективність застосованого лікування.

9. У результаті ультрасонографічного дослідження встановлено, що структура простати у піддослідних псів після застосування імпланту повністю відновлювалась через 12 місяців, макро- та мікроскопічні

показники якості сперми покращувалися у 80 %, лібідо підвищувалось з 8 місяця після постановки імпланту в 100 % псів.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для своєчасної діагностики захворювань передміхурової залози рекомендується кожні 6 місяців проводити андрологічну диспансеризацію.

2. У псів з ознаками захворювань сечостатевої системи потрібно проводити: трансабдомінальне ультрасонографічне дослідження для визначення розмірів та об'єму передміхурової залози; макро- та мікроскопічну оцінку якості сперми з обов'язковим врахуванням об'єму фракцій еякуляту; визначення показників морфологічного та біохімічного аналізу крові; дослідження аналізу сечі.

3. Для диференціації патологічного процесу в передміхуровій залозі псів пропонуємо проводити цитологічне дослідження секрету простати (Патент на корисну модель від 10.01.2018 №122367).

4. Для лікування із збереженням відтворювальної здатності у племінних псів за гіперплазії простати як тимчасову гормонкорегуючу кастрацію рекомендується використовувати підшкірний імплант «Suprelorin 4,7 mg».

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Akpavie S.O., Sullivan M. Constipation associated with calcified cystic enlargement of the prostate in a dog. *Vet. Rec.* 1986, 21, 118(25), 694-955.
2. Arnold S. Choroby narządu płciowego psów samców.: Praktyka kliniczna psy, red. Niemand H.G., Suter P.F., Pro-Trade, Stuttgart 2007, 881-898.
3. Arnold-Gloor S. Benign Prostatic Hyperplasia The Urological Point of View. Prostate technical booklet 2008, Virbac.
4. Angrimani D. S. R, Silvestrini G. R., Brito M. M., Abreu R. A., Almeida L. L., Vannucchi C. I. Effects of benign prostatic hyperplasia and finasteride therapy on prostatic blood flow in dogs. *Theriogenology* 2018 Jul1; 114: 103-108.
5. Atalan G., Barr F.J., Holt P.E. Comparison of ultrasonographic and radiographic measurements of canine prostate dimensions. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 1999, 40, 408-412
6. Alonge S, Melandri M, Aiudi G, Lacalandra G. M. Advances in Prostatic Diagnostics in Dogs: The Role of Canine Prostatic Specific Esterase in the Early Diagnosis of Prostatic Disorders. *Top Companion Anim Med.* 2018 Dec;33(4):105-108. doi: 10.1053/j.tcam.2018.09.002. Epub 2018 Sep 8. Review.
7. Atalan G., Holt P. E., Barr F. J., Brown P. J. Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers. *Res. Vet. Sci.* 1999, 67, 1, 7-15.
8. Atamaniuk W. Diagnostyka różnicowa chorób prostaty psów /Atamaniuk W. Monografia «Rozród psów». - Katowice, «Elamed». - 2010. - P. 54-56.
9. Aumuller G. Cytochemistry and biochemistry of acid phosphatases VII: Immunohistochemistry of canine prostatic acid phosphatase / Aumuller G, Vedder H, Enderle-Schmitt U, Steitz J. // *Prostate.* – 1987. – Vol. 11 (1). – P.1-1511.
10. Banerjee P. P., Banerjee S., Brown T. R., Zirkin B. R. Androgen action in prostate function and disease. *Am J Clin Exp Urol.* 2018 Apr 1; 6(2): 62-77.
11. Barsanti J.A., Finco D.R. Medical management of canine prostatic hyperplasia. w: *Current Veterinary Therapy XII*, red. Bonagura J.D., Kirks W.B., Saunders, Philadelphia 1995, 1033–1034.

12. Barsanti J.A., Finco D.R. Canine prostatic diseases.: Textbook of Veterinary Internal Medicine, red. Ettinger S.J., Feldman E.C., W.B. Saunders, Philadelphia 1989, 1859–1880.
13. Barsanti J.A., Finco D.R. Evaluation of techniques for diagnosis of canine prostatic diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, 15, 185(2), 198-200.
14. Barsanti J.A., Shotts E.B., Prasse K. Evaluation of diagnostic techniques for canine prostatic diseases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1980, 177, 160–163.
15. Barsanti J.A. Diseases of the prostate gland.: Canine and Feline Nephrology and Urology, red. Osborne C.A., Finco D.R., Williams & Wilkins, Baltimore 1995.
16. Bartlett D.J. Studies On Dog Semen. *J. Reprod. Fertil.* 1962, 3, 173-189.
17. Basinger R.R., Robinette C. L., Hardie E. M., Spaulding K. A.: The Prostate.: Textbook of Small Animal Surgery, red. Slatter D., W.B. Saunders, Philadelphia 1993, 2, 1349-1367.
18. Bell F.W., Klausner J.S., Hayden D.W., Feeney D.A., Johnston S.D. Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, 1, 199(11), 1623-30.
19. Berry S.J., Coffey D.S., Ewing L.L. Effects of aging on prostate growth in beagles. *Am. J. Physiol-Reg. I.* 1986, 250, 1039-1046.
20. Boryczko Z., Dubiel A., Giziński S., Seweryn S., Siembieda K. Nowe możliwości leczenia łagodnego przerostu prostaty u psów. *Życie Wet.* 2009, 3, 224-226.
21. Branam J.E., Keen C.L., Ling G.V., Franti C.E. Selected physical and chemical characteristics of prostatic fluid collected by ejaculation from healthy dogs and from dogs with bacterial prostatitis. *Am. J. Vet. Res.* 1984, 45(4), 825-829.
22. Brendler C.B., Berry S.J., Ewing L.L., Mccullough A.R., Cochran R.C., Strandberg J.D., Zirkin B.R., Coffey D.S., Wheaton L.G., Hiler M.L., Bordy M.J., Niswender G.D., Scott W.W., Walsh P.C. Spontaneous Benign Prostatic Hyperplasia in the Beagle. Age-associated changes in serum hormone levels, and

the morphology and secretory function of the canine prostate. *J. Clin. Invest.* 1983, 71(5), 1114–1123.

23. Brodzki P., Wrona Z., Krakowski L., Brodzki A. Influence of tamoxifen on sexual impulse and semen biological values in male dogs. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2007, 51, 383-391.

24. Bukowska D., Włodarczyk R., Jaśkowski J.M. Najczęstsze przyczyny niepłodności u psów. Część I. Samiec. *Życie Wet.* 2009, 84(1), 26-30.

25. Chacon A., Monga M. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Geriatr. Nephrol. Urol.* 1999, 9, 39-48.

26. Chapdelaine P., Dube J.Y., Frenette G., Tremblay R.R. Identification of arginine esterase as the major androgen-dependent protein secreted by dog prostate and preliminary molecular characterization in seminal plasma. *J. Androl.* 1984, 5, 3, 206-210.

27. Cornell K.K., Bostwick D.G., Cooley D.M., Hall G., Harvey H.J., Hendrick M.J., Pauli B.U., Render J.A., Stoica G., Sweet D.C., Waters D.J. Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: A retrospective analysis of 76 cases. *The Prostate* 2000, 45, 2, 173 – 183.

28. Corrada Y., Arias D., Rodriguez R., Spaini E., Fava F., Gobello C. Effect of tamoxifen citrate on reproductive parameters of male dogs. *Theriogenology* 2004, 61, 1327–1341.

29. Court E., Watson A., Church D., Emslie D. Effects of delamadinone acetate on pituitary-adrenal function. *Aust. Vet. J.* 1998, 76, 555-560.

30. Chang S.C. Interstitial and transurethral photodynamic therapy of the canine prostate using meso-tetra-(m-hydroxyphenyl) chlorin / Chang S.C., Buonacoorsi G., MacRobert A., Bown S.G. // *Int J Cancer.* – 1996. – Vol. 67 (4). – P. 555 – 562.

31. Dalton D.P, Lee C., Huprikar S., Chmiel J.S., Grayhack J.T. Non-androgenic role of testis in enhancing ventral prostate growth in rats. *The Prostate* 1990, 16, 3, 225–233.

32. Das M. R., Patra R. C., Das R. K., Rath P. K., Mishra B. P. Hemato-biochemical alterations and urinalysis in dogs suffering from benign prostatic hyperplasia. *Vet World*. 2017 Mar; 10 (3): 331-335.

33. DeKlerk D. P., Coffey D. S., Ewing L. L., McDermott I. R., Reiner W. G., Robinson C. H., Scott W. W., Strandberg J. D., Talalay P., Walsh P. C., Wheaton L.G., Zirkin B.R. Comparison of spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 1979, 64(3), 842–849.

34. Dębiak P., Balicki I. Diagnostic imaging of the canine prostate gland subject to its location and size. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2009, 53, 313-317.

35. Dubé J. Y., Lazure C., Tremblay R. R. Dog prostate arginine esterase is related to human prostate specific antigen. *Clin. Invest. Med.* 1986, 9(1), 51-54.

36. Dubiel A.: Fizjologia i anatomia prostaty. w: *Rozród psów*. red. Dubiel A. Wyd. AR we Wrocławiu, Wrocław 2000, 32-34.

37. Dubiel A. *Rozród psów* / A. Dubiel // Wyd. AR, Wrocław – 2000, 491.

38. Dubiel A. *Rozród psów Praca zbiorowa pod redakcją*– Wrocław, 2000, 491.

39. Durham S. K., Dietze A. E. Prostatic adenocarcinoma with and without metastases to bone in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, 188, 1432-1436.

40. Ehrlichman R. J., Isaacs J. T., Coffey D. S. Differences in the effects of estradiol on dihydrotestosterone induced prostatic growth of the castrate dog and rat. *Invest. Urol.* 1981, 18(8), 466-470.

41. England G. C. W., Allen W. E. Factors affecting the viability of canine spermatozoa. II. Effects of seminal plasma and blood. *Theriogenology* 1992, 37, 373–381.

42. England G. C. W. Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, 51, 123–138.

43. England G.C. W. *Rozród i położnictwo psów według Allena*. Blackwell Science Limited, Oxford 1998.

44. Evans H. E., Christensen G. C. The urogenital system.: Miller's anatomy of the dog, red. Evans H.E., W. B. Saunders, Philadelphia, 1993, 552–553.
45. Ewing L. L., Berry S. J., Higginbottom E. G. Dihydrotestosterone Concentration of Beagle Prostatic Tissue: Effect of Age and Hyperplasia. *Endocrinology* 1983, 113, 2004-2009.
46. Fahim M. S., Wang M., Sutcu M. F. Sterilization of dogs with intraepididymal injection of zinc arginine. *Contraception* 1993, 47, 107–22.
47. Feeney D. A., Johnston G. R., Klausner J. S., Perman V., Leininger J. R., Tomlinson M. J. Canine prostatic disease-comparison of ultrasonographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, 15, 190(8), 1027-1034.
48. Feldman E. C., Nelson R. W. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. W.B. Saunders, Philadelphia 2003, 929-986.
49. Flores R. B., Angrimani D., Rui B. R., Brito M. M., Abreu R. A., Vannucchi C. I. The influence of benign prostatic hyperplasia on sperm morphological features and sperm DNA integrity in dogs. *Reprod Domest Anim.* 2017 Apr; 52 Suppl 2: 310-315.
50. Fontaine E. Rozpoznawanie i leczenie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u psów. *Weterynaria po Dyplomie* 2009, 10, 2, 20-23.
51. Fontbonne A. Physiopathology of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the dog. *Prostate technical booklet* 2008, Virbac.
52. Fossum T. W., Hedlung C. S., Johnson A. L., Schulz K. S., Howard B. S., Willard M. D., Bahr A., Carroll G. L. *Chirurgia małych zwierząt*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009.
53. Freshman J. L. Semen Collection and evaluation. *Clin. Tech. Small An. P.* 2002, 17(3), 104-107.
54. Galanty M., Trębacz P. Kiedy i dlaczego leczymy chirurgicznie gruczoł krokowy u psów. *Życie Wet.* 2008, 83(5), 280-283.

55. Gobello C., Castex G., Corrada Y.: Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review. *Theriogenology* 2002, 57, 1285-1291.

56. Gobello C., Corrada Y. Non infectious disorders of canine prostate. *Compendium of Continuing Education* 2002, 24(2), 99-107.

57. Gobello C. Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology* 2006, 66, 1560–1567.

58. Gobello C. New GnRH analogs in canine reproduction. *Anim. Reprod. Sci.* 2007, 100, 1–13.

59. Goericke-Pesch S., Spang A., Schulz M., Ozalp G., Bergmann M., Ludwig C., Hoffmann B. Recrudescence of Spermatogenesis in the Dog Following Downregulation Using a Slow Release GnRH Agonist Implant. *Reprod. Domest. Anim.* 2009, 44(2), 302–308.

60. Goericke-Pesch S., Wilhelm E., Ludwig C., Desmoulins P. O., Driancourt M. A., Hoffmann B. Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioral problems, and suppression of reproductive function in the male dog. *Theriogenology* 2010, 73, 920–926.

61. Grayhack J. T., Kozlowski J. M., Lee C. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: a proposed hypothesis and critical evaluation *The Journal of Urology* 1998, 160, 2375-2380.

62. Grayhack J. T., Lee C., Brand W. The effect of testicular irradiation on established BPH in the dog: evidence of a non-steroidal testicular factor for BPH maintenance. *J. Urology* 1985, 134, 6, 1276-1281.

63. Grino P. B., Griffin J. E., Wilson J. D. Testosterone at High Concentrations Interacts with the Human Androgen Receptor Similarly to Dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990, 126, 2, 1165-1172.

64. Guo X. K., Bian J., Nie Y., Zhang Z. X., Li W. L., Zhang Y., Gao W. Y., Feng Y. J., Cheng S. P., Xiang Y. J. Experimental study of vasoligation in the

treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003, 9(1), 20-23.

65. Heverhagen J. T., Von Tengg-Kobligk H., Baudendistel K. T., Jia G., Polzer H., Henry H., Levine A. L., Rosol T. J., Knopp M. V. Benign prostate hyperplasia: evaluation of treatment response with DCE MRI. *Magma* 2004, 17 (1), 5-11.

66. Hewitt D. *Physiology and Endocrinology of the Male*. w: *Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology*, red. Simpson G., England G.C.W., Harvey M., BSAVA, Gloucester 1998, 61-69.

67. Horvath G., Baisgard L. The effect of benign hyperplasia on sperm quality parameters in dogs. *Symposium ISCFR i spotkanie EVSSAR*, Wiedeń 2008.

68. Houszka M. Nowotwory gruczołu krokowego (neoplasmata prostatae): *Rozród Psów*, red. Dubiel A., Wyd. AR we Wrocławiu, Wrocław 2000, 92-93.

69. Huggins C. The Etiology of Benign Prostatic Hypertrophy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1947, 23(12), 696–704.

70. Iguer-Ouada M., Verstegen J. P. Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, 51, 139-149.

71. Iguer-ouada M., Verstegen J. P. Evaluation of the «Hamilton Thorn computer-based automated system» for dog semen analysis. *Theriogenology* 2001, 55, 733-749.

72. Imai K., Watanabe K., Takahashi O., Nakata S., Nakazawa Y., Yamanaka H. The effects of anti-androgen TZP4238 (17 alpha-acetoxy-6-chloro-2-oxapregna-4,6-diene-3,20-dione) and its related compounds on the in vitro formation of androgen-receptor complex. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1991, 67(10), 1197-1210.

73. Isaacs J. T., Coffey D. S. Changes in Dihydrotestosterone Metabolism Associated with the Development of Canine Benign Prostatic Hyperplasia *Endocrinology* 1981, 108, 2, 445-453. 7.

74. Ivakhiv M., Stefanyk V., Tymochko R. Dog prostatic secretion cytology. // Abstract Book faculty of Veterinary Medicine Warsaw University of Life Sciences. Warsaw- 2015. P. 24-25.

75. Ivakhiv M., Stefanyk V., Nizanski W. The complex diagnostic of the prostate pathology in dogs. TBR Central and Local Regulations of Reproductive Processes. Zakopane, Poland- 2016. P. 104-105.

76. Jaworek A. Zastosowanie ultrasonografii endorektalnej, biopsji oraz oceny aktywności fosfatazy kwaśnej w rozpoznawaniu chorób gruczołu krokowego u psów. Praca doktorska, Warszawa 2001.

77. Johnston S. D, Kamolpatana K., Kustritz M.V.R., Johnston G. R. Prostatic disorders in the dog. Anim. Reprod. Sci. 2000, 60-61 405-415.

78. Johnston S. D.: Performing a complete canine semen evaluation in a small animal hospital. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1991, 21(3), 545.

79. Johnstone S. D., Kustritz M. V. R., Olson P. N. S.: Canine and Feline Theriogenology. W. B. Saunders, Philadelphia 2001, 275-387.

80. Juniewicz P. E., Berry S. J., Coffey D. S., Strandberg J. D., Ewing L. L. The requirement of the testis in establishing the sensitivity of the canine prostate to develop benign prostatic hyperplasia. J. Urology 1994, 152, 3, 996-1001.

81. Jurka P., Gruk-Jurka A.: Badanie USG w diagnozowaniu wybranych schorzeń układu rozrodczego małych zwierząt. Życie Wet. 1996, 6 , 212-216.

82. Jurka P., Max A. Mechanizm działania oraz zastosowanie kliniczne gestagenów w rozrodzie psów i kotów. Medycyna Wet. 2006, 62(2), 130-134.

83. Kamolpatana K., Johnston G. R., Johnston S. D. Determination of canine prostatic volume using transabdominal ultrasonography. Vet. Radiol.Ultrasoun. 2000, 41, 1, 73 – 77.

84. Kawakami E., Tsutsui T., Shimizu M., Orima H., Fujita M., Ogasa A.: Comparison of the effects of chlormadinone acetate-pellet implantation and orchidectomy on benign prostatic hypertrophy in the dog. Int. J. Androl.1995, 18, 5, 248-255.

85. Kraft M., Brown H. M., LeRoy B. E. Cytology of the canine prostate. *Irish Vet. J.* 2008, 6(5), 320-324.
86. Krakowski L., Wąchocka A., Brodzki P., Wrona Z., Piech T., Wawron W., Chałabis-Mazurek A. Sperm quality and selected biochemical parameters of seminal fluid in dogs with benign prostatic hyperplasia. *Anim Reprod Sci.* 2015 Sep; 160: 120-5.
87. Kennedy P. C. Histological classification of tumors of the genytral system of domestic animal / Kennedy P. C., Cullen J. M., Edwards J. F., Goldsmith M. H., Larsen S., Munson L., Nielsen S., // *Armed forces institute of pathology Washington D.C.* – 1998. – P. 20 – 22.
88. Kuryszko J., Zarzycki J. Anatomia mikroskopowa zwierząt domowych i człowieka. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa-Wrocław 1995, 226-227.
89. Kuryszko J., Zarzycki J. Histologia zwierząt. Wyd. Rolnicze i Leśnie, Warszawa 2000, 432-434.
90. Kustritz M. V. R.: The value of canine semen evaluation for practitioners. *Theriogenology* 2007, 68, 329-337.
91. Kutzler M. V. R., Wood A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 2006, 66, 514-525.
92. Laroque P. A., Prahalada Dr. S., Gordon L. R., Molon Noblot S., Bagdon W. J., Duprat P., Peter C. P., Van Zwieten M. J. Effects of chronic oral administration of a selective 5 α -reductase inhibitor, finasteride, on the dog prostate. *The Prostate* 1994, 24, 93–100.
93. Lamb C. R. Ultrasound-guided catheter biopsy of the lower urinary tract: technique and results in 12 docs / C. Lamb, N. Trower, S. Gregory // *J Small Anim Pract.* – 1996. – Vol 37. – P 413 – 416.
94. Leav I., Ling G. V. Adenocarcinoma of the canine prostate gland. *Cancer* 1968, 22, 1329-1345.
95. .Levy X. Badania dodatkowe w diagnostyce prostaty / X. Levy // *Weterynaria w praktyce* – 2012. – P. 68-70.

96. LeRoy B. E., Northrup N. Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects. *Vet. J.* 2009, 180, 149–162.
97. Liehr J. G., Roy D. Free radical generation by redox cycling of estrogens. *Free Radical Bio. Med.* 1990, 8(4), 415-423.
98. Lisowski M., Bednarczyk M., Kłosowska D., Elminowska-Wenda G., Maćkowiak P., Nogowski L., Nowak K. Influence of tamoxifen on testosterone concentration in blood and on the development of cocks testis tissue. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 344-347.
99. Lobetti R. Canine prostatic disorders. *Proceedings of the International WSAVA Congress, Sydney 2007.*
100. Long S. *Veterinary Genetics and Reproductive Physiology.* Elsevier, Philadelphia 2006, 59-67.
101. Ludwig C., Desmoulins P. O., Driancourt M. A., Goericke-Pesch S., Hoffmann B. Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormonal castration) in the dog with the GnRH-Agonist Azagly Nafarelin as a removable implant «Gonazon»; a preclinical trial. *Theriogenology* 2009, 71, 1037-1040.
102. Madej J. A., Rotkiewicz T., Nozdrym-Płotnicki Z. *Patologia szczegółowa zwierząt.* Wyd. UWM, Olsztyn 2007, 498,499.
103. Mahapokai W., van den Ingh T.S.G.A.M., van Mil F., van Garderen E., Schalken J. A., Mol J. A., van Sluijs F. J. Immune response in hormonally induced prostatic hyperplasia in the dog. *Vet. Immunol.Immunop.* 2001, 78, 297-303.
104. Marks L. S., Partin A. W., Gormley G. J., Dorey F. J., Shery E. D., Garris J. B., Subong E. N. P., Stoner E., Dekernion J. B. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J. Urology* 1997, 167, 2171-2178.
105. Martinez A. I. P. Canine fresh and cryopreserved semen evaluation. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, 82-83, 209-224.

106. Martins M. I. M., Souza F. F. de, Oba E., Lopes M. D. The effect of season on serum testosterone concentrations in dogs. *Theriogenology* 2006, 66, 1603-1605.
107. Memon M. A. Common causes of male dog infertility. *Theriogenology* 2007, 68, 322–328.
108. Mantziaras G., Alonge S., Faustini M., Luvoni G. C. Assessment of the age for a preventive ultrasonographic examination of the prostate in the dog. *Theriogenology* 2017 Sep15; 100 : 114-119. 156.
109. Minato K., Honma S., Shinohara Y., Hashimoto T. Metabolism of osaterone acetate in dogs and humans. *Steroids* 2005, 70, 9, 563-572.
110. Minato K., Honma S. The metabolic fate of osaterone acetate (TZP-4238). Distribution and protein binding of TZP-4238 after single and repeated oral administration on male rat. *Pharmacometrics (Oyo Yakuri)* 1994, 47, 337-364.
111. Minato K., Koizumi N., Honma S., Tsukamoto K., Iwamura S. Pharmacokinetics and biliary excretion of osaterone acetate, a new steroidal antiandrogen, in dogs. *Drug Metab. Dispos.* 2002, 30(2), 167-172.
112. Mirone V., Fusco F., Verze P., Schulman C., Debruyne F., Imbimbo C. Androgens and Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol. Suppl.* 2006, 5, 410-417.
113. Moore R.J., Gazak J.M., Wilson J.D. Regulation of cytoplasmic dihydrotestosterone binding in dog prostate by 17 beta-estradiol. *J. Clin. Invest.* 1979, 63(3), 351–357.
114. Murakoshi M., Ikeda R., Tagawa M., Nakayama T., Honma S., Mieda M. Immunolocalization of Androgen Receptor in Canine Prostatic Hyperplasia - Effect of Antiandrogen. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 1998, 23, 5, 209-212.
115. Murakoshi M., Inada R., Tagawa M., Makino M., Suzuki M., Mieda M., Honma S., Takezawa Y., Yamanaka H. Inhibitory influence of a new steroidal antiandrogen, TZP-4238, on prostatic hyperplasia in the beagle dog. *Acta Pathol. Jpn.* 1992, 42, 151-157.
116. McEntee M. Adenocarcinoma of the canine prostate: irnmuno-histochemical examination for secretory antigens / McEntee M, Isaacs W, Smith C

// Prostate. – 1987. – Vol. 11 (2). – P.163-170. 3. Theriogenology. 2017 Sep 15;100:114-119. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.06.010. Epub 2017 Jun 8.

117. Mantziaras G., Alonge S., Faustini M., Luvoni G. C. Assessment of the age for a preventive ultrasonographic examination of the prostate in the dog. Theriogenology. 2017 Sep 15; 100: 114-119.

118. Naz R. K., Talwar G. P. Immunological sterilization of male dogs by BCG. Int. J. Androl. 1981, 4, 111–128.

119. Nickel N. B., Teske E. Diagnosis of canine prostatic carcinoma. Tijdschr. Diergeneesk. 1992, 117, 32S.

120. Niebauer G.W., Ritter C., Wolf B. The potential role of relaxin in canine perineal hernia. Proceedings of the 75th Annual Meeting of the FASEB, St. Louis 1991.

121. Niebauer G.W., Shibly S., Seltenhammer M., Pirker A., Brandt S. Relaxin of Prostatic Origin Might Be Linked to Perineal Hernia Formation in Dogs. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005, 1041(0), 415-422.

122. Niu Y., Xu Y., Zhang J., Bai J., Yang H., Ma T. Proliferation and differentiation of prostatic stromal cells. Bju Int. 2001, 87, 4, 386–393.

123. Niu Y.J., Ma T.X., Zhang J., Xu Y., Han R.F., Sun G. Androgen and prostatic stroma. Asian J. Androl. 2003, 5(1), 19-26. .

124. Nizanski W. Praktyczni uwagi na temat pobierania i oceny nasienia psa. Cz. 1 W. Nizanski, G. Deyneka, M. Klimowicz // Magazyn Wete rynarijny. – 2005. – № 14 (100). – S. 49–51.

125. Niżański W, Levy X, Ochota M, Pasikowska J. Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update. Reprod Domest Anim. 2014 Jun; 49 Suppl 2:8-15.

126. Nyland T.G., Matton J.S. Small Animal Diagnostic Ultrasound. W.B. Saunders, Philadelphia 2002, 325-335.

127. Obradovich J., Walshaw R., Goullaud E. The Influence of Castration on the Development of Prostatic Carcinoma in the Dog 43 Cases (1978–1985). J. Vet. Inter. Med. 1987, 1, 4 ,183–187.

128. Olson P.N., Wngley R.H., Thrall M.A. Disorders of the canine prostate gland. Pathogenesis, diagnosis and medical therapy. *Comp. Cont. Educ. Pract.* 1987, 9, 613-623.
129. O'shea J.D. Studies on the canine prostate gland. I. Factors influencing its size and weight. *J. Comp. Pathol.* 1962, 72, 321–331.
130. Paclikova K., Kohout P., Vlasin M. Diagnostic possibilities in the managment of canine prostatic disorders. *Vet. Med.-Czech.* 2006, 51, 1, 1-13.
131. Palmieri C., Lean F.Z., Akter S. H., Romussi S., Grieco V. A retrospective analysis of 111 canine prostatic samples: histopathological findings and classification. *Res Vet Sci.* 2014 Dec; 97 (3): 568-73.
132. Palmieri C., Hood G., Fonseca-Alves C. E., Laufer-Amorim R., Allavena R. An immunohistochemical study of T and B lymphocyte density in prostatic hyperplasia and prostate carcinoma in dogs. *Res Vet Sci.* 2018 Nov 27; 122. 189-192.
133. Purswell B.J., Parker N., Forrester S.D. Prostatic diseases In dogs: A review. *Vet. Med.-Czech.* 2000, 95, 4, 315.
134. Patricia L. Abbitt *Ultrasound a pattern approach.* Florida. McGraw-Hill, inc, 1994. 472s.
135. Piorkowski J. Diagnostyka patomorfologiczna nowotworow gruczolu krokowego u psow / J. Piorkowski, Z. Nozdryn-Plotnicki, P. Listos // *Med. Wet.* – 2006. P. 1016 – 1019.
136. Polisca A., Troisi A., Fontaine E., Menchetti L., Fontbonne A. A retrospective study of canine prostatic diseases from 2002 to 2009 at the Alfort Veterinary College in France. *Theriogenology.* 2016 Mar 15; 85 (5): 835840. 157.
137. Rault D. *Imaging the prostate. Prostate technical booklet* 2008, Virbac.
138. Read R.A., Bryden S. Urethral bleeding as a presenting sign of benign prostatic hyperplasia in the dog: a retrospective study (1979-1993). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1995, 31(3), 261-267.
139. *Reprod Domest Anim.* 2017 Apr;52 Suppl 2:310-315. doi: 10.1111/rda.12817. Epub 2016 Oct 24. The influence of benign prostatic hyperplasia on sperm

morphological features and sperm DNA integrity in dogs. Flores R. B., Angrimani D., Rui B. R., Brito M. M., Abreu R. A., Vannucchi C. I.

140. Res Vet Sci. 2014 Dec;97(3):568-73. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.11.006. Epub 2014 Nov 11. A retrospective analysis of 111 canine prostatic samples: histopathological findings and classification. Palmieri C., Lean F. Z., Akter S. H., Romussi S., Grieco V.

141. Riesenbeck A., Klein R., Hoffmann B. Down regulation, a new reversible approach to eliminate testicular function in the dog. De Praktische Tierarzt 2002, 83, 512-520.

142. Rijsselaere T., van Soom A., Maes D., Verberckmoes S., de Kruif A. Effect of blood admixture on in vitro survival of chilled and frozen-thawed canine spermatozoa. Theriogenology 2004, 61, 1589-1602.

143. Romagnoli S. Medical importance of benign prostatic hyperplasia for the long term health of the dog. w: Prostate technical booklet 2008, Virbac.

144. Romagnoli S. Two common causes of infertility in the male dog Romagnoli S. Proc. World Small Anim. Vet. Assoc.- 2006.-P.687-690.

145. Root C. H. Prostate Gland. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, red. Thrall D.E., W.B. Saunders, Philadelphia 1986, 375-378.

146. Ruel Y., Barthez P. Y., Mailles A., Begon D. Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs. Vet. Radiol. Ultrasoun. 1998, 39, 3, 212 – 216.

147. Shafiee R., Shariat A., Khalili S., Malayeri H.Z., Mekarizadeh A., Anissian A., Ahmadi M. R., Hosseini E., Naderafif M., Mohsenzadeh S., Rasoulilian M. H., Rezapour R., Pourzaer M. Diagnostic investigations of canine prostatitis incidence together with benign prostate hyperplasia, prostate malignancies, and biochemical recurrence in high-risk prostate cancer as a model for human study. Tumour Biol. 2015 Apr; 36 (4): 2437-45. 158.

148. Shafik A.: Prolactin injection, a new contraceptive method: experimental study. Contraception 1994, 50, 191-199.

149. Shibata Y., Fukabori Y., Ito K., Suzuki K., Yamanaka H. Comparison of histological compositions and apoptosis in canine spontaneous benign prostatic hyperplasia treated with androgen suppressive agents chlormadinone acetate and finasteride. *J. Urology* 2001, 165, 289–293.

150. Shidaifat F., Daradka M., Al-Omari R. Effect of androgen ablation on prostatic cell differentiation in dogs. *Endocr. Res.* 2004, 30(3), 327-334.

151. Sirinarumitr K., Johnston S. D., Kustritz M. V. R., Johnston G. R., Sarkar D. K., Memon M. A. Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 218, 8, 1275-1280.

152. Smith J. Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and the treatment. *Theriogenology* 2008, 70, 375-383.

153. Soderberg S.F Infertility In the male dogs: Current Therapy in *Theriogenology*, red. Morrow D.A., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.

154. Strzeżek R., Janowski T. Efficacy of enzyme markers for assessing dog prostate function following finasteride administration. *Medycyna Wet.* 2005, 61(8), 841-960.

155. Ślebodziński A. *Zarys endokrynologii zwierząt użytkowych*. Wyd. PWN, Warszawa 1979, 30.

156. Smith J. Canine prostatic disease A review of anatomy, pathology, diagnosis, and the treatment // *Theriogenology*.- 2008.-№ 70.-C.375-383.

157. Takezawa Y., Fukabori Y., Yamanaka H., Mieda A., Honma S., Kushitani M., Hamataki N. Effects of the new steroidal antiandrogen TZP-4238 on hormone-induced canine prostatic hyperplasia. *The Prostate.* 1995, 21, 4, 315 – 329.

158. Talwar G.P., Naz R.K. Immunological control of male fertility. *Arch. Andrology* 1981, 7, 177–85.

159. Teske E., Naan E. C., Van Dijk E. M., Van Garderen E., Schalken J. A. Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002, 197, 251-2553.

160. Trachenberg J., Hicks L. L., Walsh P. C. Androgen and estrogen receptorcontent spontaneous and experimental induced canine prostatic hyperplasia. *J.Clin. Invest.* 1980, 65, 1051-1059.
161. Trębacz P., Galanty M. Kiedy i dlaczego leczymy farmakologicznie gruczoł krokowy u psów. *Życie Wet.* 2008, 83(4), 280-284.
161. Thrall i wsp. Cytologic diagnosis of canine prostatic disease // *J Am Animal Hosp Assoc* 21. – 1985. – P. 95-102.
162. Trigg T. E., Doyle A. G., Walsh J. D., Swangchan-uthai T. A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology* 2006, 66, 1507–1512.
163. Tsutsui T., Hori T., Shimizu M., Tatsuzawa C., Kawakami E. Effect of Osaterone Acetate Administration on Prostatic Regression Rate, Peripheral Blood Hormone Levels and Semen Quality in Dogs with Benign Prostatic Hypertrophy. *J. Vet. Med. Sci.* 2001, 63(4), 453-456.
164. Tsutsui T., Hori T., Shimizu M., Orima H., Kawakami E., Fukuda S. Regression of Prostatic Hypertrophy by Osaterone Acetate in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2000, 62, 10, 1115-1119.
165. Ung J. O., San Francisco I. F., Regan M. M., Dewolf W. C., Olumi A. F. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J. Urology* 2003, 169, 130–135.
166. Verstegen J. Managment of prostatic disorders. *Proceedings of the International WSAVA Congress, Granada 2002.*
167. Verstegen J. P. *Conditions of the Male.: Manual of Small Animal Reproduction & Neonatology*, red. Simpson G., England G.C.W., Harvey M., BSAVA, Gloucester 1998, 71-82.
168. Waters D. J. Prostate cancer risk and DNA damage: translational significance of selenium supplementation in a canine model / Waters DJ, Shen S, Glickman LT, et al // *Carcinogenesis.*- 2005.- Vol.26(7).- 1256-62.

169. White R. A. S., Herrtage M. E., Dennis R. The diagnosis and management of paraprostatic and prostatic retention cysts in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 1987, 28, 551–574.
170. White R. A. S. Prostatic surgery in the dog. *Clin. Tech. Small An. P.* 2000, 15,1, 46-51.
171. Winter M. L., Liehr J. G. Possible Mechanism of Induction of Benign Prostatic Hyperplasia by estradiol and Dihydrotestosterone in Dogs. *Toxicol. Appl. Pharm.* 1996, 136, 211-219.
172. Wrona Z., Krakowski L., Łopuszyński W., Kostro K., Kowalski C., Brodzki P. Evaluation of fertility and nonspecific cellular defence in male dogs after applying tamoxifen. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 1000–1004.
173. Wierzbowski S. Praca zbiorowa pod redakcja Andrzeja Dubiela *Rozród psów*: Wrocław, 2010. 478s. *Andrologia*: Kraków, 1999. 432s.
174. Wierzbowski S. *Andrologia* Wierzbowski S. Krakow.- 1999.-P. 335-372.
175. Wierzbowski S. *Andrologia*: Kraków, 1999. 432s
176. Yoshinaka Y., Kobayasi H., Kirihara J., Sato F., Shakutou S., Yamanaka H. Effects of mepartricin (S-160) on spontaneous canine benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2000, 37(4), 428-435.
177. Zambelli D. Cunto M., Raccagni R., Regazzini M. Symptomatic benign prostatic hyperplasia in dogs: a retrospective study (2001-2007). *Symposium ISCFR i spotkanie EVSSAR, Wiedeń 2008*
178. Zincl J.G. Cytology of the male reproductive tract. *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat.* 2 nd ed. / Cowell R.L., Tyler R.D., Meinkoth J.H. // Mosby. – 1999. – P. 230-234.
179. Zduńczyk S., Socha P., Tobolski D., Janowski T. The effects of osaterone acetate on clinical signs and prostate volume in dogs with benign prostatic hyperplasia. *Pol J Vet Sci.* 2018 Dec; 21 (4): 559-566.
180. Аллен В. Э. Полный курс акушерства и гинекологии собак. Москва: Аквариум, 2006. 448с.

181. Горжеєв В. М., Коцюмбас І. Я., Косенко Ю. М. та ін. Довідник ветеринарних препаратів. Львів: ТзОВ «ВФ Афіша», 2013. 1576с.
182. Дюльгер Г. П. Физиология размножения и репродуктивная патология собак. Москва: Колосс, 2002. 152с.
183. Дж. Эллиота и Г. Гроера Нефрология и урология собак и кошек. 2-е изд. Пер. с англ.- М.:Аквариум Принт,2014. -352с.:ил.+24с.цв. вкл.
184. Джек С. Бойд Топографическая анатомия собаки и кошки. Цветной атлас. Москва: Скорпион,1998. 190с.
185. Дж. Симпсон под редакцией Ингланда Г., Харви М. Руководство по репродукции и неонатологии собак и кошек /Британская ассоциация по ветеринарии мелких животных. Москва, «Софион».-2005.- С.280 с илл.
186. Иванов В. Клиническое ультразвуковое исследование органов брюшной и грудной полости у собак и кошек /Иванов В.//Москва: «Аквариум».-2005.-С.176 с илл.
187. Івахів М. А., Стефанік В. Ю., Nizanski W. Хвороби простати у псів: етіологія, діагностика, лікування. // Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького. Том 13, №2 (48), частина 1, серія «Ветеринарні науки». Львів-2011– С.86-96.
188. Івахів М. А. Ультрасонографічна діагностика захворювань передміхурової залози у псів. // Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького. Том 13, №4 (50), частина 1, серія «Ветеринарні науки». Львів-2011– С.153-157.
189. Івахів М. А. Показники якості сперми псів при порушеннях функції простати. // Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С. З. Гжицького. Том 14, №2 (52), частина 1, серія «Ветеринарні науки». Львів-2012– С.318-329.
190. Івахів М. А. Зміни загальних показників крові та сечі псів за патологічних процесів у простаті. // Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С. З. Гжицького. Том 14, №3 (53), частина 1, серія «Ветеринарні науки». Львів-2012 – С.66-70.

191. Івахів М. А. Цитологічне дослідження секрету простати у псів. // Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету. Випуск 12 (107). Біла Церква- 2013 – С.23-26.
192. Івахів М. А., Стефаник В. Ю., Nizanski W. Патоморфологічні зміни у передміхуровій залозі за гіперплазії у псів. // Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету. Випуск 13 (108). Біла Церква- 2014 – С.92-96.
193. Івахів М. А. Зміна рівня статевих гормонів в крові при застосуванні імпланту Suprelorin 4,7mg. // Науковий Вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Том 20, №83. Львів- 2018 – С. 425-428.
194. Івахів М. А., Стефаник В. Ю. Спосіб діагностики захворювань предміхурової залози у псів: пат. На корм.мод. №122367, України: МПК (2006.01)с 122367, А61В 1/307;заявл. 13.04.2007; опубл.10.01.2018. Бюл.№1.4с.
195. Кирк Р., Бонагура Д. Современный курс ветеринарной медицины Кирка. Москва: Аквариум, 2005. 1376с.
196. Коханевич Е. В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и Репродуктолог из. Москва: Триада - X, 2006. 480с.
197. Кібкало Д. В., Морозенко Д. В., Тимошенко О. П. та ін.; за ред. д. вет. н. Морозенко Д. В. та к. вет. н. Кібкало Д. В. Клінічна оцінка результатів біохімічного дослідження крові тварин довідник для лікарів ветеринарної медицини. – Х.: ФОП Бронів О. В., 2017. – 148с.
198. Климов А. Ф. Анатомия домашних животных / Климов А. Ф., Акаевский А. И., М.-1955.
199. Левченко В. І., Влізло В. В., Кондрахін І. П. та ін.; за ред. Левченка В. І. і Безуха В. М. Клінічна діагностика хвороб тварин. Біла Церква: 2017. - 544с.
200. Маннион П., Фрейм М., Редроб Ш. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний мелких домашних животных. Москва: Аквариум, 2014. 308с.

201. Морозенко Д. В., Тимошенко О. П. Лабораторне дослідження сечі собак та котів у діагностиці внутрішніх хвороб. Посібник – Харків: ППВ «Нове слово», 2012. -106с.
202. Ниманд Х. Г., Суттер П. Ф. Болезни собак. Москва: Аквариум, 2004. 806с.
204. Оливков В. Н. Болезни мочеполовых органов самцов сельскохозяйственных животных В. Н. Оливков М. - 1952. – С. 232.
205. Пальмерхагс И. Б., Фревейн Й. Анатомия собаки и кошки: Москва: Аквариум, 2003. 576с.
206. Симпсон Дж., Ингланд Г., Харви М. Руководство по репродукции и неонатологии собак и кошек. Москва: Софион, 2005. 431с.
207. Симпсон Дж. Руководство по репродукции и неонатологии собак и кошек. Дж. Симпсон, Г. Ингланда, М. Харви; пер. с. англ. Е.И. Смелова. – М.: Софион, 2005. – 280 с.
208. Самсонов В. А. Опухоли й опухолевидные образования предстательной железы (патологическая анатомия и гистологическая диагностика) / В.А. Самсонов // - М. Медицинаю – 1985. – С. 224.
209. Садовський Н. В. Ветеринарна знциклопедія / Н. В. Садовський // М. – 1975. - Т. 5, С. 169-170.
210. Студенцов А. П., Шипилов В. С., Никитин В. Я. и др. Ветеринарное акушерство, гинекология и биотехнология размножения 7-е издание. Москва: Колос, 1999. 207с.
211. Торанс Эндрю Дж., Муни К. Руководство по эндокринологии мелких домашних животных. Москва: Аквариум, 2006. 311с.
212. Харенко М. І., Хомин С. П., Кошовий В. П. та ін. Фізіологія та патологія розмноження дрібних тварин. Суми: Козацький Вал, 2008. 555с.
213. Харута Г. Г., Подвалюк Д. В., Вельбівець М. В., та ін. Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин. Біла Церква, 2005. 70с.

214. Харенко М. І. Фізіологія та патологія розмноження дрібних тварин. Харенко М. І., Хомин С. П., Кошовий В. П. та ін. Суми: Козацький Вал 2005 - 554с.
215. Щебет Х., Брасисс В. Оперативная хирургия собак и кошек. Москва: Аквариум, 2005. 511с.
216. Яблонський В. А., Хомин С. П., Калиновський Г. М. та ін. Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології. Вінниця: Нова книга, 2005. 584с.
217. Яблонський В. А. Практичне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології / В. А. Яблонський. – К. : Мета, 2002. – 319 с.: іл.
218. Яблонський В.А., Хомин С. П. Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології. Вінниця. Нова книга, 2006. – 592 с.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертаційної роботи

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях:

1. **Івахів М.А.**, Стефаник В.Ю., Nizanski W. Хвороби простати у псів: етіологія, діагностика, лікування. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2011. Т. 13, №2 (48), Ч. 1. С. 86–96. (Дисертант дослідила основні аспекти виникнення захворювань передміхурової залози у псів, їх причини, методи діагностики та лікування).

2. **Івахів М.А.** Ультрасонографічна діагностика захворювань передміхурової залози у псів. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2011. Т. 13, №4 (50), Ч. 1. С. 153–157.

3. **Івахів М.А.** Показники якості сперми псів при порушеннях функції простати. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, №2 (52), Ч. 1. С. 318–329.

4. **Івахів М.А.** Зміни загальних показників крові та сечі псів за патологічних процесів у простаті. *Науковий Вісник ЛНУВМ та БТ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2012. Т. 14, №3 (53), Ч. 1. С. 66–70.

5. **Івахів М.А.** Цитологічне дослідження секрету простати у псів. *Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету*. Біла Церква, 2013. Вип. 12 (107). С. 23–26.

6. **Івахів М.А.**, Стефаник В.Ю., Nizanski W. Патоморфологічні зміни у передміхуровій залозі за гіперплазії у псів. *Науковий вісник ветеринарної медицини Білоцерківського національного аграрного університету*. Біла Церква, 2014. Вип. 13 (108). С. 92–96. (Дисертант описала методіку проведення біопсії передміхурової залози псів і результати гістологічного дослідження тканини передміхурової залози, яке містить вирішальну інформацію для встановлення точного діагнозу).

Наукові праці, опубліковані у фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

7. **Івахів М.А.** Зміна рівня статевих гормонів в крові псів при застосуванні імпланту Suprelorin 4,7 mg. *Науковий Вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького*. Львів, 2018. Т. 20, №83. С. 425–428.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. **Ivakhiv M.**, Stefanyk V., Tymochko R. Dog prostatic secretion cytology. Konferencja Weterynaryjna «*Rozród małych zwierząt*» (Warszawa, Polska, 07–08.03.2015 R.). Warsaw. 2015. P. 24–25. *(Дисертант виконала експериментальні дослідження, провела аналіз одержаних результатів та підготувала тези до друку).*

9. **Ivakhiv M.**, Stefanyk V., Nizanski W. The complex diagnostic of the prostate pathology in dogs. The 4th Winter Workshop of the Society for Biology of Reproduction «*Central and Local Regulations of Reproductive Processes*» (Zakopane, Poland, 03–05.02.2016). Zakopane, Poland. 2016. P. 104–105. *(Дисертант виконала експериментальні дослідження, провела аналіз одержаних результатів та підготувала тези до друку).*

10. **Івахів М.А.**, Орехова Х.В. Профілактика захворювань передміхурової залози у псів. «*Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині*»: матеріали конференції (Львів. 29–30 листопада 2018). Львів, 2018. С. 60–62. *(Дисертант виконала експериментальні дослідження, провела аналіз одержаних результатів та підготувала тези до друку).*

ДОДАТОК Б

Картки зворотнього зв'язку впровадження матеріалів дисертаційної роботи в навчальному процесі за вивчення предмету «ветеринарне акушерство» і наукових дослідженнях вищих навчальних закладів України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та інноваційної діяльності Білоцерківського національного аграрного університету, професор

Варченко О.М.

30 травня 2018 р.



А К Т

про впровадження результатів кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Івахів Мар'яни Аркадіївни на тему: «Основні діагностично-прогностичні тести щодо розвитку та перебігу аденоми простати у псів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 «Ветеринарне акушерство», використовуються у навчальній програмі з дисципліни «Репродуктологія дрібних домашніх тварин» для здобувачів освітнього рівня «магістр» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина», спеціалізацією «Лікар ветеринарної медицини з ветеринарного забезпечення здоров'я собак і котів».

Отримані автором наукові дані, зокрема щодо методів діагностики і лікування аденоми простати у псів, використовуються в матеріалах тематичних лекцій, лабораторних занять, а також під час проведення наукових досліджень та практичної діяльності на кафедрі акушерства і біотехнології репродукції тварин Білоцерківського національного аграрного університету.

Інформацію щодо наукових даних дисертаційної роботи Івахів Мар'яни Аркадіївни та рішення про її впровадження в навчальну програму було розглянуто і схвалено на засіданні кафедри (протокол №22 від 23 травня 2018 р.).

Завідувач кафедри акушерства і біотехнології
репродукції тварин,
доктор ветеринарних наук, доцент


Власенко С.А.

Затверджую
 Проректор з наукової роботи
Харківської державної
зооветеринарної академії
 назва навчального чи наукового закладу
 Кібкало Д.В.
 підпис прізвище, ініціали
 2018 р.
 М.П.



А К Т
про впровадження використання результатів
кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Основні діагностично-прогностичні тести щодо розвитку та перебігу аденоми простати у псів»

назва теми

що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство,
виконана Івахів Мар'яною Аркадіївною

П.І.П. здобувача

впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин.

назва дисциплін

Результати дисертаційної роботи Івахів Мар'яни Аркадіївни щодо методів діагностики і лікування аденоми простати у псів використовуються під час читання лекцій, проведення лабораторних занять, а також під час проведення наукових досліджень на кафедрі ветеринарної репродуктології

назва кафедри (лабораторії)

у підготовці фахівців ОП
 за напрямом
 із спеціальності
 у Харківській державній зооветеринарній академії

Магістр

21 – Ветеринарна медицина

211 – Ветеринарна медицина

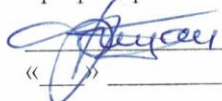
назва навчального чи наукового закладу

Завідувач кафедри ветеринарної репродуктології, кандидат ветеринарних наук, доцент



Федоренко С.Я.

ПОГОДЖЕНО

Проректор з наукової роботи,
професор

 Ю. І. Грицан
 « » _____ 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор – проректор
з навчальної роботи, професор

 Д. М. Онопрієнко
 _____ 2018 р.

А К Т

**про впровадження / використання результатів
кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес**

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Івахів Мар'яни Аркадіївни на тему «Основні діагностично-прогностичні тести щодо розвитку та перебігу аденоми простати у псів», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, впроваджено у навчальний процес під час читання лекцій та проведення лабораторних занять з дисципліни «Акушерство, гінекологія, андрологія та біотехніка відтворення собак і котів» при підготовці фахівців ОКР «Магістр» за спеціальністю 211 "Ветеринарна медицина" і використовуються у науково-дослідній роботі кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету (протокол № 8 від "11" травня 2018 р.).

 Завідувач кафедри хірургії і акушерства
 сільськогосподарських тварин, доцент



С. М. Масліков

Погоджено:
Проректор з науково-
педагогічної та навчальної
роботи, професор

В.М. Жмайлов



2018

АКТ

про впровадження результатів кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Івахів Мар'яни Аркадіївни на тему: «Основні діагностично-прогностичні тести щодо розвитку та перебігу аденоми простати у псів», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарні науки), впроваджено у навчальну програму при викладанні дисципліни «Акушерство та гінекологія» на кафедрі акушерства та хірургії у Сумському національному аграрному університеті, при підготовці фахівців ОР «Бакалавр» і «Магістр» зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» протокол № 15 від 5.06.2018

Декан факультету ветеринарної
медицини, к.вет.н, доцент

О.Л. Нечипоренко

Завідувач кафедри акушерства та хірургії
доктор ветеринарних наук,
професор

А.Й. Краєвський

ДОДАТОК В

Акти про впровадження науково- дослідних робіт



Фізична особа - підприємець ЯЦКОВЕЦЬ Олена Борисівна
місто Львів, Тел. +38 (067) 2537356, 032 2430143
E-mail: doberlvvet@gmail.com



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП Яцковець О. Б.

АКТ

Впровадження результатів науково-дослідної роботи у виробничий процес

Комісія у складі лікарів ветеринарної клініки «ДокторVET» Яцковець О.Б., Філонова С.В., Федорова С.В. склали дійсний акт в тому, що в ветеринарній клініці «ДокторVET» проведено апробацію результатів науково-дослідної роботи аспіранта Івахів Мар'яни Аркадіївни на тему «Гіперплазія простати у псів (діагностика та лікування)».

Апробовані та впроваджені у виробничий процес наступні положення роботи:

1. Визначена поширеність та особливості клінічного перебігу гіперплазії простати у псів.
2. Проведені гематологічні, біохімічні, цитологічні та гормональні дослідження у псів за гіперплазії простати.
3. Для вивчення гістоструктури передміхурової залози в нормі і при патології, а також для встановлення точного діагнозу у псів було проведено біопсію і отримано зразки тканин.
4. Ультрасонографічне дослідження передміхурової залози у псів та встановлені морфометричні характеристики органів репродуктивної системи у самців собак в нормі та при патології.
5. Розроблені та апробовані методи консервативної терапії у псів за гіперплазії простати.

ФОП, лікар ветеринарної медицини
Лікар ветеринарної медицини
Лікар ветеринарної медицини



О.Б. Яцковець
С.В. Філонова
С.В. Федорова



Фізична особа - підприємець ЯЦКОВЕЦЬ Олена Борисівна
місто Львів, Тел. +38 (067) 2537356, 032 2430143
E-mail: doberlvvet@gmail.com

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП Яцковець О. Б.



АКТ

про впровадження способу терапії псів за гіперплазії простати

Ми, що нижче підписалися, лікар ветеринарної медицини Яцковець О.Б., лікар ветеринарної медицини Івахів М.А., лікар ветеринарної медицини Федорова С.В. склали цей акт про те, що в умовах ветеринарної клініки «ДокторVET» міста Львова впроваджено у клінічну практику консервативний метод лікування гіперпазії передміхурової залози у псів з використанням препарату «Suprelorin 4,7 mg» на основі діючої речовини «deslorelin» з подальшим збереженням репродуктивної функції.

Спосіб включає введення імпланту «Suprelorin 4,7 mg» на основі діючої речовини «deslorelin» підшкірно в ділянці холки з подальшим моніторингом рівня тестостерону в крові та ультразвукографічним дослідженням структури передміхурової залози.

За результатами проведених досліджень, впроваджено у практику спосіб терапії псів за гіперпазії простати з використанням імпланту «Suprelorin 4,7 mg».

Акт складено в трьох примірниках.

ФОП, лікар ветеринарної медицини Яцковець Олена Борисівна О.Б. Яцковець
Лікар ветеринарної медицини Івахів М.А. Івахів
Лікар ветеринарної медицини Федорова С.В. Федорова



Ветеринарна клініка ОлВет

76000, м. Івано-Франківськ, вул. Молодіжна, 55

Ліцензія Головного управління ветеринарної медицини АВ №564750 від 21.03.2011р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП Лисак О.М.

22.03.2019 р.

**АКТ**

про впровадження способу терапії псів за гіперплазії простати

Ми, що нижче підписалися, лікар ветеринарної медицини Лисак О.М., лікар ветеринарної медицини Івахів М.А., лікар ветеринарної медицини Абрамов О.Е. склали цей акт про те, що в умовах ветеринарної клініки "ОЛВЕТ" міста Івано-Франківська впроваджено у клінічну практику консервативний метод лікування гіперплазії передміхурової залози у псів з використанням препарату «Suprelorin 4,7 mg» на основі діючої речовини «deslorelin» з подальшим збереженням репродуктивної функції.

Спосіб включає введення імпланту «Suprelorin 4,7 mg» на основі діючої речовини «deslorelin» підшкірно в ділянці холки з подальшим моніторингом рівня тестостерону в крові та ультрасонографічним дослідженням структури передміхурової залози.

За результатами проведених досліджень, впроваджено у практику спосіб терапії псів за гіперплазії простати з використанням імпланту «Suprelorin 4,7 mg».

Акт складено в трьох примірниках.

ФОП, лікар ветеринарної медицини

Лікар ветеринарної медицини

Лікар ветеринарної медицини

О.М.Лисак

А.М.Денисюк

О.Е. Абрамов

Ветеринарна клініка ОлВет

76000, м. Івано-Франківськ, вул. Молодіжна, 55

Ліцензія Головного управління ветеринарної медицини АВ №564750 від 21.03.2011р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП Лисак О.М.

22.03.2019 р.



АКТ

Впровадження результатів науково-дослідної роботи у виробничий процес

Комісія у складі лікарів ветеринарної клініки «ОЛВЕТ» Лисака О.М., Денисюка А.М., Абрамова О.Е. склали дійсний акт в тому, що в ветеринарній клініці «ОЛВЕТ» проведено апробацію результатів науково-дослідної роботи аспіранта Івахів Мар'яни Аркадіївни на тему «Гіперплазія простати у псів (діагностика та лікування)».

Апробовані та впроваджені у виробничий процес наступні положення роботи:

1. Визначена поширеність та особливості клінічного перебігу гіперплазії простати у псів.
2. Проведені гематологічні, біохімічні, цитологічні та гормональні дослідження у псів за гіперплазії простати.
3. Для вивчення гістоструктури передміхурової залози в нормі і при патології, а також для встановлення точного діагнозу у псів було проведено біопсію і отримано зразки тканин.
4. Ультрасонографічне дослідження передміхурової залози у псів та встановлені морфометричні характеристики органів репродуктивної системи у самців собак в нормі та при патології.
5. Розроблені та апробовані методи консервативної терапії у псів за гіперплазії простати.

ФОП, лікар ветеринарної медицини

Лікар ветеринарної медицини

Лікар ветеринарної медицини

О.М.Лисак

А.М.Денисюк

О.Е. Абрамов



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП М.І. Дацишин

28.04.2018 р.

АКТ

Впровадження результатів науково-дослідної роботи у виробничий процес

Комісія у складі лікарів ветеринарної клініки «Vetpraktik»

Дацишин М.І., Докорін І.О., Березюк І.В.. склали дійсний акт в тому, що в ветеринарній клініці «Vetpraktik» проведено апробацію результатів науково-дослідної роботи аспіранта Івахів Мар'яни Аркадіївни на тему «Гіперплазія простати у псів (діагностика та лікування)».

Апробовані та впроваджені у виробничий процес наступні положення роботи:

1. Визначена поширеність та особливості клінічного перебігу гіперплазії простати у псів.
2. Проведені гематологічні, біохімічні, цитологічні та гормональні дослідження у псів за гіперплазії простати.
3. Для вивчення гістоструктури передміхурової залози в нормі і при патології, а також для встановлення точного діагнозу у псів було проведено біопсію і отримано зразки тканин.
4. Ультрасонографічне дослідження передміхурової залози у псів та встановлені морфометричні характеристики органів репродуктивної системи у самців собак в нормі та при патології.
5. Розроблені та апробовані методи консервативної терапії у псів за гіперплазії простати.

ФОП, лікар ветеринарної медицини М.І. Дацишин

Лікар ветеринарної медицини І.О. Докорін

Лікар ветеринарної медицини І.В. Березюк



ВЕТЕРИНАРНИЙ КАБІНЕТ
"ВЕТПРАКТИК"
вул. Панча 5, м. Львів
тел.: (032) 245-50-96
Ліцензія АЕ 575011

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

 ФОП М.І. Дацишин

16.05.2018 р.

АКТ

про впровадження способу терапії псів за гіперплазії простати

Ми, що нижче підписалися, лікар ветеринарної медицини Дацишин М.І., лікар ветеринарної медицини Івахів М.А., лікар ветеринарної медицини Докорін І.О. склали цей акт про те, що в умовах ветеринарної клініки "Vetpraktik" міста Львова впроваджено у клінічну практику консервативний метод лікування гіперплазії передміхурової залози у псів з використанням препарату «Suprelorin 4,7 mg» на основі діючої речовини «deslorelin» з подальшим збереженням репродуктивної функції.

Спосіб включає введення імпланту «Suprelorin 4,7 mg» на основі діючої речовини «deslorelin» підшкірно в ділянці холки з подальшим моніторингом рівня тестостерону в крові та ультразвукографічним дослідженням структури передміхурової залози.

За результатами проведених досліджень, впроваджено у практику спосіб терапії псів за гіперплазії простати з використанням імпланту «Suprelorin 4,7 mg».

Акт складено в трьох примірниках.

ФОП, лікар ветеринарної медицини М.І. Дацишин

Лікар ветеринарної медицини М.А. Івахів

Лікар ветеринарної медицини І.О. Докорін



ДОДАТОК Г

Патент України на винахід (корисну модель)



ДОДАТОК Г

Вихідні дані розрахунку економічної і терапевтичної ефективності лікування гіперплазії простати у псів на 1 тварину станом на 2013 рік

Розраховуємо вартість діагностичних заходів:

1. Прийом лікаря (загальний клінічний огляд) – 40 грн.
2. УЗД – 50 грн.
3. Лабораторна діагностика:
 - спермограма – 40 грн.
 - гематологічний аналіз – 30 грн.
 - біохімічний аналіз крові – 80 грн.
 - аналіз сечі – 20 грн
 - імуноферментний аналіз (5 гормонів) – 300грн.
4. Цитологічне дослідження секрету простати – 80 грн.
5. Тонкоголкова біопсія – 150 грн.

Разом: 790 грн.

Розраховуємо вартість за оперативного лікування;

Вартість діагностичних заходів + вартість оперативного втручання (кастрації) + вартість 7 днів антибіотикотерапії = 790+400+ 7=1197 грн.

Розраховуємо вартість за консервативного лікування;

Вартість діагностичних заходів + вартість імпланту «Suprelorin 4,7 mg» = 790+750=1540 грн.

Ціни за використання пса в репродукції:

Вартість однієї в'язки племінним псом – від 350 грн.

Вартість однієї спермодози з транспортуванням – від 800-1000 грн.

Вартість одного племінного цуценяти – від 1500 грн.

Терапевтична ефективність полягає в тому, що за рахунок консервативного лікування гіперплазії було уникнено оперативного втручання і, відповідно, післяопераційних ускладнень. А також збережено репродуктивну функцію псів.