

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЛУГАНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на  
правах рукопису

**ВАСЕЦЬКА АНАСТАСІЯ ІГОРІВНА**

УДК 619:618.14:618.19-002:636

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**СПОСОБИ ПРИГНІЧЕННЯ СТАТЕВОЇ ФУНКЦІЇ У САМОК СВІЙСЬКИХ  
ТВАРИН МЕДИКАМЕНТОЗНИМИ ЗАСОБАМИ**

16.00.07 – ветеринарне акушерство

(211 – 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.

\_\_\_\_\_ **А.І. Васецька**

Науковий керівник: **Стефаник Василь Юрійович**, доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г. В. Звереві Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького

Харків – 2018

## АНОТАЦІЯ

*Васецька А. І.* Способи пригнічення статевої функції у самок свійських тварин медикаментозними засобами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарна медицина) – Луганський національний аграрний університет, Харків, 2018.

Робота виконана на кафедрі ветеринарної хірургії, терапії та акушерства факультету ветеринарної медицини Луганського національного аграрного університету та на кафедрі репродукції і клініці сільськогосподарських тварин Вроцлавського Природничого університету, Республіка Польща.

Захист планується у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2018.

Дисертація присвячена аналізу використання гормональних контрацептивів, визначенню їх ефективності, оптимального способу застосування та побічної дії на статеву систему й молочну залозу самок свійських тварин, а також дослідженню нових препаратів для пригнічення статевої функції, методів діагностики та визначення змін гормонального фону, доцільності вдосконалення й розроблення безпечних, дієвих фармакологічних способів пригнічення статевої функції в самок свійських тварин.

У зв'язку зі збільшенням масштабів застосування гормональних контрацептивних препаратів для тварин та продажем на ринку України нових, навіть ще не зареєстрованих, лікарських форм, численних скарг від власників тварин і фахівців ветеринарної медицини щодо побічної дії препаратів на організм тварин, виникає необхідність більш детального, сучасного дослідження цієї проблеми, а також розроблення нових, безпечних схем та методів пригнічення статевої функції самок свійських тварин.

Установлено, що в наявних способах пригнічення статевої функції самок свійських тварин існує низка невирішених проблем, пов'язаних із діагностикою змін у статевій системі самок, кратністю та дозуванням контрацептивних

препаратів, розробленням новітніх і заміною застарілих методів супресії репродуктивної функції самок більш сучасними й альтернативними.

Уперше в Харківському регіоні визначено, що найбільше гормональних контрацептивних препаратів використовувалося для кішок із метою пригнічення їхньої статевої функції. Встановлено, що популярними контрацептивними препаратами для кішок були «Секс Бар'єр», «Ноноестрон», а для сук – «Контрик» та «Секс Бар'єр». Найбільш поширеною у використанні діючою речовиною для пригнічення статевої функції та контрацепції для самок свійських тварин був мегестрол ацетат (МА) у лікарській формі таблеток і крапель для перорального застосування.

За результатами моніторингу й аналізу використання гормональних контрацептивів для тварин за останні чотири роки, встановлено, що всього на території України контрацептивними препаратами оброблено більше мільйона (1010440) тварин різних видів. За отриманими даними 67% препаратів, що використовуються, випускаються в лікарській формі таблеток для орального застосування, 28% препаратів – це розчини для перорального застосування у формі крапель, 5% – ін'єкційні форми та 0,1% – форми цукрових кубиків. Виявлено, що із загальної кількості препаратів застосовано 50,5% для кішок і лише 19,1% – для котів, 20,3% – для сук та 5% – для псів. З'ясовано, що для пригнічення статевої функції свиней було застосовано менше всього гормональних препаратів (4,4% – для свинок і 0,8% – для кнурів).

У період дослідів науково та експериментально обґрунтовано й запропоновано комплексне дослідження впливу прогестагенних препаратів на статеву систему сук, кішок, свинок; розроблено нові методи ефективного пригнічення статевої функції в кішок; визначено найбільш поширені способи застосування гормональних контрацептивних препаратів (фаза статевого циклу, дозування, кратність). Підтверджено, що порушення гормонального фону в організмі сук, зокрема підвищення рівня прогестерону у фазі дієструсу, є сприятливим чинником розвитку патологічного стану молочної залози та органів репродуктивної системи.

Удосконалено та обґрунтовано комплексний підхід до діагностики сумісної патології молочної залози та репродуктивних органів у сук з урахуванням клінічних ознак, сонографічної картини, цитологічних досліджень виділень із піхви.

Визначено, що рівень прогестерону збільшувався в крові кішок за рахунок екзогенного синтетичного аналогу прогестерону на основі діючої речовини МА, що входила до складу застосовуваних оральних контрацептивів.

Доповнено дані про можливість переривання тічки гормональними контрацептивними препаратами. У дослідженнях теоретично обґрунтовано й практично доведено, що перевищення дози, безсистемне використання гормональних контрацептивів призводить до незворотних змін у статевій системі тварин, що в результаті потребує хірургічного втручання.

Доведено, що фармакологічна група препаратів на основі МА в різних дозуваннях діючої речовини від 5 мг до 15 мг не має контрацептивного ефекту й не попереджує небажану вагітність у кішок, навіть якщо їх давати вже через 6 годин після контакту із самцем. При цьому встановлено, що використання гормональних препаратів не вирішує питання попередження небажаної вагітності, навіть за суворого дотримання показань до застосування, навпаки, не перериває, а зберігає вагітність.

Доведено, що застосування гормонального препарату на основі МА в розробленій нами схемі – один раз на 30 діб, у період до ознак проявленні тічки, – в організмі кішок не спричиняє багаторазових різких коливань рівня прогестерону, які є чинниками розвитку патології репродуктивної системи (ендометриту, метриту, піометри, кісти яєчників).

Удосконалено та обґрунтовано комплексний підхід розробленого способу комплексної медикаментозної контрацепції самок, який полягає в сполученні гормонального контрацептиву на основі МА та гомеопатичного ін'єкційного комплексу препаратів «Оваріовіт» та «Мастометрин» для зменшення негативного впливу екзогенних прогестагенів на репродуктивну систему та молочну залозу кішок і досягнення ефективного пригнічення їхньої статевої функції.



У результаті проведеного комплексного дослідження щодо ефективності пригнічення статевої функції в кішок, впливу прогестагенних препаратів на статеву систему й найбільш поширених способів застосування гормональних контрацептивних препаратів встановлено, що після їх використання найбільш часто діагностується така патологія статевої системи кішок, як гіперплазія матки, ендометрит, метрит, піометра, гідрометра, полікістоз яєчників, а також змішана патологія, коли водночас в однієї тварини було діагностовано два патологічні процеси в статевій системі.

Доведено, що в разі призначення контрацептивних препаратів за 7-15 діб до початку еструсу тільки у 8,6% кішок діагностовано патологію статевої системи. У разі використання гормональних контрацептивних препаратів на 1-2 добу проеструсу, зміни в статевій системі (гіперплазія ендометрію, піометра) спостерігалися у 25,5% кішок. Патологічні зміни в статевій системі (полікістоз яєчників, гіперплазія ендометрію, ендометрит, метрит, піометра) у кішок становили 66,6%, коли прогестагенні препарати задавали тваринам на 5-6 добу з початку тички (еструс). При задаванні гормональних препаратів на 1-7 добу циклу (проеструс, еструс) у 94,6% кішок було діагностовано патологію статевої системи (ендометрит, метрит, гіперплазію ендометрію, полікістоз яєчників, гідрометру, піометру).

Установлено, що динаміка змін гормонального статусу кішок під впливом екзогенних гормонів під час пригнічення статевої функції у тварин, статевий цикл яких проходив природно, відрізнялася від кішок, яким призначали гормональні контрацептиви на основі діючої речовини МА в 0 день (початок проеструсу) та на 10 добу статевого циклу.

Визначено, що після використання оральних контрацептивів МА в дозуванні 5 мг, рівень прогестерону в кішок підвищувався з кінця проеструсу та початку еструсу й максимальний його показник у тварин становив від 14 нг/мл до 20 нг/мл на 12 добу статевого циклу, а за повторного задавання МА рівень прогестерону у тварин знову починав підвищуватися від 16 нг/мл до 22 нг/мл.

Підвищення рівня прогестерону в крові кішок було спричинено використанням оральних контрацептивів, за рахунок екзогенного синтетичного аналогу прогестерону на основі діючої речовини МА.

Визначено ефективність застосування агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) імпланта «Супрелорин» 4,7 мг для супресії репродуктивної функції в кішок різних вікових груп (препубертатні та пубертатні).

У препубертатних кішок (вік 3 – 6 місяців) після вживлення імпланта стадія збудження статевого циклу проявлялась через 480 – 1567 діб, при цьому тривалість статевого циклу в середньому становила  $920 \pm 107$  діб. У пубертатних самок (вік 7 місяців – 3 роки) у разі вживлення імпланта після останньої тічки, стадія збудження статевого циклу проявлялась через 120 до 730 діб і, в середньому, тривалість статевого циклу становила  $379 \pm 68$  діб. У дев'яти кішок після проведення овариогістеректомії були виявлені зміни в статевій системі: нерівномірність структури ендометрію, зменшення розмірів яєчників, кіста яєчників.

Нами розроблена й апробована схема застосування кішкам контрацептивного препарату на основі МПА. Вона полягає в тому, що одна таблетка препарату з діючою речовиною МПА 5 мг призначається один раз на місяць, у період, коли не встановлено клінічних ознак тічки у тварин. При використанні цієї медикаментозної схеми розлади в статевій системі кішок зменшуються на 43%.

Установлено ефективність розробленого нами способу комплексної медикаментозної контрацепції кішок і сук, який полягає в комбінуванні гормонального контрацептиву на основі МА та гомеопатичного ін'єкційного комплексу препаратів «Оваріовіт» та «Мастометрин», при цьому відбувається зменшення негативного впливу екзогенних прогестагенів на репродуктивну систему й молочну залозу тварин.

Доведено, що під час застосування комплексної медикаментозної контрацепції розлади в статевій системі та патологія молочної залози серед кішок діагностувалися в 16% менше порівняно з контролем.

Показано, що в сук, яким задавали гормональний препарат у комплексі з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин» за розробленою нами схемою, розладів статевої системи було на 22,9% менше порівняно з контролем.

За допомогою сонографічного методу в сук, яким призначалися гормональні контрацептиви, було виявлено початкову стадію розвитку пухлин молочної залози та їх інтенсивний ріст після повторного використання прогестагенних препаратів.

Установлено, що застосування препаратів на основі МА подовжує статевий цикл свинок у середньому від 6 до 18 діб, але не є ефективним стосовно пригнічення їхньої статевої функції. Кращі результати з подовження статевого циклу в окремих свинок при використанні препаратів на основі МА в середньому становили 40 діб.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше проведено моніторинг застосування гормональних контрацептивних препаратів для самок свійських тварин на території України.

Уперше доведено, що препарати на основі МА в терапевтичних (5 мг, 10 мг, 15 мг) дозах не мають контрацептивного ефекту й не попереджують небажану вагітність у домашніх кішок при задаванні через 6 годин після контакту із самцем.

Уперше досліджено динаміку змін у цитологічній картині вагінальних відбитків, сонографії статевих органів (матка, яєчники) та рівня прогестерону в крові сук під час та після використання агоніста ГнРГ «Супрелорин».

Уперше в Україні обґрунтовано тривалість й ефективність пригнічення статевої функції в кішок різних вікових груп (препубертатні та пубертатні) при застосуванні підшкірного імплантата «Супрелорин».

Уперше розроблено нову схему застосування гормонального препарату на основі МПА (5 мг) кратністю один раз на 30 діб до ознак проявлення тічки в кішок, яка не спричиняє стрімкого підвищення та коливань рівня прогестерону, що є чинниками розвитку патології репродуктивної системи (ендометриту, метриту, піометри, кісти яєчників).

Доповнено дані щодо впливу прогестагенних препаратів на статеву систему самок свійських тварин, шляхом проведення комплексного дослідження ефективності пригнічення статевої функції в кішок і сук та найбільш поширених способів їх використання (фаза статевого циклу, дозування, кратність). Доповнено дані застосування прогестагенних контрацептивних гормональних препаратів для відтермінування тічки з перервою у використанні один рік або один статевий сезон, що не викликають незворотних змін у статевій системі кішок, у той час переривання тічки, перевищення дози, безперервне їх застосування, багаторазові підвищення рівня прогестерону призводить до патологічних змін у статевій системі тварин.

Доповнено результати сонографічних досліджень змін в яєчниках, матці та молочній залозі сук, які відбуваються при застосуванні прогестагенних препаратів та без їх використання.

Доповнено дослідження іноземних науковців щодо використання препаратів на основі МА, який подовжує статевий цикл самок свиней у середньому від 6 до 18 діб.

Доведено доцільність, ефективність і безпечність застосування нового розробленого способу комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин (суки, кішки) з використанням прогестагенних гормонів (МА) та гомеопатичних препаратів «Оваріовіт» та «Мастометрин».

Подано нові наукові підходи до схем застосування гормональних контрацептивних препаратів для самок свійських тварин.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені нові методи пригнічення статевої функції в самок свійських тварин (суки, кішки), які зменшують побічну дію на репродуктивну систему та організм у цілому, що передбачає більш безпечне та ефективне використання гормональних контрацептивних препаратів.

Результати дослідження гормонального статусу, вагінальної цитології, сонографічної діагностики органів репродуктивної системи та молочної залози

кішок і сук у період отримання гормональних контрацептивів будуть сприяти забезпеченню перспективних науково-дослідних робіт в Україні.

Отримані результати досліджень використовуються в приватних клініках ветеринарної медицини м. Харкова «Центр клінічної ветеринарії» (акти впровадження від 11 листопада 2017 р., від 9 жовтня 2017 р.), «Ветеринарний домік» (акт впровадження від 12 вересня 2017 р.), у навчальному процесі з дисципліни «Ветеринарне акушерство» кафедри хірургії та акушерства Полтавської державної аграрної академії (акт про впровадження від 1 березня 2017 р.), кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету (акт про впровадження від 3 лютого 2017 р.), у навчальному процесі при викладанні дисципліни «Біотехнологія відтворення тварин» кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства Луганського національного аграрного університету (акт про впровадження від 1 червня 2018 р.), у навчальному процесі при викладанні дисципліни «Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин» кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г. В. Зверевої Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького (акт про впровадження від 1 червня 2018 р.).

**Ключові слова:** суки, кішки, свині, гормональні контрацептиви, репродуктивні органи, молочна залоза, пригнічення статевої функції, сонографія.

## SUMMARY

*Vasetska A. I.* Methods of suppression of reproductive function in female domestic animals by medicinal means. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript. Thesis for the degree of a Candidate of Veterinary Sciences in specialty 16.00.07 – Veterinary obstetrics (211 – Veterinary medicine). – Luhansk National Agrarian University, Kharkiv, 2018.

The work was performed at the Department of Veterinary Surgery, Therapy and Obstetrics at the Faculty of Veterinary Medicine of the Luhansk National Agrarian University, Department of Obstetrics, Gynecology and Biotechnology named after G.V. Zvereva Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after S. Z. S. Z. Gzhytskyi at the Department of Reproduction and Clinic of Farm animals, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences.

Defense of the thesis is planned at Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytskyi, Lviv, 2018.

The thesis is focused on the study of the effectiveness of inhibition of reproductive function in domestic animals (dogs, cats, and swine) by hormonal contraceptives, the substantiation of the comprehensive diagnosis of the joint course of mammary gland pathology and genital organs of animals, the feasibility of improving and applying pharmacological agents for suppression of reproductive function of animals.

Due to the increasing use of hormonal contraceptives for animals and the entry of new and even unregistered medical forms into the market of Ukraine, numerous complaints from animal owners and veterinary specialists regarding the side effects of drugs on the organism of animals, there is a need for a more detailed, modern study of this problem and the development of new, more reliable methods for suppressing reproductive function in domestic animals.

It has also been found that in the system of suppression of reproductive function in domestic animals, there are a number of unresolved problems related to the diagnosis,

multiplicity and dosage of contraceptive drugs, the development of new and replacement of obsolete methods by more modern and alternative.

For the first time, in Kharkiv region it has been determined that most of hormonal contraceptive drugs are used for queens, in order to suppress their reproductive function. It is substantiated that the most popular contraceptives for cats are "Sex-Barrier" and "Nonoestron". For bitches the most widely used drugs are "Kontrik" and "Sex - Barrier". It has been found that megestrol acetate, in the form of oral tablets and drops, is the most commonly used active substance for the inhibition of reproductive function and contraception in female animals.

According to the results of monitoring and analysis of the use of hormonal contraceptives for animals in the last four years, it has been found that on the territory of Ukraine over a million (101,0440) animals of different species were treated with contraceptive drugs. According to the data obtained, 67% of the used hormones are produced in the pharmacological form of tablets for oral use, 28% of the drugs are a solution for oral use in the form of drops, 5% injection forms and 0.1% form of sugar cubes. It was found that 50.5% of the preparations were used for female cats and only 19.1% for male cats, 20.3% for bitches and 5% for male dogs. It has been shown that the lowest number of hormonal drugs suppressing the reproductive function was used for swine, of which 4.4% were for gilts and 0.8% for males.

During the research period, a comprehensive study of the influence of progestogen drugs on the reproductive system of bitches, queens, gilts have been scientifically and experimentally substantiated, and a new scheme of effective inhibition of reproductive function in queens has been developed, and the most common methods for prescribing hormonal contraceptive drugs (the phase of the reproductive cycle, dosage) have been determined. It is confirmed that the violation of the hormonal background in the organism of the female, in particular, the increase of the level of progesterone in the diestrus phase, is a favorable factor in the development of the pathological state of the mammary gland and organs of the reproductive system.

The complex approach to the diagnosis of a compatible breast and pathology of the reproductive organs in females, taking into account clinical signs, sonographic

picture, vaginal cytological studies, has been improved and substantiated. It was determined that high level of progesterone in queens blood was caused by the use of oral contraceptives, due to the exogenous synthetic analogue of progesterone on the basis of the active substance MA. Data on the possibility of interruption of the estrus by hormonal contraceptive drugs has been supplemented.

In the studies it is theoretically substantiated and practically proved that the excess of the dose, the unsystematic use of hormonal contraceptives leads to irreversible changes in the reproductive system of animals and thus to a surgical intervention.

It is proved that the pharmacological group of MA-based medicaments in various dosages of the active substance from 5 mg to 15 mg does not have a contraceptive effect and does not prevent unwanted pregnancy in cats, even if they are prescribed 6 hours after contact with the male. It is proved that the use of hormonal drugs does not solve the issue of preventing unwanted pregnancy, even if strict observance of the indications for use, on the contrary, does not interrupt, but preserves pregnancy.

It is stated that when using a hormonal medication based on MPA in the scheme developed by us, once every 30 days, in the period up to the signs of the appearance of ovaries in the body of queens, there are no hormonal bursts of progesterone level, which are factors of the development of pathology of the reproductive system (endometritis, metritis, pyometra, ovarian cysts).

The comprehensive approach to the developed method of complex medical contraception of females has been improved and substantiated. It represents a unique combination of a hormonal contraceptive on the basis of MA and the homeopathic injection system of drugs "Ovaryovit" and "Mastometrin" to reduce the negative effects of exogenous progestogens on the reproductive system and mammary gland of queens and achieve effective inhibition of reproductive function.

As a result of a comprehensive study on the effectiveness of inhibition of reproductive function in queens, the influence of progestogen preparations on the reproductive system and the most common methods of prescribing hormonal contraceptive drugs, it has been found that after their use the most commonly occurring pathologies of the reproductive system of queens are uterine hyperplasia, endometritis,



metritis , a pyometera, a hydrometera, a polycystic ovary, as well as a mixed pathology, when one animal had two pathological processes in its reproductive system at the same time.

It is proved that in the case of prescribing contraceptives for 7-15 days before the start of the estrus only 8.6% of the queens were with the pathology of the reproductive system. In the case of hormonal contraceptive use for the 1-2-nd days of proestrus, changes in the reproductive system were observed in 25.5% of queens. If progestogen drugs were given to animals at the period of the 5-6-th days from the beginning of the estrus, the pathology in the reproductive system in queens was 66.6%. At the same time when hormones were prescribed for the 1-7-th days of the cycle (proestrus, estrus), queens with pathology of the reproductive system were recorded 94.6%.

It was found that the dynamics of changes in the hormonal background of the queens under the influence of exogenous hormones during the suppression of reproductive function in animals, the reproductive cycle of which proceeded naturally, is different from the queens who were prescribed hormonal contraceptives on the basis of the active substance MA on day 0 (the beginning of the proestrus) and on the 10-th day of reproductive cycle.

It has been determined that after administration of 5 mg MA oral contraceptives, in queens, the level of progesterone increased from the end of the proestrus of the beginning of the estrus and its maximum rate in animals ranged from 14 ng / ml to 20 ng / ml on the 12th day of the reproductive cycle, and at recruitment MA, progesterone levels in animals began to rise again from 16 ng / ml to 22 ng / ml. The high level of progesterone in the blood was due to the use of oral contraceptives, due to the exogenous synthetic analogue of progesterone on the basis of the active substance MA.

The effectiveness and duration of the use of the GnRH agonist for suppressing reproductive function in queens when implanting Suprelorin 4.7 mg were administered to different age groups of queens (prepubertal and pubertal).

In prepubertal females (age 3-6 months, the stage of reproductive cycle excitation was manifested after 480-1567 days after implantation, and the average duration of the reproductive cycle was 920 days, while in case with puberty females (age 7 months to 3

years) the stage of excitation of the reproductive cycle was manifested after 120 to 730 days after implantation and the average duration of the reproductive cycle was 379 days. In several queens after ovariohysterectomy, changes in the genital system were revealed: the unevenness of the structure endometrium, reduction of ovarian size, ovarian cysts. It is proved that for the fetal tissues, which are temporarily or completely not intended for breeding, the setting of the "Suprelorin" implant to the first lamb is optimally. It is determined that at present the GnRH agonist implant is effective and safe for the health of females.

We have developed and tested a new scheme for the use of contraceptive drugs for queens on the basis of MPA. It consists in the fact that one tablet of the active substance MPA 5 mg is administered once a month, in the period when the clinical signs of the oestrus in animals are not found. At the same time, disorders in the reproductive system of queens decrease by 43%.

The effectiveness of the developed method of complex medical contraception of female cat and dogs, a unique combination of a hormonal contraceptive on the basis of MA and the homeopathic injection complex of drugs "Ovaryovit" and "Mastometrin", has been proved for the purpose of reducing the negative influence of exogenous progestogens on the reproductive system and mammary gland of animals and achieving the complete inhibition of reproductive function. It was proved that the percentage of diseased animals (reproductive disorders and mammary gland pathology) among females of queens was 16% less. It has been determined that the bitches, which were prescribed hormones in combination with homeopathic drugs "Ovaryovit" and "Mastometrin" according to the developed scheme had 22,9% less disorders of the reproductive system than in the control group of animals.

As a result of a comparison of the sonographic picture, with pathological changes in the ovaries, uterus and mammary gland of females, with the use of progestogen preparations and without their use, the initial stage of development of the tumor of the mammary gland in females and its intense growth after prescribing a hormonal contraceptive was possible to determine.

It was found that the use of drugs based on MA prolongs reproductive cycle of gilts on average 6 to 18 days, but is not very effective inhibition regarding their reproductive function. The best results in elongation of the reproductive cycle in some gilts were 40 days.

The scientific novelty of the research is as follows: for the first time a model of the calculation of the delivery and use of hormonal contraceptive preparations for domestic animals in the territory of Ukraine has been developed; a sonography technique was used to detect the initial growth of the mammary gland tumor in females; the scheme of giving female queens contraceptive based on MPA has been proposed and tested; the method of complex medical contraception of queens and bitches has been developed.

The practical significance of the study results lies in introducing them to private and family farms, owners of pets, veterinary clinics specialists, implementation in the learning process.

The results of the study can be used to update the content and increase the effectiveness of training future specialists in veterinary medicine in higher education institutions, in self-education of students, in the process of retraining and training of specialists in veterinary medicine.

**Key words:** bitches, queens, gilts, mammary gland, hormonal contraception drugs, organs of reproductive system, suppression of reproductive system, sonography.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

### *Статті в наукових фахових виданнях України*

1. **Васецька А. І.** Сонографічна діагностика змін у статевих органах та молочній залозі собак після застосування контрацептивів. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії*. 2016. Випуск 32. ч. 2, С. 52 – 53.

2. **Vasetska A. I.** Contraception of cats with the preparations based on megestrol acetate. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії*. 2017. Випуск 32. ч. 2, С. 47 – 50.

### *Статті в наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:*

3. **Васецька А. І.,** Масс А. О. Рівень прогестерону у крові кішок під час пригнічення статевої функції гормональними контрацептивами. *Вісник Сумського національного аграрного університету* 2016. Випуск 11 (39). С.185 – 188. (Дисертантка провела дослідження, підготувала й оформила статтю за вимогами видання).

4. **Васецька А. І.** Негативний вплив прогестагенних препаратів на статеву систему кішок. *Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С. З. Гжицького*. 2016. Том 18, №1,(65). ч.1. С. 8 – 13.

5. **Vasetska A. I.,** Mass A. O. The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety. NSC «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine»* Volume 3, Issue 1, 2017. P. 21 – 25. (Дисертантка провела дослідження, обробила та узагальнила одержані результати).

6. **Vasetska A. I.** The use of GnRH agonist for suppression of cats reproductive function. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2017.Том 19, № 73. С. 25 – 27.

7. **Васецька А. І.,** Стефаник В. Ю. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2018. Том 20, №83. С. 352 – 356. *(Дисертантка провела дослідження, підготувала й оформила статтю за вимогами видання).*

#### ***Статті в наукових фахових виданнях інших держав***

8. **Vasetska A. I.** Use of drugs based megestrol acetate for suppression heat in gilts. *International Scientific Journal Bulletin of National Agrarian University of Armenia*. 2017. Vol. 2(58). P. 39 – 41.

#### ***Патенти України на корисну модель***

1. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин: пат. 122511 Україна / А. І. Васецька, А. О. Масс. № у 2017 08066; заяв. 02.08.2017; опубл. 10.01.2018, Бюл. № 1, 3 с. *(Дисертантка розробила й запровадила спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин).*

2. Спосіб медикаментозної контрацепції самок котів: пат. 122925 Україна / А. І. Васецька, А. О. Масс. № у 2017 09703; заяв. 04.10.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2, 2 с. *(Дисертантка запровадила спосіб медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин, провела оформлення патенту).*

#### ***Опубліковані праці апробаційного характеру:***

1. **Васецька А. І.** Зміни в молочній залозі кішок після використання контрацептивних препаратів. Матеріали Х Всеукраїнської науково-практичної конференції «Перші наукові кроки – 2016» (м. Кам'янець-Подільський, 2016). С. 459 – 460.

2. **Васецька А. І.** The using of hormonal drugs on the reproductive function of pets. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих учених, аспірантів і докторантів «Сучасні проблеми ветеринарної медицини» (м. Біла Церква, 18 та 23 травня 2017). С. 34 – 35.

3. **Васецька А. І.** Ефективність пригнічення статевого збудження у свинок препаратами на основі мегестрол ацетату. Матеріали II всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції «*Вирішення сучасних проблем у ветеринарній медицині*» (м. Полтава, 4-5 квітня 2017). С. 12 – 15.
4. **Васецька А. І.** Сучасні методи пригнічення статевої функції кішок та собак. Прогестагенні препарати «за» і «проти». Оптимальні схеми застосування препаратів для пригнічення статевої охоти у самок кішок та собак. *Міжнародний конгрес Української асоціації лікарів ветеринарної медицини дрібних тварин (USAVA)* в м. Полтава 1-3 червня 2017. С. 150 – 155.
5. **Anastasiia Vasetska, Vasyl Stefanyk, Natalia Krasowska, Barbara Pieczewska, Olga Rodak, Wojciech Nizanski** Diagnostics of reproductive function in bitches after implantation with GnRH analogue «Suprelorin». «*Львівсько-Вроцлавська ветеринарна школа, Львів-Вроцлав 2018*»: матеріали міжнар. наук. конф. м. Вроцлав, Республіка Польща, 25 червня 2018. С. 229 – 236.

<b>ЗМІСТ</b>		<b>с</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>		21
<b>ВСТУП</b>		22
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>		29
1.1.	Пригнічення статевої функції в самок свійських тварин	29
1.2.	Контрацепція в гуманній медицині	30
1.3.	Основні методи пригнічення статевої функції в самок свійських тварин	30
	1.3.1. Хірургічний метод	30
	1.3.2. Гормональні контрацептивні препарати	31
	1.3.3. Синтетичні аналоги гонадотропін-релізінг-гормону	32
	1.3.4. Імуноконтрацепція	33
	1.3.5. Хімічні методи	34
	1.3.6. З'єднання цитотоксину	34
	1.3.7. Кіспептин і гонадотропін-інгібуючий-гормон (ГнІГ)	35
1.4.	Пригнічення статевої функції в кішок	35
1.5.	Пригнічення статевої функції в сук	37
1.6.	Пригнічення статевої функції в самок свиней	41
1.7.	Узагальнення огляду літератури	44
<b>РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМІВ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>		47
2.1.	Вибір напрямів досліджень	47
2.2.	Матеріали і методи досліджень	50
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>		54
3.1	Моніторинг використання гормональних контрацептивів для самок свійських тварин	54
3.2.	Пригнічення статевої функції та контрацепція кішок	61
	3.2.1 Вплив прогестагенних препаратів на статеву систему кішок	61
	3.2.2 Рівень прогестерону в крові кішок під час пригнічення статевої функції гормональними препаратами	65
	3.2.3 Контрацепція в кішок препаратами на основі мегестролу ацетату	69
	3.2.4 Використання агоніста гонадотропін-релізінг-гормону для супресії репродуктивної функції в кішок	71
	3.2.5 Спосіб медикаментозної контрацепції кішок	74
	3.2.6 Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції кішок	77
3.3	Пригнічення статевої функції та контрацепція сук	80
	3.3.1 Вплив прогестагенних препаратів на статеву систему сук	80

	3.3.2	Сонографічна діагностика змін у статевих органах та молочній залозі сук після використання гормональних контрацептивів	85
	3.3.3	Використання агоніста гонадотропінів-релізінг-гормону для супресії репродуктивної функції в сук	90
	3.3.4	Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції в сук	96
3.4.		Пригнічення статевої функції в самок свиней	99
	3.4.1	Використання препаратів на основі мегестролу ацетату для пригнічення охоти у свинок	99
<b>РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ</b>			103
<b>ВИСНОВКИ</b>			124
<b>ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ</b>			127
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>			128
<b>ДОДАТКИ</b>			151



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

МА – мегестрол ацетат

МПА – медроксипрогестерон ацетат

МА+Ее – мегестрол ацетат та етінілестрадіол

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ГнРГ – гонадотропін-релізинг-гормон

ГЕ – гіперплазія ендометрію

КГЕ – кістозна гіперплазія ендометрію

ZP – (zona pellucida) – блискуча оболонка яйцеклітини

УЗД – ультразвукова діагностика

## ВСТУП

Ринок ветеринарних препаратів переповнений різноманітними медикаментами для контрацепції самок свійських тварин. Їх кількість та застосування тваринам щороку збільшується. Попит на гормональні препарати для домашніх улюбленців спричинив активне розроблення й застосування різних гормональних контрацептивів для свійських тварин. Використання контрацептивних препаратів найчастіше забезпечує швидку супресію небажаної поведінки самки в момент еструсу та створює альтернативу хірургічному втручанню (кастрації) (Vasetska A. I., 2017).

**Актуальність теми.** Пригнічення статеві функції та контрацепція в самок свійських тварин є найменш вивченим питанням ветеринарної медицини, порівняно з іншими напрямками в репродукції тварин, а більшість прикладних досліджень у сфері регуляції та супресії репродуктивної системи самок не можна вважати повними та достатньо обґрунтованими. Вітчизняними науковцями проблема пригнічення статеві функції у свійських тварин, на жаль, практично не розроблялася.

Значним недоліком використання контрацептивних препаратів є високий ризик побічної дії на організм самок, що часто має незворотний характер і призводить до патології органів статеві системи, молочної залози і взагалі до загибелі тварин (Romagnoli S., 2009; Concannon P. W., 2011). Для наукового обґрунтування і практичного застосування прогестагенних препаратів на основі мегестролу ацетату (МА) для свиней необхідно провести принципово нові дослідження ефективності та безпечності цих препаратів. Залишаються недостатньо вивченими питання щодо впливу екзогенних статевих гормонів на гормональний стан кішок, сук протягом статеві циклу та зміну рівня прогестерону в крові тварин (Goericke-Pesch S., 2010; Nordyke P., 2006). Низка авторів (Briggs J., Rhodes L., Coonrod S., 2015) указує на відсутність на сьогодні безпечного та ефективного методу пригнічення статеві функції в самок свійських тварин.

Використання гомеопатичних препаратів для сук та кішок потребує теоретичного обґрунтування та дослідження ефективності (Kumar P., 2009; Злобина М. Ю., 2006).

В останні роки за кордоном для регуляції репродукції дрібних тварин почали застосовувати агоніст гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) деслорелін у вигляді підшкірного імпланта «Супрелорин» 4,7 мг, тому актуальним є визначення параметрів, необхідних для чіткого обґрунтування ефективності його використання для кішок і сук.

У наукових працях провідних зарубіжних дослідників, які вивчали побічну дію гормональних контрацептивів на статеву систему та молочну залозу сук і кішок (Romagnoli S., Concannon P. W., 2005; Jurka P., Max A., 2006), існує ще багато невисвітлених питань, таких як рівень гормонів, сонографічна картина органів репродуктивної системи, зміни в цитології піхви в самок під час пригнічення статевої функції.

Тому є потреба в доповненні досліджень у галузі супресії статевої функції в самок свійських тварин (сук, кішок, свиней) для більш ефективного та безпечного використання гормональних контрацептивів і розробленні нових, альтернативних, безопераційних, безпечних схем та способів медикаментозного пригнічення стадії збудження статевого циклу з мінімальним ризиком виникнення патології статевої системи, молочної залози й негативного впливу на організм у цілому.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана згідно з науковою тематикою кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства факультету ветеринарної медицини Луганського національного аграрного університету за темою «Розробка ефективних методів регуляції і управління репродуктивною функцією свійських тварин» (номер державної реєстрації 0116U003339). Частина досліджень дисертаційної роботи виконувалась у рамках двох міжнародних стипендій: стипендія ім. Prof. Stanislaw Tolpa (13.03.2017 – 14.04.2017 pp.) та Visegrad scholarship (01.10.2017 – 01.03.2018 pp.)

на кафедрі репродукції і клініки сільськогосподарських тварин Природничого університету м. Вроцлав Республіки Польща.

**Мета і завдання дослідження.** Науково обґрунтувати доцільність застосування препаратів для пригнічення статевої функції в кішок, сук, свиней, визначити рівень статевих гормонів у крові за використання цих препаратів, провести діагностику патології статевої системи й молочної залози, розробити нові та вдосконалити наявні фармакологічні способи пригнічення статевої функції в самок свійських тварин.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані такі **задачі**:

- встановити поширеність використання гормональних контрацептивних препаратів та оптимальний спосіб їх застосування (дозування, фаза статевого циклу) в самок свійських тварин;
- провести клінічне дослідження ефективності та побічної дії на самках свійських тварин (суках, кішках, свинях) існуючих медикаментозних методів пригнічення статевої функції;
- дослідити використання оральних прогестагенних препаратів на основі МА, встановити амплітуду коливання рівня прогестерону в кішок;
- розробити та апробувати нову ефективну схему пригнічення статевої функції в кішок при застосуванні препарату на основі медороксіпрогестерону ацетату (МПА);
- установити рівень статевих гормонів, цитологічний профіль вагінальних відбитків та визначити тривалість пригнічення стадії збудження статевого циклу в сук та кішок при застосуванні агоніста ГнРГ;
- розробити та апробувати нову комплексну схему пригнічення статевої функції в кішок і сук на основі МА та гомеопатичних препаратів;
- визначити тривалість супресії статевого циклу в свинок при застосуванні різних лікарських форм та доз препаратів на основі МА.

*Об'єкт дослідження* – процеси пов'язані з пригнічення статевої функції, гормональним фоном, змінами в статевій та молочній залозі кішок, сук, свиней після застосування медикаментозних методів супресії статевої функції.

*Предмет дослідження* – морфо функціональні показники репродуктивних органів, молочної залози, статеві гормони, сонографічні та цитологічні показники організму, прогестагенні препарати, агоніст ГнРГ.

*Методи дослідження* – клінічні, сонографічні, цитологічні, гормональні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Полягає в тому, що уперше проведено моніторинг застосування гормональних контрацептивних препаратів і різновидів лікарських форм для свійських тварин та спрогнозовано їх використання на території України.

Уперше досліджено зміни цитологічної картини вагінальних відбитків, сонографії статевих органів (матки, яєчників) та рівня прогестерону в крові сук під час та після застосування агоніста ГнРГ «Супрелорин». Виявлено, що в сук на 7–17 добу після введення препарату «Супрелорин» відбувається так званий «спалахоподібний ефект», що полягає в підвищенні рівня прогестерону, індукції еструсу, збільшенні кількості поверхневих клітин епітелію піхви в цитологічному профілі вагінальних відбитків тварин.

Уперше в Україні було клініко-експериментально доведено, що використання ГнРГ агоніста підшкірного імпланта «Супрелорин» пригнічує статеву функцію в кішок різних вікових груп (препубертатні та пубертатні) на  $920 \pm 107$  і  $379 \pm 68$  діб відповідно.

Розроблено нову схему застосування гормонального прогестагенного препарату для кішок на основі МПА в зниженому дозуванні: 5 мг МПА кратністю один раз на 30 діб. Застосування препарату за цією схемою ефективно пригнічує репродуктивну функцію кішок і на 43 % зменшує виникнення патології статевої системи (ендометриту, метриту, піометри, кісти яєчників).

Експериментально з'ясовано ефективність використання розробленого способу комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин (сук, кішок) із комбінуванням прогестагенних гормонів (МА) та гомеопатичних препаратів «Оваріовіт» та «Мастометрин», що зменшує кількість розладів статевої системи та молочної залози на 16 % у кішок та 22,9 % у сук.

У результаті проведення комплексного дослідження ефективності пригнічення статеві функції в кішок та сук було доповнено дані щодо впливу прогестагенних препаратів на статеву систему тварин. Виявлено, що в разі застосування прогестагенних препаратів за 7–15 діб до очікуваного еструсу в дозуванні згідно з інструкцією, патологія статеві системи виникає у 8,6 % кішок і в 9,4 % сук, проте при використанні цих препаратів на 1–7 добу циклу (проеструс, еструс) у дозуванні за інструкцією патологія статеві системи діагностована в 94,6 % кішок і 89,6 % сук.

Доведено, що застосування препаратів на основі МА у свиней є не достатньо ефективним для пригнічення їх статеві функції, адже ці препарати подовжують статевий цикл тварин на короткий термін (у середньому від 6 до 18 діб).

Установлено, що препарати на основі МА в терапевтичних дозах (5 мг, 10 мг, 15 мг) не проявляють контрацептивного ефекту й не попереджують небажану вагітність у кішок.

У результаті проведених досліджень виявлено, що в період використання гормональних контрацептивних препаратів на основі МА для кішок, рівень прогестерону стрімко підвищувався після першого їх задавання на 6 добу, впродовж чотирьох наступних діб знижувався, але при повторному задаванні контрацептивів знову значно підвищувався на 10 добу.

Наукова новизна підтверджена патентами України на корисну модель: «Спосіб медикаментозної контрацепції самок котів» патент на корисну модель від 25.01.2018, №122925, «Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин» – патент на корисну модель від 10.01.2018, №122511.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені нові методи пригнічення статеві функції в самок свійських тварин (суки, кішки) зменшують побічну дію прогестагенів на репродуктивну систему та організм у цілому, що передбачає більш безпечне та ефективне використання гормональних контрацептивних препаратів.

Результати моніторингу застосування гормональних контрацептивних препаратів та їх лікарських форм для самок і самців свійських тварин та спрогнозоване їх використання, дослідження гормонального статусу, вагінальної цитології, сонографічної діагностики статевої системи та молочної залози кішок і сук у період задавання гормональних контрацептивів, результати ефективності пригнічення статевої функції гормональними контрацептивами на основі МА для свинок будуть сприяти забезпеченню перспективних науково-дослідних робіт в Україні.

Отримані результати досліджень використовуються у приватних клініках ветеринарної медицини м. Харкова: «Центр клінічної ветеринарії» (акти впровадження від 11 листопада 2017 р. та від 9 жовтня 2017 р.); «Ветеринарний домок» (акт впровадження від 12 вересня 2017 р.) (Додаток Б); у навчальному процесі з дисципліни «Ветеринарне акушерство» кафедри хірургії та акушерства Полтавської державної аграрної академії (акт про впровадження від 1 березня 2017 р.); кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету (акт про впровадження від 3 лютого 2017 р.); у навчальному процесі при викладанні дисципліни «Біотехнологія відтворення тварин» кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства Луганського національного аграрного університету (акт про впровадження від 1 червня 2018 р.); у навчальному процесі при викладанні дисципліни «Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин» кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г.В. Зверєвої Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького (акт про впровадження від 1 червня 2018 р.) (додаток А).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно здійснено підбір і опрацювання літературних джерел за темою дисертаційної роботи, освоєні та використані в роботі методики досліджень: цитологічні, сонографічні, гормональні, клінічні. Проведено експериментальне дослідження, виконано статистичну обробку даних, інтерпретацію, аналіз та узагальнення отриманих

результатів. Висновки та пропозиції сформульовані за консультативної допомоги наукового керівника, доктора ветеринарних наук, професора В. Ю. Стефаніка.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дисертаційної роботи доповідалися й отримали схвалення на щорічних звітах кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства Луганського національного аграрного університету (2016 – 2018 рр.), науково-практичних конференціях: X Всеукраїнській науково-практичній конференції «Перші наукові кроки – 2016» (м. Кам'янець-Подільський, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених, аспірантів і докторантів «Сучасні проблеми ветеринарної медицини» (м. Біла Церква, 18-19 травня 2017); II Всеукраїнській науково-практичній інтернет конференції «Вирішення сучасних проблем у ветеринарній медицині» (м. Полтава, 4-5 квітня 2017); Міжнародному конгресі Української асоціації лікарів ветеринарної медицини дрібних тварин (USAVA) (м. Полтава 1-3 червня 2017); Міжнародній науковій конференції «Львівсько-Вроцлавська ветеринарна школа, Львів-Вроцлав 2018» (Вроцлав, Республіка Польща, 25 червня 2018).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 8 наукових працях, із них 8 публікацій, що входять до переліку фахових видань з переліку ДАК МОН та інших держав, з яких 5 наукових статей у цитованих виданнях з переліку міжнародних наукометричних баз даних, одержано 2 патенти України на корисну модель, опубліковано 5 праць апробаційного характеру.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота містить вступ, огляд літературних джерел, вибір напрямів дослідження, матеріали й методи виконання роботи, чотири розділи результатів власних досліджень, їх узагальнення та аналіз, висновки та пропозиції виробництву, список використаних джерел і додатки. Робота викладена на 173 сторінках комп'ютерного тексту, в т. ч. 128 сторінках основного тексту, ілюстрована 14 таблицями та 22 рисунками, містить 6 додатків. Список літератури включає 229 найменувань, із них 177 латиницею.



## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Пригнічення статевої функції в самок свійських тварин

Пригнічення статевої функції – це часткове або повне припинення статевих циклів, зниження рівня статевих гормонів у крові самок та усунення клінічних ознак статевого збудження [15, 48, 123, 170].

Це актуальна й не до кінця вивчена галузь ветеринарної медицини. Впродовж тривалого часу багато дослідників займалися питаннями стимуляції статевої функції у практично всіх видів тварин для отримання більшої кількості потомства. Але існує зворотний бік медалі, коли виникає потреба пригнічення репродуктивної функції самок на короткий або тривалий термін та запобігання вагітності. Тому, з точки зору ветеринарної репродуктології, це питання є актуальним і потребує докладного вивчення [15, 20, 40, 48, 82].

Необхідно зазначити, що прояви нормальної фізіологічної активності репродуктивної системи в кішок та собак супроводжуються гіперсексуальною, агресивною і антисоціальною поведінкою, яка приносить значні незручності власникам [1, 6, 7, 48]. У свиней стадія збудження проявляється занепокоєнням, травмуванням, відмовою від корму, що призводить до зниження живої ваги та значних економічних збитків власникам тварин та у свинарських господарствах. Власники тварин звертаються до ветеринарних спеціалістів не лише з метою попередження небажаного потомства в їхніх тварин, а також із вимогою усунути прояви стадії збудження статевого циклу, які призводять до психологічного напруження та економічних збитків [6, 48, 52, 125].

Тривалий час науковцями всього світу розробляються безопераційні, безпечні для здоров'я тварин і людини [128, 149, 159, 162], зручні для використання, максимально ефективні [106, 173, 190, 225], з регульованим строком дії на організм препарати для пригнічення статевої функції тварин [54, 65, 73, 85, 94].

На жаль, і нині спостерігається відсутність у світовій ветеринарній практиці досконалих засобів пригнічення статевої функції [110, 116, 135, 153], контрацепції самок тварин та регуляції репродуктивної функції безпечними і простими у використанні методами для скорочення чисельності безпритульних, диких тварин [102, 165, 181, 201, 209] та підвищення продуктивності свійських тварин, що втрачається в період статевого збудження [49, 58, 66, 83, 85].

## **1.2. Контрацепція в гуманній медицині**

Авторами [21 - 26] описано два різновиди гормональних контрацептивів для жінок: комбіновані оральні контрацептиви (КОК), що містять у своєму складі два гормони естрогени (найчастіше етинілестрадіол) і гестагени різної хімічної структури та моногормональні засоби, що містять тільки прогестин [16, 29].

Найбільш частими побічними діями гестагенних контрацептивів є порушення менструального циклу. Вченими була виявлена досить висока частота функціональних кіст яєчників під час застосування контрацептивів на основі прогестагенів [3 – 5].

## **1.3. Основні методи пригнічення статевої функції в самок свійських тварин**

Існує кілька методів пригнічення статевої функції в самок свійських тварин. Широко використовуються і є відносно вивченими методами: хірургічний (оваріоектомія, оваріогістеректомія) [139], гормональні контрацептивні препарати (прогестини, естрогени, андрогени) [58, 120, 128, 131, 135, 140, 165], а також застосовуються нові методики: агоністи ГнРГ [103], імуноконтрацепція [145], хімічна контрацепція [116, 121], кіспептин та ГнІГ [163], сполуки цитотоксинів [153, 164].

### **1.3.1. Хірургічний метод**

Для самок свійських тварин існує кілька методів хірургічної кастрації: оваріоектомія (усунення яєчників) та оваріогістеректомія (видалення матки та яєчників). Ці методи є дієвими, радикальними і незворотними [6, 222].

За даними авторів [83, 86, 139, 168, 177], хірургічний метод є способом усунення та попередження захворювань репродуктивної системи, включаючи піометру й пухлини молочної залози, мастити, метрити та гормонозалежні розлади, такі як пролапс вагіни, гіпертрофія молочної залози та небажана поведінка під час еструсу. Нарешті, гонадоектомія запобігає розповсюдженню статевих захворювань (трансмисивна венерична саркома в собак) [178, 191, 193, 218]. Але, з іншого боку, необхідно враховувати можливі побічні ефекти хірургічної кастрації [143, 144, 145], такі як ризик застосування препаратів для анестезії, в подальшому можливе недорозвинення статевих органів [146, 151, 152], порушення в системі опорно-рухового апарату [142, 162, 164, 165, 173], гормональні дисфункції, нетримання сечі, ожиріння, зміни шерстяного покриву тощо [139, 177, 178].

Дослідниками [65, 66, 68, 69, 100] встановлено, що альтернативним способом є нехірургічна контрацепція, яка може бути постійною або тимчасовою.

### **1.3.2. Гормональні контрацептивні препарати**

За даними іноземних авторів [94, 151, 187, 211], використання гормональних контрацептивних засобів є одним із методів нехірургічного пригнічення статевої функції в самок свійських тварин. Важливою вимогою до гормональних контрацептивних препаратів, які застосовуються у ветеринарній практиці, є тривале недопущення (пригнічення тічки), короткотривалий зсув строків тічки [111, 112, 121] або переривання тічки на різних стадіях статевого циклу [94, 99, 135, 172, 189]

Польськими вченими [129, 130, 150, 151] було встановлено, що найбільш часто використовуються такі прогестини, як медроксипрогестерон ацетат (МПА), мегестрол ацетат (МА) і пролігестон. Менш відомі або нині менше використовуються – делмединон ацетат, хлормадион і норетистерон [150, 183].

Більшість згаданих прогестинів активні в разі задавання перорально або парентерально [99, 130, 150, 172].

За даними А. Мах та Р. Jurka [129, 130, 150, 151], безсистемне застосування екзогенних прогестинів призводить до побічних ефектів. Дослідниками було встановлено, що найчастіше вони спостерігаються в репродуктивній системі, а саме в матці, найбільш поширена патологія – це кістозна гіперплазія ендометрію (КГЕ) [73, 78, 80, 124, 187].

Низка авторів описує [1, 73, 78, 80], що естрогени стимулюють рецептори прогестерону в ендометрію, прогестерон і синтетичні прогестини стимулюють секрецію маткових залоз [94, 99, 116], викликаючи їх гіперплазію і гіпертрофію, з утворенням кіст різного розміру та інфільтрацією лейкоцитами [132, 133, 141, 150]. Крім того, у собак і кішок пухлини молочної залози, гіперглікемія і акромегалія спостерігалися після повторних уведень прогестагенів [124, 127, 151].

За даними Р. Jurka та А. Мах [129, 130], можливі інші побічні ефекти – дисфункція наднирників, гепатит, розвиток цукрового діабету, акромегалія, зміни поведінки, локальні зміни шкіри та несправжня вагітність [150, 151].

### **1.3.3. Синтетичні аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ)**

Один із нових розроблених методів є аналог гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), що почав активно досліджуватися й використовуватись для свійських тварин в останні роки [118, 157, 158, 211].

ГнРГ – це декапептидний гіпоталамусний гормон, який відповідає за вивільнення фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) з аденогіпофізу. Різні модифікації декапептидних структур ГнРГ розділяють його на дві групи аналогів: агоністи ГнРГ та антагоністи ГнРГ. Нині у ветеринарній медицині використовуються лише агоніст ГнРГ [54, 102, 104, 188].

Препарат ГнРГ агоніст «Супрелорин» з діючою речовиною деслорелін був розроблений у вигляді підшкірного імпланта для використання у фреток та псів, але застосовувався також для різних видів домашніх і диких тварин.

У науковій літературі описано [67, 101, 104, 109], що недоліком агоніста ГнРГ для пригнічення репродуктивної функції є те, що його первинне введення в самок, як правило, спричиняє початкове тимчасове збільшення ФСГ і ЛГ, так

званий «спалахоподібний ефект» з 7 по 14 день після імплантації. В результаті це збільшення може призводити до індукції еструсу [110, 118, 119]. Важливо розуміти, що механізм дії агоністів ГнРГ характеризується «спалахами» різної тривалості дії і через це агоністи ГнРГ не є ефективними в ситуаціях, коли потрібно негайне пригнічення фертильності тварин [129, 131, 157, 158, 181, 183]. Також дуже важко передбачити тривалість дії ефекту пригнічення статевої функції, при використанні цього препарату для кожної конкретної тварини [54, 101, 102, 108, 112, 167, 182].

#### 1.3.4. Імуноконтрацепція

За даними М. В. Супотницького, імуноконтрацептивні вакцини широко використовуються для зниження фертильності й кастрації диких і свійських тварин. У комерційній реалізації знаходяться ветеринарні вакцини «Еквіті», «Імпровак», «ГонаКон», «Репро-Блок» (на основі гонадотропін-релізинг-гормону); «СпейВак» і «IVT-PZP» (на основі антигенів *zona pellucida*). Клінічні дослідження показали ефективну контрацептивну дію (у жінок) вакцин, у яких як антиген використовується людський хоріонічний гонадотропін [87, 88, 89, 113, 115, 117].

Водночас виявлені побічні дії таких імунологічних препаратів: для вакцин, що містять антигенні компоненти гонадотропін-релізинг-гормон і лютеїнізуючий гормон, побічною дією якого є кастрація, розвиток імпотенції; для тих, що містять фолікулостимулюючий гормон, – олігоспермія; антигени ZP – незворотний оофорит [126, 139, 147, 155, 185, 196].

Зарубіжними вченими деяких країн [115, 140, 146, 185, 196] проведено дослідження ГнРГ вакцини для тварин кілька років тому. Для того, щоб ця вакцина була ефективною з метою пригнічення статевого циклу тварин, після її введення повинна вироблятися досить істотна імунна відповідь, щоб нейтралізувати ГнРГ протягом певного періоду часу [55, 95, 184].

Кілька років тому американськими вченими [142 – 146] було розроблено та запатентовано вакцину «ГонаКон». За даними Fagerstone K. A. [95, 115, 146, 173],

ця вакцина індукує тривалу імунну відповідь та контрацептивний ефект після однієї ін'єкції. Лише одна ін'єкція може успішно зберігати неплідність у самок ссавців від 1 до 4 років, без будь-яких збоїв.

Тривають активні розробки ще кількох видів імуноконтрацептивних вакцин, що будуть направлені на певні біологічні клітини-мішені, а саме ZP (zona pellucida) – вакцина, проти білків яйцеклітини [55, 79, 85, 87, 88, 89, 117] і сперміїв та ЛГ рецепторна вакцина [126, 147, 159, 160, 184].

#### **1.3.4. Хімічні методи**

Хімічний таргетинг – це нова методика використання хімічних речовин (здебільшого отруйних промислових речовин), які спеціально орієнтовані на яєчники. Цей метод призводить до виснаження зародкових і первинних фолікулів, що спричинює постійну стерилізацію та цілковите усунення проявів тічки [74, 117, 213, 159, 161]. Метод хімічного таргетингу знаходиться на дуже ранній стадії досліджень у США, проте, вже є експериментальний препарат під назвою «ХімСпей» [211, 219, 225, 226]. Але власникам тварин і спеціалістам потрібно буде дотримуватися засобів особистої безпеки і біобезпеки під час використання цього препарату, оскільки діюча речовина не є видоспецифічною і може бути небезпечною для жінок [122, 152, 159, 161, 226].

#### **1.3.5. З'єднання цитотоксину**

З'єднання цитотоксину – це рослинні токсини, пов'язані з ГнРГ аналогом, які в разі введення в організм з'єднуються з клітинами в гіпофізі, що виділяють гонадотропін. Рослинні токсини руйнують ці клітини гіпофізу та інгібують виділення ЛГ і ФСГ [107, 160, 171, 178, 210].

Дослідження деяких авторів [180, 210] показали, що цей метод призводить до різкого зниження ЛГ у сироватці крові й гіпофізі (більше 90%). Але в разі використання цієї речовини у великих дозах розвивається нефротоксичність. Деякі ранні дослідження на собаках показали, що цей метод спричиняє постійну неплідність у дорослих тварин [165, 210, 211].

### **1.3.6. Кіспептин і гонадотропін-інгібуючий-гормон (ГнІГ)**

За даними Fellman D. [97], нещодавно дослідниками виявлено два пептиди, які виявилися важливими регуляторами репродуктивної вісі. Вони є кіспептинами і гонадотропін-інгібуючими-гормонами (ГнІГ), які забезпечують новий підхід дослідження фізіологічних регуляторів відтворення, його патології, а також відкривають нові шляхи для фармакологічного або імунологічного контролю над народжуваністю у тварин [84, 97].

### **1.4. Пригнічення статевої функції у кішок**

Кішка – поліестральна тварина з вираженим статевим сезоном і рефлекторною овуляцією. У деяких порід кішок статеві циклічність може бути 2 рази на рік: у лютому-березні і влітку. Навесні, якщо не настало запліднення, то статевий цикл може повторитися через 14-28 діб [1, 20, 48, 52, 96, 149, 170].

У статевому циклі кішки розрізняють: проєструс (1-3 доби), еструс (6-8 діб), метеструс, але тривалість кожної фази статевого циклу індивідуальна для кожної тварини.

За даними низки науковців [65, 66, 68, 69, 99], використання прогестагенів – це найпопулярніший медикаментозний метод пригнічення статевої функції та еструсу в кішок. Дуже широко розповсюджені препарати з діючими речовинами МА, МПА та пролігестон [111, 114, 130, 148, 151]. За даними S. Romagnoli та P. W. Concannon [186], частіше за все для пригнічення статевої функції та переривання еструсу призначають МА, який зареєстрований для використання для котів у багатьох країнах Європи та США. Рекомендована схема використання МА в Європі та Америці – це дозування 5 мг на тварину три доби поспіль, потім дозування 2,5 – 5 мг на тварину, один раз на добу, сім діб поспіль [172, 173, 174, 187, 189, 211].

За даними іноземних науковців, тривале використання МА для кішок спричиняє ряд побічних ефектів, таких як збільшення маси тіла, млявість або занепокоєння, виражене збільшення молочної залози, цукровий діабет,

пригнічення функції наднирників, КГЕ, ГЕ, піометра, можлива гепатотоксичність [138, 156, 162, 164, 165].

Найбільш інформативним методом визначення патології статеві системи, зокрема матки та яєчників, на сьогодні є ультрасонографічна діагностика [64, 81, 93, 98, 105, 201, 206]. Хоча, за даними авторів, УЗ діагностика може бути складною в клінічному використанні, оскільки відносно невеликий розмір тварин ускладнює візуалізацію всіх можливих структур на матці та яєчниках [9, 18, 27, 46, 49, 53, 63].

М. Kutzler описала, що МПА здебільшого випускається у формі довготривалих депо-ін'єкцій і призначається для пригнічення еструсу в кішок, але використовується значно менше, порівняно з МА, через більшу кількість побічних ефектів, особливо в кішок. Серед побічних ефектів було зареєстровано багато випадків різноманітної патології матки та ознаками адренкортицизму [133, 139].

ГнРГ агоніст деслорелін «Супрелорин», який відносно недавно виведений на ринок ветеринарних препаратів для пригнічення статеві функції у тхорів, а також пригнічення статеві активності та лікування розладів простати у псів [54, 67, 101].

Проте дослідники [104, 108, 109, 112] довели, що він ефективно пригнічує активність яєчників у кішок, але тривалість супресії статеві функції досить варіабельна. Препарат вводили в дозі 4,7 мг у формі підшкірного імплантата тривалої дії десяти статево зрілим кішкам, за якими спостерігали протягом 14 місяців [118, 119, 129, 157, 158, 188, 208]. Повернення до фізіологічного еструсу було у всіх тварин різне й коливалося від 7,5 до 14 місяців або більше (шість тварин так і не проявили ознак тічки в кінці дослідження) [101, 104, 108, 157, 167].

S. Goericke-Pesch та співавтори [111, 112] повідомили, що самкам можуть бути введені імплантати під час сезонного анеструсу, в тічці або в інтереструсі. Після оваріоектомії в заімплантованих у період першої тічки кішок яєчники були маленькими, порівняно з контрольною групою кішок аналогічного віку. Дослідники дійшли висновку, що тривале застосування «Супрелорину» впливає



на яєчники та зменшує масу яєчників на 50%, а також відтерміновує період статевого дозрівання кішок [157, 167, 183, 212].

Закордонні науковці [65, 67, 101, 108, 157, 158] зазначають, що необхідними є подальші дослідження для вивчення впливу агоністів ГнРГ на інтерстиціальну тканину яєчників.

За даними закордонних дослідників [69, 113, 142, 143], ефективним методом пригнічення статевої функції є імуноконтрацептивна вакцина «ГонаКон», яка була нещодавно розроблена американськими вченими, але вже була досліджена на кішках. Учені протестували ефективність, тривалість і активність дії однієї дози вакцини «ГонаКон» на фертильність дорослих кішок у лабораторних умовах. Імунізовані тварини не проявляли ознак тічки та будь-якої статевої поведінки в середньому протягом 39,7 місяців [144, 145, 146, 147]. У кінці дослідження в лабораторних умовах, через 5 років після імунізації, чотири кішки були неплідними. Неплідність супроводжувалася припиненням статевої циклічності та збільшенням маси тіла [126].

За даними J. K. Levy [142 – 146], ГнРГ імуноконтрацепція є ідеальним методом для подальшого вивчення, зокрема, для контролю за бездомними і здичавілими кішками.

### **1.5. Пригнічення статевої функції в сук**

За даними літератури, статевий цикл сук буває два рази на рік з інтервалом  $5,5 \pm 1,5$  місяців, частіше в січні-березні й серпні-вересні. Настанню статевої охоти в собак передують геморагічні виділення [15, 48, 96, 125, 170].

Статевий цикл суки ділиться на такі стадії: проєструс – 9 діб (7-18 діб), еструс – 6 діб (3-12 діб), метеструс – 50-90 діб, дієструс – 90-265 діб.

Стадія проєструсу характеризується розвитком фолікулів яєчників під впливом ЛГ і ФСГ. Концентрація естрадіолу в плазмі крові досягає свого максимального значення (60-70 пг/мл) за 24-48 годин до закінчення фази проєструсу і початку фази статевої охоти [47, 82, 91]. Потім відбувається зниження концентрації естрадіолу в плазмі крові, що характеризує собою початок

фази еструсу [2, 15, 40]. Закінчення проеструсу і початок еструсу пов'язаний з підвищенням концентрації прогестерону в плазмі крові вище базального рівня (1,0 нг/мл) [125, 128, 170].

На початку еструсу в самок відбувається циклічний викид ЛГ, ініційований преовуляторним піком  $17\alpha$  - естрадіолу. У вагінальних мазках на початку еструсу відзначають поодинокі еритроцити і лейкоцити, різке переважання ороговілих епітеліальних клітин над епітеліальними клітинами, що містять ядро [60, 82, 91].

Перехід до метеструсу супроводжується зміною характеру вагінальних виділень (підвищується вміст лейкоцитів і збільшується кількість клітин, що містять ядра). Специфічних змін ендокринного статусу не спостерігається, за винятком неухильного, триваючого від початку еструсу, підвищення концентрації прогестерону до 30-90 нмоль/л (10-30 нг/мл) [40, 64, 125].

За даними Р. W. Concannon [70, 72], концентрація прогестерону в плазмі периферичної крові наростає і на 30-ту добу після прояву преовуляторного піку ЛГ досягає максимальних значень - 25-30 нг/мл. Потім вона починає повільно знижуватися. Механізм регресії жовтого тіла статевого циклу в сук не досліджений.

У період анеструсу яєчники мало активні. Концентрації естрадіолу і ЛГ змінюються протягом анеструсу, але ці зміни незначні, і для їх виявлення потрібні багаторазові аналізи крові на рівень статевих гормонів.

Дослідники описали [68, 94, 99, 111] те, що багато похідних прогестерону було протестовано на дрібних тваринах, зокрема собаках. Засобами, що найбільш широко використовували в Північній Америці, Європі та Австралії, Новій Зеландії були МПА, МА і пролігестон [130, 150, 151, 164]. Деякі прогестини продаються як у лікарській формі таблеток, призначених для перорального введення, так і рідких розчинів або суспензій для ін'єкцій або депо-ін'єкцій [174, 187].

За даними дослідників [73, 78, 80], МА найбільш поширений на ринку ветеринарних препаратів багатьох країн як контрацептив для перорального застосування для собак і продається в таблетках із дозуванням 5 і 20 мг. Слід

зазначити, що рекомендовані дози і курси призначення та застосування відрізняються в різних виробників препарату на основі цієї речовини [90, 94, 99, 124].

За даними M. Kutzler and A. Wood, MA широко використовується для тимчасового пригнічення еструсу в сук [139]. Препарати на основі MA мають побічні ефекти, такі як відхилення в поведінці, зміна забарвлення шерсті, міксометра, ендометрит, КГЕ, акромегалія, адренкортикальна супресія та інколи лактація [78, 80, 90, 99].

Дослідниками [73, 78, 80, 189] виявлено, що MA, МПА та пролігестон спричиняють у сук різноманітні розлади в статевій системі, молочній залозі та організмі в цілому. Високі дози прогестинів, тривалі застосування в помірних дозах призводять до КГЕ [90, 94, 99, 124]. Вона включає в себе проліферацію залозистого ендометрію та кістозну дилатацію ендометріальних залоз із накопиченням ендометріальної рідини в їх просвіті [127, 130, 141]. КГЕ згодом спричиняє запалення матки і банальна вагінальна флора може призвести до розвитку піометри [150, 153, 172, 187]. Учені зазначають, що основним методом діагностики для виявленні патології матки та яєчників у сук на сьогодні є ультразвукографія [46, 53, 64, 98, 105, 202].

За даними S. Romagnoli [186 – 188], використання гормональних препаратів на основі прогестагенів у сук може призвести до посилення секреції ГнРГ, у результаті чого збільшується циркулююча концентрація ГнРГ і соматомедину (IGF-1). Це збільшення може спричинити акромегалічні зміни, включаючи збільшення м'яких тканин голови та шиї, надмірне розростання шкіри, подовження кісток, які залишаються функціональними, спленхномегалію та гепатомегалію. Підвищена концентрація ГнРГ у сироватці крові може спричинити резистентність до інсуліну [73, 78, 99, 124, 127, 130].

Низкою авторів описано імплант «Супрелорин», який був випробуваний, для забезпечення ефективної довгострокової контрацепції в сук [62, 71, 76, 102, 103]. Наприклад, підшкірне введення імпланта «Супрелорин» повільного вивільнення (4,8 або 12 мг) для сук збільшувало тривалість середнього інтервалу

інтереструсу при всіх дозах і пригнічувало тічку в середньому до 27 місяців, незалежно від стадії естрального циклу, коли його імплантували [104, 106, 108, 109]. Початковий стимулювальний ефект спричиняв індукцію еструсу на 4-8 днів після імплантації, коли прогестерон у сироватці крові був більше, ніж 5 нг/мл [129, 131, 188, 194].

Результати, подані в 2010 році Е. Fontaine і співавторами [103] на 4-му Міжнародному симпозіумі з нехірургічних методів контрацепції і контролю за популяцією домашніх тварин, висвітлюють вплив стадії естрального циклу при використанні 4,7 мг імпланта «Супрелорин» для контрацепції в сук. Дослідники імплантували «Супрелорин» 60 клінічно здоровим сукам. Виявлено, що найкраще пригнічення статевої функції було в 51 із 60 тварин, яких імплантували в анеструс. Учені прийшли до висновку, що «Супрелорин» імпланти є швидким і безпечним способом для стерилізації сук [103].

Науковцями не було виявлено будь-якого впливу на загальний стан здоров'я та поведінку в сук після використання імпланта «Супрелорин», за винятком кількох тварин, що мали короткотривалий цистит. Були відсутні реакції на шкірі, де був вживлений імплант [102, 104].

У наукових джерелах не знайдено опису динаміки у вагінальній цитології сук під час та після використання агоністів ГнРГ. Проте всі вчені наголошують, що перед імплантацією самка повинна пройти ретельне клінічне обстеження, не рекомендується вживляти імплант тваринам із будь-якою патологією репродуктивної системи та молочної залози [194, 214, 215, 217, 223].

«ГонаКон» – імуноконтрацептивна вакцина, розроблена в США, що складається з гонадотропін-релізінг-гормону ссавців (ГнРГ) [55, 58, 61, 75, 79], який кон'югований з великою кількістю білка гемоціаніна молюска і емульгованим ад'ювантом «АдьюВак» [95, 151, 155, 164, 175].

За даними вчених [58, 61, 115, 140], що проводили дослідження на 20 статевозрілих суках, протягом першого тижня у 57,1% досліджуваних тварин було виявлено болючість та гіпертермію в місці ін'єкції вакцини (лівій задній лапі). В результаті 16 тварин не виявляли ознак еструсу до кінця дослідження.

Після завершення експерименту в усіх сук розвилася незначна атрофія м'язів у місці ін'єкції [197, 199, 228].

Отже, імуноконтрацептивні вакцини ще потребують удосконалення і детального вивчення для кожного виду тварин. На сьогодні немає досконалого методу пригнічення статевої функції в сук.

### **1.5. Пригнічення статевої функції в самок свиней**

Свині – поліциклічні тварини, і ритм статевих циклів не залежить від сезону року. Загальна тривалість статевого циклу становить 18-24 доби, частіше 20-22 доби, але тривалість також залежить від віку, породи та умов утримання свиней. Період статевої активності (статевий цикл) поділяється на три стадії: проєструс, еструс (охота) і постеструс (післяохота). Початок відліку статевого циклу ведуть із першої доби охоти [44, 52, 96, 125, 170, 175].

Проєструс у свиней настає приблизно за 2-3 доби до початку охоти, але у свинок цей період може тривати від 12 годин до 11 діб (у середньому 50 годин), проте у дорослих свиноматок у середньому 37 годин із коливаннями від 12 годин до 9 діб. Увесь цей час свині проявляють помітне занепокоєння, стрибають на інших свиноматок і дозволяють їм стрибати на себе, прагнуть до кнура, але не допускають його садки. [39, 44, 52, 96, 125].

У стадії еструсу (охоти) свиня допускає садку кнура. Крім рефлексу нерухомості у свиней в охоті відзначаються й інші характерні ознаки: втрата апетиту, зменшення набрякlosti петлі й інтенсивності її забарвлення. Тривалість охоти становить приблизно 2 - 4 доби. За даними вчених, у стадію охоти свині можуть втрачати до 20% живої маси тіла [96, 125, 170, 175].

Постеструс (післяохота) – перехідна стадія від статевої активності до статевого спокою. Стадія триває 1-2 доби [44, 52].

Після завершення проєструсу настає період спокою тривалістю в середньому 16 діб. Перебіг статевих циклів генетично детермінований і в різних стадах за стадіями статевого циклу проявляється неоднаково [96].

За даними науковців [77, 166], використання прогестагенних препаратів (МА) та інших сполук прогестинів може бути ефективним у пригніченні еструсу у свиней та синхронізації наступного еструсу, проте у фаховій літературі описані випадки появи кістозних фолікулів, що може бути основним недоліком у застосуванні цих препаратів [57, 59]. З іншого боку, використання перорального прогестерону для пригнічення еструсу та індукції синхронізованої охоти й овуляції були досить ефективними [166].

Дослідники [57, 59, 78, 166] провели експерименти щодо визначення ефективності гормональних контрацептивних препаратів для пригнічення статеві функції свиней. Було проведено дослідження при застосуванні різних доз МА (50 мг, 100 мг та 200 мг) упродовж 24 діб. Отримано такі результати: дозування 50 мг не пригнічувало статеву функцію в період терапії та після її завершення, тобто всі свинки мали нормальний фізіологічний еструс. У разі використання МА в дозі 100 мг пригнічення еструсу спостерігалось у 90% тварин дослідної групи, проте 10% свинок мали еструс у період терапії, пригнічення статеві функції після завершення курсу гормонотерапії було лише в 10% тварин. У разі задавання дози 200 мг МА результати були ідентичні, як і під час використання в дозі 100 мг. Згідно з проведеними дослідями, вчені дійшли висновку, що МА може використовуватись для пригнічення статеві функції свиней та відтермінування тічки.

Більше досліджень із використанням будь-яких прогестагенних препаратів не проводилось.

Ученими Білорусії були запропоновані нові методи пригнічення статеві функції та підвищення продуктивності свинок на відгодівлі. Запропоновані методи були хірургічними: оваріоектомія, клітеридектомія та перев'язка сосків молочної залози [10, 11, 37, 38, 39].

За даними В. Е. Веремей та В. Н. Масюкова [10, 11], у результаті радіоімунологічного дослідження крові для визначення рівня естрадіолу і прогестерону було встановлено, що в разі виконання оваріоектомії,

клітороїдектомії та перев'язки двох останніх пар сосків молочної залози у свинок у крові відбувалося зниження рівня статевих гормонів [10, 38].

За даними В. М. Руколь [37, 38], у свинок із видаленим клітором було встановлено те, що яєчники мали більш горбисту форму, ніж у свинок у віці 120-130 діб і за зовнішнім виглядом нагадували форму ягоди ожини. Під час візуального огляду тварин усіх груп не виявлено жодних проявів стадії збудження статевого циклу впродовж періоду дослідження. Тварини спокійно поїдали корм, відповідної реакції на кнура не було [10, 11, 37, 38, 39].

Деякі вчені [57, 77] провели експериментальне дослідження стосовно пригнічення оваріальної активності у свиней під час застосуванні агоніста ГнРГ. Розмір і маса яєчників і матки була значно нижча, ніж у тварин контрольної групи, яким не задавали препаратів. Але в дослідженнях науковці не зазначають, чи було досягнуто пригнічення статевої функції в самок дослідної групи і як довго воно тривало.

Американські науковці визначили вплив імуноконтрацептивної ГнРГ вакцини «ГонаКон» на репродуктивну функцію та статеву зрілість 5-місячних свиней. Було сформовано чотири групи із десяти свинок у кожній, що отримували різні дози вакцини. У 8-місячному віці проводили щодня огляд на прояв еструсу у свинок. Усі самки контрольної групи прийшли в охоту. В той час як свинки, яким задали подвійну дозу та бустерну ін'єкцію, не проявили жодних ознак тічки. У групі свинок, які отримували 1600 мкг ГнРГ-вакцини, тільки одна самка проявила ознаки охоти. Автори роблять висновок, що ін'єкційна вакцина «ГонаКон» ефективна для контрацепції свійських та диких свиней [79, 126, 152].

Для пригнічення статевої функції самців свиней існує два імунологічні препарати – «Іпровак» та нещодавно зареєстрований в Україні «Сева Валора». У науковій літературі описано те, що вакцина «Іпровак» містить у своєму складі гонадоліберин. Механізм дії препарату полягає в стимуляції вироблення антитіл в організмі тварин проти ендогенного ГнРГ, що викликає секрецію в аденогіпофізі ФСГ і ЛГ, відповідальних за вироблення тестостерону, який

регулює функцію сім'яників у кнурів. Блокада ГнРГ у статевозрілих тварин призводить до пригнічення функції сім'яників та їх регресії.

За даними досліджень [15], вакцина «Сева Валора» складається з трьох імуногенних пептидів лютеїнізуючого-рилізинг-гормону (ЛГРГ). Механізм дії цього препарату полягає у виробленні антитіл проти ендogenous ЛГРГ, стимулюючи вивільнення ЛГ передньою долею гіпофіза, що регулює функціональний стан інтерстеціальних клітин Лейдига в сім'яниках, що виробляють тестостерон.

У настановах із використання цих імунологічних препаратів указано, що побічних ефектів у тварин не виявлено, але під час парентерального дворазового введення препарату людині може наступити неплідність у чоловіків і жінок, виникнення атрофії сім'яників або яєчників. Забій тварин дозволяється через 4 -10 тижнів після введення препарату «Імпровак», стосовно «Сева Валора» в настанові не вказано чіткого часу каренції цього препарату [15].

### **1.8. Узагальнення огляду літератури**

Проаналізувавши результати досліджень багатьох учених, викладені в наукових публікаціях, стає зрозумілим, що тема пригнічення статевої функції у свійських тварин є досить актуальною, новою, і деякі аспекти цієї проблематики залишаються недостатньо з'ясованими. Впродовж відносно невеликого проміжку часу, оскільки ветеринарна контрацепція є досить молодою галуззю науки, розроблено багато нових, сучасних методів пригнічення репродуктивної функції самок, але вони потребують більш глибокого вивчення та вдосконалення.

Науковцями з багатьох країн світу проведено численні дослідження в різних напрямках пригнічення статевої функції в самок свійських тварин, проте дослідження в цьому напрямі, на наш погляд, необхідно продовжувати.

З наукових даних відомо, що з гормональних контрацептивних лікарських засобів для самок більшості видів тварин найчастіше застосовуються препарати на основі МА, здебільшого у формі таблеток. Але виникає необхідність



проведення моніторингу використання всіх контрацептивних препаратів в Україні.

Практично всі дослідники сходяться в думці, що контрацептивні засоби на основі прогестинів, за перевищеним дозуванням чи безперервному використанні, спричиняють негативний вплив на організм тварин та безпосередньо статеву систему клінічно здорових тварин, а якщо вже існує патологія статевої системи, то стимулюють її подальший розвиток. Також усі відомі препарати для пригнічення статевої функції та контрацепції тварин впливають на гормональний фон та в цілому організм самок свійських тварин. Часто побічні дії препаратів виникають через порушення інструкції їх застосування.

Найбільш частим побічними діями гестагенних контрацептивів у гуманній медицині є порушення менструального циклу та виявлена досить висока частота гормонозалежних кіст яєчників у разі застосування контрацептивів на основі прогестагенів.

Агоніст ГнРГ «Супрелорин» є новим препаратом пригнічення статевої функції самок, і тому побічні дії на організм тварин, вплив на рівень гормонів, репродуктивну систему та молочну залозу під час його використання для самок не до кінця досліджений. У фахових джерелах немає інформації стосовно дослідження змін рівня прогестерону, вагінальної цитології у тварин при введенні агоніста ГнРГ.

Застосування всіх методів та способів пригнічення статевої функції, а особливо тих, що впливають безпосередньо на гормональний фон тварини, має бути обережним і потребує ретельного клінічного огляду тварини та застосування сучасних діагностичних методів, суворого ветеринарного нагляду і контролю під час їх використання.

Досі не до кінця встановлені побічні ефекти дії різних контрацептивних препаратів на організм самок, коли саме вони виникають і чому це відбувається по-різному навіть у тварин одного виду. Недостатньо з'ясовано, як відбувається зміна рівня статевих гормонів під час задавання гормональних контрацептивів, та

не повною мірою діагностовано за допомогою сонографічного дослідження зміни, що відбуваються в статевій системі та молочній залозі самок свійських тварин.

Усі розроблені нині методи пригнічення статевої функції самок потребують удосконалення щодо зменшення негативного впливу на організм. На жаль, немає безпечної для здоров'я самок свійських тварин схеми використання гормональних контрацептивних препаратів на основі синтетичних прогестагенів.

Для свиней досі немає жодного дієвого та безпечного препарату або методу пригнічення статевої функції. Препарати на основі МА, що використовувались американськими та канадськими вченими для дослідів уже понад 20 років тому, так і не знайшли практичного застосування в Америці, Канаді та країнах Європи. Причинами є низька ефективність, ризик побічних ефектів у вигляді кіст яєчників та можлива небезпека для людей при вживанні продукції свинарства.

Перспективним для пригнічення статевої функції самок свійських тварин є використання імуноконтрацептивних вакцин, але їхня дія на організм, особливо продуктивних тварин, ще не була досліджена остаточно.

У зв'язку з побічною дією гормональних контрацептивів на організм самок, особливо на статеву систему та молочну залозу, виникає необхідність удосконалення наявних та розроблення нових, більш безпечних, простих у використанні схем та комплексних методів пригнічення статевої системи тварин.

## РОЗДІЛ 2

### ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

#### 2.1. Вибір напрямів досліджень

Робота виконувалася протягом 2015–2018 років на базі кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства факультету ветеринарної медицини Луганського національного аграрного університету та на кафедрі репродукції та клініки сільськогосподарських тварин Вроцлавського Природничого Університету, Республіка Польща, приватних ветеринарних клінік м. Харкова: «Ветеринарний домік», «Центр клінічної ветеринарної медицини» та фермерського господарства «Ірина».

Об'єктом дослідження були поширеність, частота і спосіб застосування гормональних контрацептивів, контрацептивний ефект, гормональний фон, зміни в статевій та молочній залозі кішок, сук, свиней після застосування медикаментозних методів супресії статевої функції.

Для розв'язання поставлених завдань дисертаційної роботи було проведено кілька етапів дослідження (табл. 2.1).

На першому етапі, за даними звітності продажів лікарських засобів компаній з продажу ветеринарних препаратів, був установлений асортимент використання (назви, діючі речовини, форми випуску, вид, стать тварин) препаратів для пригнічення статевої функції та контрацепції для різних видів свійських тварин на території м. Харкова та Харківської області, а також проаналізовано й зібрано інформацію щодо інших методів пригнічення статевої функції.

На другому етапі дослідження з'ясовано види патології органів статевої системи та молочної залози, що виникають після застосування гормональних контрацептивних препаратів у сук та кішок, із використанням баз даних реєстрації тварин «Vetdesk» та «Andiag» ряду ветеринарних клінік. Шляхом опитування ветеринарних лікарів, власників тварин, продавців зоомагазинів та

ветеринарних аптек було встановлено найбільш поширені способи використання прогестагенних препаратів для самок свійських тварин. Проведено дослідження стосовно ефективності, побічної дії на репродуктивну систему та молочну залозу сук та кішок у разі використання гормональних контрацептивів у різні періоди статевого циклу. Були проведені дослідження визначення рівня прогестерону в крові кішок під час задавання препарату на основі МА (таблетки «Контрик для самок», виробник «Фарматон», Україна; таблетки «Нооестрон», виробник «Примавет – Софія», Болгарія; таблетки «ЕКС 5», виробник «АВЗ», Російська Федерація; таблетки «Стоп-інтим», виробник Арі-Сан, Російська Федерація). Експериментально досліджено ефективність препаратів на основі МА («Проверавет» таблетки, «Ветсинтез», Україна; «Сексінон», краплі, «Якісна допомога O.L.KAR.», Україна) для контрацепції в кішок. За допомогою сонографічного методу діагностовано зміни у статевих органах та молочній залозі сук до та після використання прогестагенів.

Установлено ефективність застосування та тривалість статевого циклу у свинок у разі використання нових зареєстрованих препаратів на основі МА («Сексінон», таблетки, «Якісна допомога O.L.KAR.», Україна; «Сексанет» краплі для орального використання, «Бровафарма», Україна).

Третій етап проведення дослідження стосувався ефективності та побічної дії використання препаратів на основі агоніста ГнРГ препарату «Супрелорин». Було виявлено ефективність і тривалість пригнічення статевої функції в кішок та сук під час його використання. Досліджено динаміку змін рівня прогестерону, вагінальної цитології та сонографічної картини репродуктивної системи сук при введенні препарату «Супрелорин».

На четвертому етапі розроблено та апробовано нові альтернативні способи пригнічення статевої функції сук та кішок. Розроблено медикаментозний спосіб пригнічення статевої функції в кішок із використанням мінімальних терапевтичних доз та кратності задавання прогестагенів, а також комплексний медикаментозний спосіб контрацепції для сук та кішок з одночасним використанням прогестину МА («Медропет», таблетки, «ГІГІ СІА», Латвія) та

гомеопатичних препаратів «Оваріовіт» та «Мастометрин» («Хелвет», Російська Федерація).

Таблиця 2.1

### Загальна схема та етапи досліджень

<p>I етап</p> <p>Вивчення використання гормональних контрацептивних препаратів для самок та самців різних видів свійських тварин (n=50862)</p>	<p>Встановлення асортименту контрацептивних препаратів, зареєстрованих в Україні, що використовуються (назви, діючі речовини, форми випуску, види тварин)</p>
	<p>Кількість тварин, яким застосовували контрацептивні препарати в період досліджень</p>
	<p>Аналіз інших методів пригнічення статевої функції в самок</p>
<p>II етап</p> <p>Вивчення ефективності, найбільш поширених схем використання та побічної дії прогестагенних препаратів для самок свійських тварин (кішок n=180, сук n=142, свинок n=32)</p>	<p>Установлення патології статевої системи та молочної залози кішок і сук після використання гормональних прогестагенних препаратів</p>
	<p>Використання препаратів на основі МА в різні періоди статевого циклу в кішок та сук</p>
	<p>Дослідження рівня прогестерону в крові кішок під час пригнічення статевої функції гормональними препаратами на основі діючої речовини 5мг МА</p>
	<p>Дослідження ефекту контрацепції в кішок препаратами на основі МА</p>
	<p>Сонографічна діагностика змін у статевих органах та молочній залозі сук до та після використання прогестагенів</p>
<p>Визначення ефективності пригнічення статевого циклу у свинок при використанні препаратів на основі МА</p>	
<p>III етап</p> <p>Дослідження ефективності використання ГнРГ</p>	<p>Використання агоніста ГнРГ для супресії репродуктивної функції у кішок та сук</p>
	<p>Визначення тривалості супресії репродуктивної функції та патології статевої системи при використанні ГнРГ імплантів у кішок</p>

## Продовження таблиці 2.1

агоніста для пригнічення статевої функції самок свійських тварин (кішок n=30, сук n=4)	Визначення змін рівня прогестерону, вагінальної цитології та сонографічної картини репродуктивної системи сук при використанні агоніста ГнРГ
IV етап Розробка, дослідження та апробація нових альтернативних способів пригнічення статевої функції в самок свійських тварин та їх вплив на статеву систему (кішок n=349, сук n=79)	Розроблення ефективного способу медикаментозної контрацепції кішок
	Розробка й дослідження ефективності способу комплексної медикаментозної контрацепції для кішок та сук

Групи тварин для дослідження та лікування формували за принципом парних аналогів, ураховуючи дані анамнезу, клінічного огляду, результатів гормональної, цитологічної та сонографічної діагностики.

З метою вивчення різних методів пригнічення статевої функції та їх впливу на статеву систему й молочну залозу в дослідженні брали участь 559 кішок, 225 сук та 32 свинки.

## 2.2. Матеріали і методи досліджень

Асортимент та об'єм продажу препаратів для гормональної контрацепції визначали за даними звітності кількох основних приватних компаній постачальників ветеринарних препаратів у м. Харкові та Харківській області, їх аналізу та обчислення в програмі MS Excel.

Поширеність патології репродуктивної системи та молочної залози самок свійських тварин після використання гормональних контрацептивних препаратів визначали з урахуванням статистичних даних, записів журналу реєстрації тварин та за допомогою комп'ютерних програм «Vetdesk» і «Andiag» на базі даних низки ветеринарних клінік.

Клінічне дослідження стану самок включало в себе загальний огляд, збір анамнезу, пальпацію, вагінальну цитологію, визначення рівня статевих гормонів (прогестерон, естрадіол) у сироватці крові та сонографічну діагностику статевої системи і молочної залози на наявність або відсутність патології.

Матеріал для цитологічних досліджень мазків із піхви сук та кішок відбирали стерильним ватним тампоном, що являє собою довгу дерев'яну паличку з ватою на кінці, перед процедурою відбирання цитології його змочували у 0,9 % фізіологічному розчині. В статеві шляхи самки ватний тампон направляли в краніо-дорзальному напрямку під кутом 40 – 60° відносно горизонтальної площини згідно анатомічної осі піхви. Тампон упродовжували через присінок піхви до верхнього склепіння ділянки слизової оболонки піхви в напрямку до шийки матки. Мазок відбирався шляхом прокручування ватного тампону кілька разів навколо своєї осі праворуч та ліворуч. Відібраний матеріал наносили на предметне скло шляхом прокатування [228].

Фарбування мазків проводили з використанням фарби «Leukodif 200» (Чехія). Методика фарбування полягає в тому, що спочатку препарат фіксують за допомогою фіксуючого розчину у формі спрею «Сytomix», ретельно висушують і поміщають у спеціальний розчин еозину, де препарат забарвлюють методом занурення протягом 12 секунд, надлишки фарби усувають обережним струшуванням над вбираючим вологу папером, потім препарат забарвлюють у другому розчині барвнику азур II протягом 20 секунд, усувають надлишок розчину та переміщують у розчин для промивання (фосфатний буфер) на 8 секунд. Після цього надлишки буферу обережно струшують і цитологічний препарат залишають сохнути.

Мікроскопію мазків із піхви сук та кішок проводили за допомогою мікроскопа Zeiss Primo Star зі збільшенням  $\times 10$ ,  $\times 40$ .

Ультрасонографічні дослідження молочної залози, матки та яєчників проводили за допомогою апаратів *GE Helthcare Logio V2*, *Esaote MyLab25*, *SonoScape S50*, оснащених мультичастотними лінійними датчиками на 9-3 і 13-4 МГц та кольоровим доплером.

Для проведення сонографічної діагностики статевої системи кішок і сук витримували на голодній дієті протягом 8 - 12 годин. Перед проведенням діагностики у тварин було виголено шерсть на вентральній поверхні живота вздовж білої лінії, а саме в ділянці від лобкового зрощення до пупка. Потім тварину фіксували в лежачому положенні на боці та на спині. Матку сканували у двох площинах, установлюючи датчик на вентральну ділянку черевної стінки. При проведенні досліджень датчик сканера орієнтували сагітально, відхиляючи його в два боки, а потім – сегментарно, відхиляючи краніально і каудально. Дослідження починали від лобкового гребня, поступово переміщаючи датчик у краніальному напрямку. Головним орієнтиром для візуалізації матки був сечовий міхур. Коли його було візуалізовано, повільно пересували датчик на шийку сечового міхура, знаходили тіло матки, потім переміщаючи датчик у краніальному напрямку, візуалізували роги матки. Під час дослідження через бічну черевну стінку площу сканування орієнтували фронтально й сегментарно, відхиляючи датчик спочатку вентральну і дорсально, а потім краніально і каудально. Орієнтиром для візуалізації яєчника був каудальний полюс нирки. Спочатку знаходили нирку, потім її каудо-вентральну ділянку. Ультрасонографічними параметрами, що характеризують морфофункціональний стан органів репродуктивної системи, є діаметр тіла матки та рогів, стан порожнин, ехогенність та ехоструктура стінки. Під час сонографії яєчників враховували їхній розмір та наявність або відсутність функціональних структур (фолікули, жовті тіла, кісти) [15, 32, 39, 44].

Дослідження рівня прогестерону в сироватці крові проводили за допомогою багатопараметричного автоматичного імунологічного аналізатора miniVidas (Франція), який має дві незалежні секції, кожна вмещає 6 тестів, що дає можливість провести дослідження 12 проб водночас. Цей аналізатор призначений для кількісного та якісного аналізу антитіл і антигенів у сироватці крові та в інших біологічних середовищах. Визначення антитіл, антигенів та гормонів виконували на основі технології ІФА (ELFA, імуноферментний флуоресцентний аналіз), в основі якого лежить імуноферментна реакція з використанням



флуоресцентного субстрату. Ця технологія характеризується високим рівнем чутливості та специфічності (96-99%).

Для визначення рівня прогестерону у тварини брали кров із вени, в об'ємі 2 – 4 мл у стерильну одноразову пробірку. Пробірку з кров'ю поміщали до центрифуги на 5 хвилин при швидкості 4500 обертів на хвилину, в цей час із холодильника діставали реактиви для визначення рівня прогестерону і залишали при кімнатній температурі на 5 хвилин. Коли проба була центрифугована, відділену сироватку відбирали та поміщали в пробірку еппендорфа. Використовували реактиви для визначення прогестерону в сироватці крові «Biomerieux» (Франція), що складалися з двох частин: кювети, де зібрані всі реагенти для проведення аналізу, яка у свою чергу містила лунку для внесення досліджуваного зразка сироватки крові, промивальний розчин, кон'югат, субстрат, та спеціальної стрип-смужки, що містила необхідну кількість реагентів для проведення аналізу. В спеціальну лунку за допомогою лабораторного автоматичного дозатора-піпетки вносили 200 мкл сироватки крові. Кювета та стрип-смужка поміщались в автоматичний аналізатор miniVidas, на моніторі аналізатора вводились дані тварини (кличка) та запускалась реакція, що тривала 45 хвилин.

Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MS Excel. Цифровий матеріал статистично обробляли методом варіаційної статистики з використанням таблиці Стьюдента.

Експерименти, проведені на тваринах, не суперечать чинному законодавству України (стаття 26 Закону України № 5456–VI від 16.10.2012 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження») та «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) і міжнародним біоетичним нормам (матеріалам IV Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей (Страсбург, 1985).

## РОЗДІЛ 3

### ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 3.1. Моніторинг застосування гормональних контрацептивів для самок свійських тварин

Спектр застосування гормональних контрацептивів для самок свійських тварин дуже широкий, здебільшого це синтетичні сполуки прогестерону, їх використовують для пригнічення статевої поведінки та гальмування естрального циклу.

Основною групою контрацептивних препаратів для свійських тварин, які використовуються в Україні, є гормональні контрацептиви. Ці препарати можна поділити на дві групи: моногормональні (один гормон) та бігормональні (два гормони у фіксованій комбінації). Контрацептивні препарати, розповсюджені на території нашої, продаються в таких лікарських формах: таблетки, краплі для орального застосування, розчини для ін'єкцій, цукрові кубики. Вони застосовуються для регуляції та пригнічення статевої функції як у самок, так і самців.

Залежно від виду та фізіологічних особливостей тварин ці препарати задаються перорально або вводяться підшкірно для більш пролонгованої дії. Найбільш відомі діючі речовини й гормональні препарати на їх основі – це мегестрол ацетат (таблетки «Контрик» виробник «Фарматон», Україна; таблетки «Ноноестрон» – «Примавет – Софія», Болгарія; цукрові кубики «Пілкан-5», «Пілкан-20» – «СЕВА», Франція; краплі й таблетки «Екс-5», «Екс-7,5» – «АВЗ», Російська Федерація; таблетки, краплі «Стоп-інтим» – «Арі-Сан», Російська Федерація; таблетки, краплі «Сексінон» – «Якісна допомога O.L.KAR», Україна; краплі «Сексанет» – «Бровафарма», Україна), медроксипрогестерону ацетат (таблетки «Медропет» – «ГПГ СІА», Латвія, таблетки «Проверавет» – «Ветсинтез», Україна, ін'єкція «Депогестон» – «Biowet-Pulawy», Республіка Польща), пролігестон (ін'єкція «Ковінан» – «Intervet», Нідерланди), комбінація

мегестролу ацетату та етинілестрадіолу (таблетки, краплі «Секс Бар'єр» – «СкіФФ», Російська Федерація) (Рис 3.1).

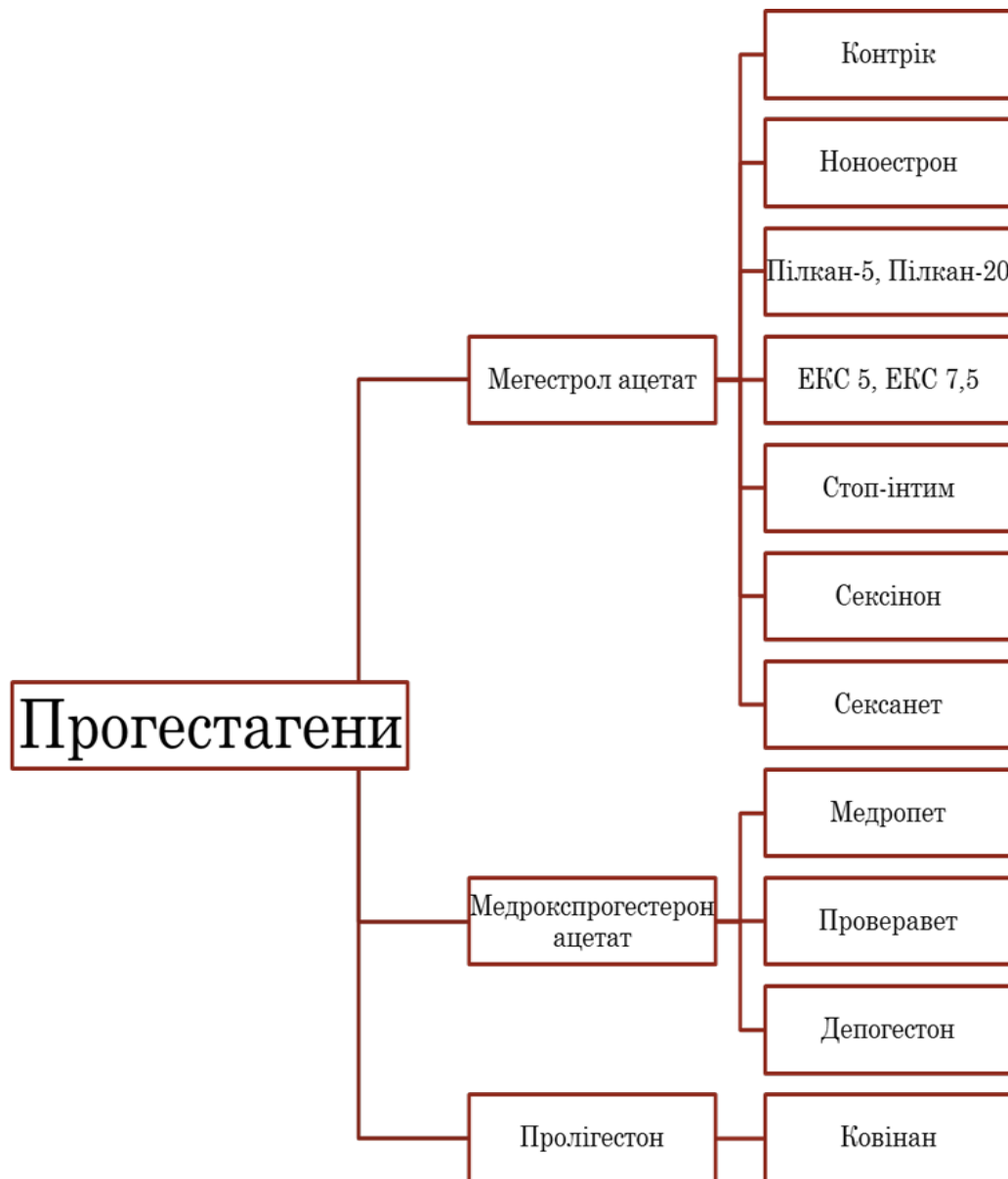


Рис. 3.1. Гормональні контрацептивні препарати, зареєстровані в Україні

Нами були проведено моніторинг щодо застосування гормональних контрацептивних препаратів для свійських тварин у м. Харкові та Харківській області впродовж останніх чотирьох років. Найбільше цих препаратів було застосовано для кішок із метою пригнічення статевої функції.

У таблиці 3.2 представлені дані за кількістю тварин (кішки, собаки, свині), яким призначалися гормональні препарати в Харкові та Харківській області з 2014 по 2017 роки.

Таблиця 3.2.

**Динаміка застосування гормональних контрацептивів для самок свійських тварин у м. Харкові та Харківській обл. у період 2014 – 2017 рр. n=50862**

Назва препарату	2014		2015		2016			2017		
	Кішок (n)	Сук (n)	Кішок (n)	Сук (n)	Кішок (n)	Сук (n)	Свиней (n)	Кішок (n)	Сук (n)	Свиней (n)
Депо-промон ін.	100	100	60	60	100	100	-	120	105	-
Депогестон ін.	0	0	60	60	4	4	-	40	32	-
ЕКС 5 крап.	404	232	352	200	280	160	-	392	180	-
Ковінан ін.	80	32	160	64	320	128	-	350	184	-
Контр Секс таб.	0	0	674	337	548	274	-	635	357	-
Контр Секс крап.	0	0	64	64	64	64	-	82	76	-
Контрик таб.	857	428	920	460	1960	980	-	2378	1050	-
Ноноетрон таб.	788	491	2190	1368	582	364	-	1367	631	-
Пілкан-20 куб.	5	0	5	0	0	0	-	25	13	-
Секс Бар'єр таб.	1920	960	2840	1420	932	467	-	1240	655	-
Секс Бар'єр крап.	536	0	768	0	205	0	-	340	20	-
Сексанет крап.	0	0	0	0	2048	366	200	2500	486	678
Стоп-інтим крап.	0	0	588	0	372	0	-	467	20	-
Стоп-інтим таб.	257	0	257	0	249	0	-	261	0	-
Сексінон таб.	100	40	160	85	250	100	300	341	94	523
Сексінон крап.	50	18	42	0	87	30	500	617	10	745
Медропет таб.	30	10	68	41	150	73	-	201	85	-
Проверавет таб.	0	0	54	23	103	67	-	178	71	-
<b>Разом</b>	<b>5127</b>	<b>2311</b>	<b>9262</b>	<b>4182</b>	<b>8254</b>	<b>3177</b>	<b>1000</b>	<b>11534</b>	<b>4069</b>	<b>1946</b>

Згідно з наведеними даними, кількість тварин, яким застосовують різноманітні види контрацептивних засобів зростає. Впродовж 2015 року був невеликий спад у застосуванні цих препаратів кішкам та собакам, але це пояснюється здебільшого коливанням курсу валют в Україні та перебоєм з постачанням препаратів з інших країн.

Найбільш популярними контрацептивними препаратами за останні чотири роки в Харківському регіоні для кішок були «Секс Бар'єр», «Ноноестрон», «Контрик». Для сук найбільш популярними були «Контрик» та «Секс Бар'єр».

Препарати для свиней у невеликій кількості з'явилися на ринку України в 2016 році й представлені такими комерційними назвами, як «Сексінон» та «Сексанет», упродовж 2017 року кількість застосованих препаратів зросла втричі, порівняно з минулим роком.

За отриманими даними динаміки застосування гормональних препаратів для самок свійських тварин упродовж чотирьох років (2014 – 2017 рр.) в Харкові та Харківській області з'ясовано, що найбільш поширеними у використанні для пригнічення статевої функції та контрацепції самок свійських тварин були препарати з діючою речовиною МА у формі пероральних таблеток і крапель, вони були застосовані 35142 самкам свійських тварин, із них 23218 кішок, 8978 сук та 2946 свиней за два роки (2016 – 2017 рр.). Прогестин МПА у формі таблеток та депо-ін'єкцій задано за чотири роки 2099 самкам свійських тварин, із них 1268 кішкам та 831 сукам. Препаратів на основі пролігестону у формі депо-ін'єкцій було застосовано 1318 самкам свійських тварин, із них 910 кішкам та 408 сукам(рис. 3.3).

Препарати з комбінацією діючих речовин МА + етинілестадіол (Ее) у формі пероральних таблеток та крапель були призначені 11963 самкам свійських тварин, із них 8441 кішкам та 3522 сукам.

Найменше застосовували препарати на основі пролігестону, адже із цією діючою речовиною є лише один зареєстрований препарат «Ковінан», і це пояснюється низкою чинників, а саме: він застосовується у формі ін'єкцій, об'єм препарату передбачає застосування великій кількості тварин, виробляється за

кордоном, тому ціна пов'язана з курсом валют і можливі перебої з імпортом до нашої країни.

Динаміку використання контрацептивних препаратів із різною діючою речовиною продемонстровано за роками та видами тварин на рис. 3.2. Вона свідчить про постійне збільшення кількості самок свійських тварин, яким задають гормональні контрацептивні засоби з різноманітними діючими речовинами.

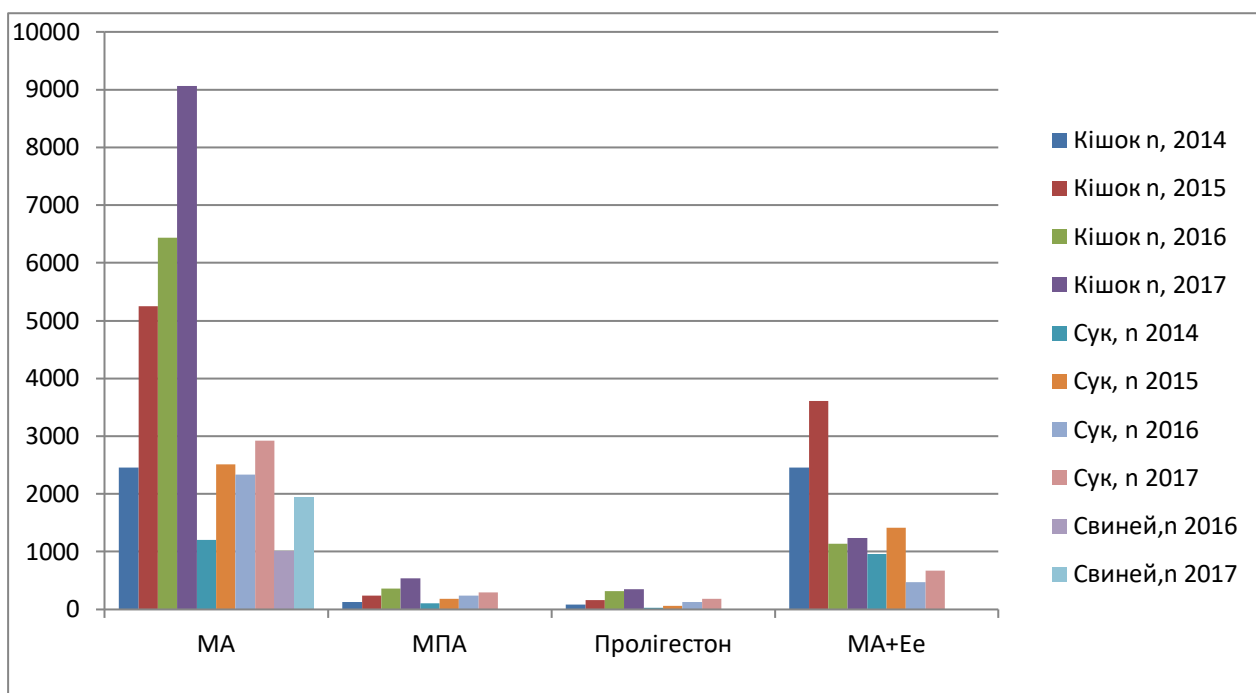


Рис. 3.2. Динаміка використання гормональних контрацептивів за діючою речовиною для самок свійських тварин (2014 – 2017рр.)

Проведений аналіз стосовно лікарської форми гормональних препаратів, які найчастіше використовують для пригнічення статевої функції у свійських тварин, показав: 67% гормональних контрацептивів випускають у формі таблеток для орального застосування, 28% препаратів – це розчин для перорального використання у формі крапель, 5% - ін'єкційні форми та 0,1% у лікарській формі цукрових кубиків (рис. 3.3.).

Згідно з отриманими даними можна зробити висновок, що контрацептивні препарати у формі таблеток є більш популярними у використанні з таких причин, по-перше, ця лікарська форма найбільш розповсюджена на ринку ветеринарних препаратів; по-друге, є більш дешевою.

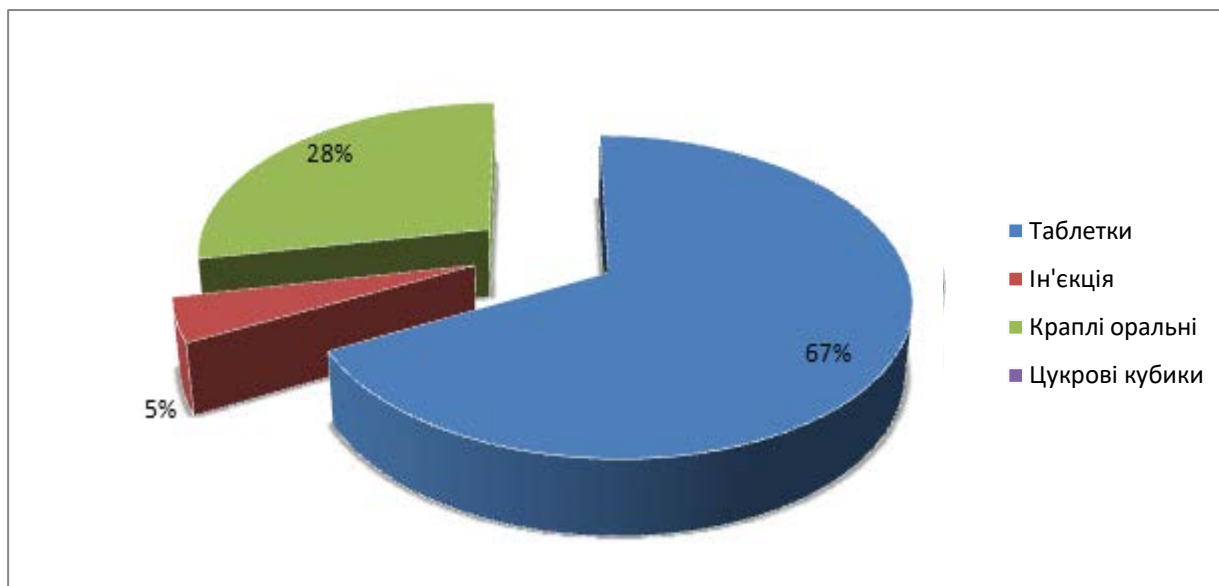


Рис. 3.3. Моніторинг використання гормональних препаратів у різних лікарських формах для свійських тварин (2014 – 2017 рр.)

На другому місці 26% препаратів у формі крапель, оскільки ця форма зручна у використанні для тварин, її можна задати безпосередньо тварині або змішати з кормом чи водою. Лікарська форма ін'єкцій застосовувалась у 5%, адже передбачає введення препарату підшкірно, що не завжди може зробити власник тварини самостійно й потребує залучення фахівців. У формі цукрових кубиків препарат використовували у 0,1% випадків, основною причиною цього можна назвати високу вартість цієї лікарської форми порівняно з краплями й таблетованою формами.

На рис. 3.4. подано порівняння частоти використання гормональних контрацептивних препаратів для самок і самців, помітно, що 50,5% препаратів використовували для пригнічення статевої функції та контрацепції для кішок і лише 19,1% для котів. Для сук було застосовано 20,3% використання препаратів, а для псів 5%.

За два роки (2016 – 2017 роки) після реєстрації та появи на ринку ветеринарних препаратів України гормональних медикаментів для свиней, ними було оброблено 4,4% свиней і 0,8% кнурів.

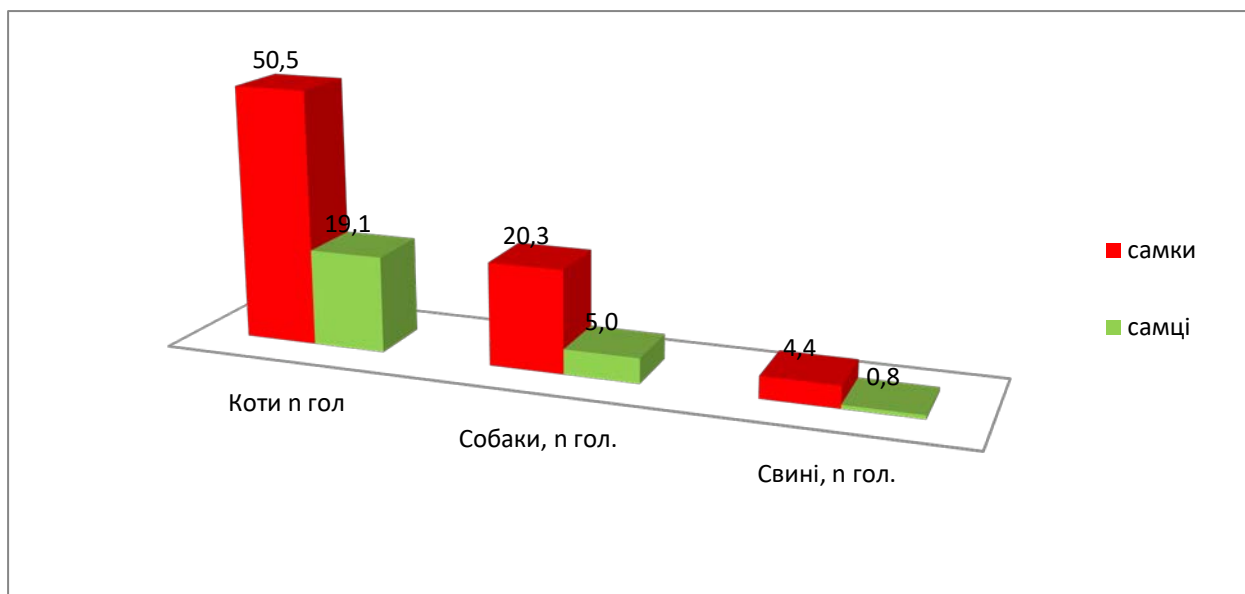


Рис. 3.4. Порівняння частоти використання гормональних контрацептивних препаратів для самок та самців свійських тварин (2014 -2017 рр.)

Відповідно до отриманих даних можна зробити висновок, що кількість тварин, яким застосовують гормональні контрацептивні препарати зростає з кожним роком, а значить, усе менше господарів свійських тварин удаються до радикального оперативного втручання для остаточного припинення фертильності тварин. Необхідно дослідити вплив прогестагенних препаратів на статеву систему самок свійських тварин за різним дозуванням та застосуванням у певні фази статевого циклу, зміни рівня статевих гормонів при використанні гормональних препаратів, контрацептивний ефект, тривалість супресії статевого циклу.

Пригнічення статевої функції та контрацепція самок свійських тварин є актуальним питанням і потребує детального дослідження та нових методів і способів його розв'язання.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в такій праці [220]:  
**Vasetska A. I.** The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. Volume 3, Issue 1, 2017. P. 21 – 25.



## **3.2. Пригнічення статевої функції та контрацепція кішок**

### **3.2.1. Вплив прогестагенних препаратів на статеву систему кішок**

Згідно з проведеним моніторингом використання гормональних контрацептивних засобів для самок свійських тварин, найчастіше застосовують препарати на основі МА, а більшість з оброблюваних цими препаратами тварин – кішки. Було досліджено вплив прогестагенних препаратів з діючою речовиною МА в кількості 5 мг у лікарській формі таблеток: «Контрик», виробник «Фарматон», Україна; «Ноноестрон», виробник «Прімавет – Софія», Болгарія; «Стоп-інтим», виробник «Арі-Сан», Російська Федерація. Всі препарати, які були використані в досліджах, зареєстровані в нашій країні й згідно з інструкціями виробників можуть застосовуватися кішкам. Дуже часто в інструкціях не вказані побічні ефекти від використання та не чітко сформовані рекомендації щодо застосування цих препаратів. Отже, нами було проведено дослідження ефективності пригнічення статевої функції в кішок, впливу прогестагенних препаратів на статеву систему та найбільш поширених схем застосування гормональних контрацептивних препаратів (стадія статевого циклу, дозування, кратність).

Об'єктом досліджень були кішки різних порід та безпорідні, власники яких зверталися в клініки м. Харкова для пригнічення статевої функції у тварин фармакологічним методом.

Під час проведення досліджень нами було оглянуто 123 кішки, з яких відібрано 28 тварин для досліджень і сформовано 3 дослідні групи та одну контрольну, в кожній по 7 клінічно здорових кішок, віком від 1,5 до 5 років.

Усім тваринам груп призначалися оральні гормональні контрацептивні препарати з діючою речовиною МА 5 мг. Групи були сформовані за принципом найбільш поширеного застосування оральних гормональних контрацептивів для пригнічення статевої функції в кішок. Препарати призначалися піддослідним тваринам упродовж двох років, а контрольній групі один рік. Тваринам препарат задавався за таким принципом: перша контрольна група – приблизно за 7 – 15 днів до очікуваного еструсу, згідно з настановою щодо використання препаратів.

Препарат задавався один рік, на другий рік робилася перерва. Загальна кількість задавання препарату за перший рік 2 таблетки, сумарна кількість МА – 10 мг. Тваринам другої групи контрацептивів задавали по 2 таблетки на 1 – 2 доби проєструсу. Кратність задавання 2 рази на рік, у сумі 8 таблеток за два роки. Кількість активно діючої речовини 40 мг. Третій групі кішок контрацептивів задавали на 5 – 6 добу з початку тички (єструс) по 1 таблетці 7 днів поспіль, 2 рази на рік, сумарна кількість заданих таблеток за два роки становила 28 штук, загальна доза МА – 140 мг. Четвертій групі кішок контрацептивів задавали на 1 – 7 добу циклу (проєструс, єструс), у зв'язку з гіперактивною поведінкою, по 2 таблетки 7 днів поспіль до зникнення проявів тички, два рази на рік. Протягом двох років тваринам було задано 56 таблеток, загальна кількість активно діючої речовини – 280 мг.

Після клінічного обстеження тварин, протягом першого і другого років використання контрацептивів, було встановлено таку патологія статевої системи кішок, як ГЕ, ендометрит, метрит, піометра, гідрометра, полікістоз яєчників, а також змішана патологія, коли водночас в однієї тварини було два порушення в статевій системі. Відповідно до отриманих даних, найбільш часто діагностували в кішок піометру та ГЕ.

У тварин першої (контрольної) групи було зафіксовано 28,5% патології матки, а саме ГЕ. Тваринам на другий рік не задавалися гормональні препарати.

У другій дослідній групі тварин, після першого року використання гормональних контрацептивних препаратів, патологічних змін у статевих органах не спостерігали, проте на другому році обстеження виявлено 28,5% патології статевої системи (ГЕ та піометра). У випадку з піометрою у тварин було проведено оперативне втручання.

У третій дослідній групі тварин після першого року обстеження було виявлено 42,8% патології статевої системи, а на другому році в 71,4% тварин діагностовано порушення у вигляді піометри, ГЕ, полікістозу яєчників, ендометриту та змішаної патології (полікістозу яєчників та піометри) (табл. 3.2.).

Таблиця 3.3.

**Частота виникнення патології статеві системи кішок після використання  
гормональних контрацептивних препаратів**

№ групи	№ з/п	Доза МА	Кратність задання препарату (таб.)	Доба статевого циклу	Результат дослідження статеві системи на наявність патології	
					1 сезон	2 сезон
1 (Контроль)	1	10 мг	2	7-15 діб до початку еструсу	не виявлено	-
	2				не виявлено	-
	3				г.е. <sup>1</sup>	-
	4				не виявлено	-
	5				не виявлено	-
	6				не виявлено	-
	7				г.е.	-
2	1	40 мг	8	1 -2 доба проеструсу	не виявлено	не виявлено
	2				не виявлено	піометра
	3				не виявлено	не виявлено
	4				не виявлено	г.е.
	5				не виявлено	не виявлено
	6				не виявлено	не виявлено
	7				не виявлено	не виявлено
3	1	140 мг	28	5-6 доба з початку тїчки (еструс)	г.е.	піометра
	2				не виявлено	п.я. <sup>2</sup>
	3				не виявлено	г.е.
	4				не виявлено	не виявлено
	5				не виявлено	не виявлено
	6				п.я.	п., п.я <sup>3</sup>
	7				ендометрит	ендометрит
4	1	280 мг	56	1- 7 доба циклу (проеструс, еструс)	не виявлено	не виявлено
	2				г.е.	гідрометра
	3				п.я.	п.я.
	4				ендометрит	ендометрит
	5				метрит	метрит
	6				не виявлено	не виявлено
	7				г.е.	піометра

Примітка: г.е.<sup>1</sup>– гіперплазія едометрію, п.я.<sup>2</sup>. – полікістоз яєчників, п., п.я<sup>3</sup> - піометра, полікістоз яєчників, \*с.ш. – слизовий шар.

У четвертій дослідній групі на першому році обстежень було діагностовано в 71,4% тварин порушення в статевій системі, на другому році у двох самок цієї групи ГЕ перейшла в піометру й гідрометру.

Отримано дані стосовно загальної кількості всіх оглянутих під час досліду кішок різних порід та вікових груп (n=123), які були умовно поділені на чотири групи, згідно з добою статевого циклу, коли тваринам задавалися контрацептивні препарати (табл. 3.3.).

Таблиця 3.4.

**Частота виникнення патології статевої системи кішок при використанні препаратів на основі МА в різні стадії статевого циклу**

Доба статевого циклу	Доза та кратність задавання МА	Кішки		
		Всього	Захворіло	%
7-15 діб до початку еструсу	10 мг 2 рази на місяць	58	5	8,6
1 -2 доба проеструсу	10 мг 8 діб поспіль	47	12	25,5
5-6 доба з початку тічки (еструс)	10 мг 14 діб поспіль	63	42	66,6
1 - 7 доба циклу (проеструс, еструс)	10 мг 28 діб поспіль	75	71	94,6

Примітка:  $p \leq 0,05$ ; порівняно з першою дослідною групою

Аналізуючи отримані результати щодо частоти виникнення патології статевої системи в кішок залежно від періоду застосування гормональних контрацептивних препаратів протягом статевого циклу, у 8,6% кішок діагностували ГЕ при задаванні контрацептивних препаратів за 7-15 діб до початку еструсу. Під час використання гормональних контрацептивних препаратів на 1-2 добу проеструсу діагностували патологію статевої системи у 12 тварин, що становило 25,5%. Найбільший відсоток захворювань статевої системи був виявлений під час застосування прогестагенних препаратів на 5-6 добу з початку тічки (еструс) у 66,6% та на 1-7 добу циклу (проеструс, еструс) відповідно в 94,6% тварин.

Отримані дані свідчать про те, що використання прогестагенних препаратів для пригнічення тічки та з перервою у використанні один рік або один статевий цикл не викликало ускладнень та патологій в статевій системі кішок. Застосування цих препаратів за 7 – 15 діб до очікуваного еструсу мало дуже низький відсоток патологій статевої системи, що піддавалося консервативному лікуванню. Проте переривання вже розпочатого еструсу, перевищення рекомендованої дози та безперервне їх використання призводить до незворотних змін у статевій системі тварин.

Необхідно відзначити, що, незважаючи на велику кількість комерційних назв та асортименту гормональних контрацептивних засобів для кішок із діючою речовиною МА, немає безпечного та ефективного для здоров'я тварини методу пригнічення статевої функції.

Після проведених досліджень стосовно ефективності, безпечності й принципів використання гормональних контрацептивних препаратів перед нами постала мета дослідити механізм пригнічення статевої функції в кішок та причину виникнення патологій статевої системи.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в наступній праці [6]:  
**Васецька А. І.** Негативний вплив прогестагенних препаратів на статеву систему кішок. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2016. Том 18, №1,(65). Ч.1. С. 8-13.

### **3.2.2. Рівень прогестерону в крові кішок під час пригнічення статевої функції гормональними препаратами**

Багатьма дослідженнями науковців доведено механізм негативного зворотного зв'язку між органами-мішенями репродуктивної системи та впливу екзогенних гормонів організму. Період тічки в кішок поділяють на проеструс та еструс. Клінічні ознаки тічки при цьому спостерігалися в різних тварин протягом від 3 до 10 діб. На відміну від собак, у кішок перехід від проеструсу до еструсу не виражений, оскільки, за винятком поведінки, обидві фази не характеризуються

помітними проявами. В процесі анеструсу, метеструсу, проеструсу та еструсу рівень прогестерону підтримується на базальному рівні майже до овуляції. Після овуляції, незалежно від того наступила вагітність чи ні, рівень прогестерону підвищується до 30 - 70 нг/мл. Проте не до кінця було досліджено динаміку змін у гормональному фоні самок свійських тварин під впливом екзогенних гормонів.

Дослідження проводили на породних та безпородних кішках, з яких були сформовані дві групи кішок-аналогів віком від 1,5 до 7 років по шість тварин у кожній. Перша група тварин була контрольною, і в цих тварин статевий цикл проходив природно. Другій групі кішок задавали гормональні контрацептиви на основі діючої речовини МА в дозі 5 мг в 0 день (початок проеструсу) та на 10 добу статевого циклу. Кішки, як першої, так і другої дослідної групи, в контакт з котами не допускалися. У кішок обох груп брали кров для визначення в сироватці крові прогестерону імуноферментним методом, п'ять разів з інтервалом 3 доби, починаючи з проеструсу (0 дня статевого циклу).

Аналіз результатів проведених досліджень показав, що в контрольній групі тварин рівень прогестерону становив на початок проеструсу (0 день) у середньому  $1,83 \pm 0,72$  нг/мл. На третю добу досліджень, приблизно на початок еструсу, рівень прогестерону в кішок знаходився в межах від 2 нг/мл до 6 нг/мл і в середньому становив  $3,73 \pm 1,09$  нг/мл. На шосту добу (приблизно кінець еструсу) рівень прогестерону у тварин знаходився в межах від 4 нг/мл до 11 нг/мл і в середньому становив  $9,13 \pm 1,88$  нг/мл. На дев'яту добу дослідження рівень прогестерону підвищувався і в середньому по групі становив  $15,83 \pm 2,46$  нг/мл. При останньому дослідженні рівень прогестерону практично не змінився, але був трохи вищий за попередній, у середньому по групі становив  $17,63 \pm 2,13$  нг/мл.

У дослідній групі на початок еструсу (0 день) так само, як і в контрольній групі, рівень прогестерону у тварин був у межах від 1 нг/мл до 4 нг/мл, у середньому по групі  $2,6 \pm 1,17$  нг/мл, що на 1,42 разу більше, ніж у контролі ( $p \leq 0,05$ ). Цього дня всім тваринам перорально задавали гормональні контрацептивні препарати, які містили 5 мг діючої речовини МА (табл. 3.5.).

Таблиця 3.5.

## Рівень прогестерону в сироватці крові кішок

Група тварин (n)	№ з/п	Рівень прогестерону нг/мл						
		Доби статевого циклу						
		0	3	6	9	10	12	
Контрольна (n=6)	1	-	2,2	2,8	6,1	12,1	-	14,2
	2	-	1,7	2,6	8,0	17,1	-	19,4
	3	-	1,9	3,2	10,8	16,9	-	17,1
	4	-	3,0	5,4	11,0	19,2	-	18,7
	5	-	1,2	4,6	10,1	14,4	-	16,5
	6	-	1,0	3,8	8,8	15,3	-	19,9
В середньому по групі			1,83±0,72	3,73±1,09	9,13±1,88	15,83±2,46	-	17,63±2,13
Дослідна (n=6)	1	МА	2,9	8,3	11,4	10,2	МА	18,3
	2	МА	3,8	10,6	14,1	11,8	МА	16,6
	3	МА	1,1	6,8	9,8	8,7	МА	17,1
	4	МА	1,6	7,1	11,0	10,8	МА	19,2
	5	МА	4,0	11,8	16,4	11,7	МА	21,6
	6	МА	2,2	10,3	17,9	15,2	МА	20,3
В середньому по групі			2,6±1,17*	9,15±2,04*	13,43±3,2*	11,4±2,18*	-	18,85±1,91*

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

На третю добу після давання контрацептивів рівень прогестерону в кішок становив від 7 нг/мл до 12 нг/мл, середній показник по групі  $9,15 \pm 2,04$  нг/мл, на 2,45 разу більше порівняно з контролем ( $p \leq 0,01$ ). На шосту добу рівень прогестерону підвищувався і становив від 9 нг/мл до 18 нг/мл, середній показник по групі  $13,43 \pm 3,2$  нг/мл, тобто на 1,47 разу більше порівняно з контрольною групою ( $p \leq 0,05$ ). Протягом наступних трьох діб, дев'ята доба досліджень, рівень прогестерону дещо знижувався і становив від 8 нг/мл до 15 нг/мл, у середньому по групі  $11,4 \pm 2,18$  нг/мл, що на 1,39 разу менше порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ). Повторне призначення кішкам на 10 добу гормональних контрацептивних

препаратів підвищило рівень прогестерону в крові, і на п'яте дослідження його рівень становив від 14 нг/мл до 20 нг/мл, у середньому  $18,85 \pm 1,91$  нг/мл, що на 1,06 разу більше порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ).

За результатами наших досліджень рівень прогестерону підвищувався в контрольній групі кішок із кінця проєструсу, на початку еструсу його максимальний показник у тварин становив від 14 нг/мл до 20 нг/мл на 12 добу статевого циклу.

В дослідній групі тварин після використання оральних контрацептивів на основі діючої речовини 5мг МА рівень прогестерону підвищувався до 6 доби, а потім починав знижуватись. При повторному, на 10 добу статевого циклу, використанні контрацептивних препаратів рівень прогестерону знову починав підвищуватись у тварин у межах від 16 нг/мл до 22 нг/мл. Зрозуміло, що в контрольній групі тварин рівень прогестерону підвищувався після овуляції, і був пов'язаний із ростом жовтих тіл у яєчниках кішок, а в дослідній групі овуляції фолікулів не відбувалось, і жовті тіла в яєчниках не утворювались, а високий рівень прогестерону в крові був при використанні оральних контрацептивів за рахунок екзогенного синтетичного аналогу прогестерону на основі діючої речовини 5 мг МА.

У дослідній групі тварин рівень прогестерону в крові значно перевищував його показники у тварин контрольної групи. При задаванні прогестагену МА рівень прогестерону стрімко підвищувався, на 9 добу спостерігалась тенденція до зниження, але повторне задавання МА на 10 добу знову спричиняло підвищення. В подальшому такі стрімкі коливання рівню прогестерону можуть призвести до патології в організмі тварин, особливо статевої системи та молочної залози в кішок.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в такій праці [7]:

**Васецька А. І.** Рівень прогестерону у крові кішок під час пригнічення статевої функції гормональними контрацептивами. *Вісник Сумського національного аграрного університету*. 2016. Випуск 11 (39). С.185 – 188.



### 3.2.3. Контрацепція в кішок препаратами на основі мегестролу ацетату

Усі зареєстровані в Україні гормональні контрацептивні препарати для самок свійських тварин у показаннях до застосування мають дві основні цілі: пригнічення статевої функції (переривання ознак еструсу) і контрацепція, тобто переривання вагітності після небажаної злучки із самцем. У науковій літературі описані лише чотири способи переривання вагітності в кішок: хірургічне втручання, використання естрогенів відразу після небажаної в'язки, застосування простагландинів у першій половині вагітності та глюкокортикоїдних препаратів на пізніх термінах вагітності. Проте в настановах із застосування прогестагенних препаратів, зокрема на основі МА, виробники описують, що в разі задавання тварині цього препарату не пізніше ніж за 24 години після небажаної в'язки із самцем буде досягнутий контрацептивний ефект, тобто попередження небажаної вагітності. Тому нами було проведено дослідження стосовно ефективності цих препаратів для досягнення контрацептивного ефекту.

Для досліджень взято три препарати в різних дозах та лікарських формах на основі МА від різних виробників. Сформовано контрольну і три дослідні групи кішок віком 2 – 5 років по 7 та 8 самок у кожній. У всіх тварин виявляли клінічні прояви тічки та допускали парування із самцем. Через 6 годин після парування із самцем тваринам задавалися препарати на основі МА згідно з інструкцією виробників. Контрольній групі тварин препарат не задавався. Першій дослідній групі кішок ( $n=7$ ) було задано 5 мг МА у формі крапель, у другій дослідній групі тварин ( $n=8$ ) використовували 10 мг МА у формі таблеток, а третій дослідній групі самок ( $n=8$ ) задавали 15 мг МА у формі таблеток. Препарати застосовувалися тваринам усіх трьох груп одноразово.

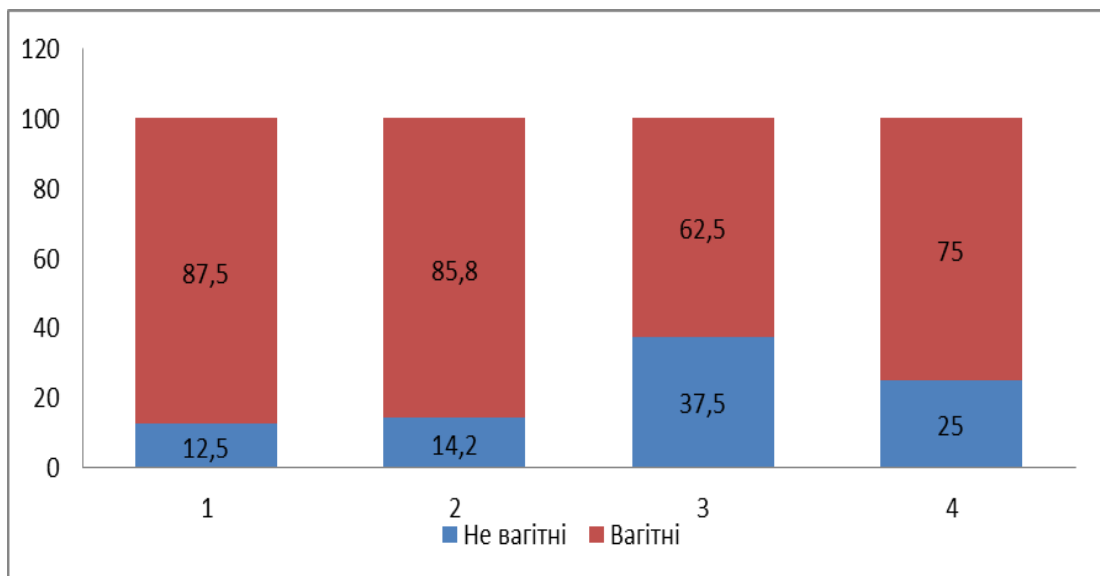
Діагностику вагітності проводили сонографічним методом на 21 добу після парування із самцем (рис. 3.5.).

У результаті сонографічного обстеження кішок контрольної групи і дослідних груп було діагностовано вагітність у контрольній групі в семи самок із восьми, що становить 87,5% випадків. У першій групі вагітність діагностувалась у п'яти тварин із семи, що становило 85,2% ( $p \leq 0,05$ ).



Рис. 3.5. Сонографічна картина діагностики вагітності в кішки на 21 добу, *Esaote MyLab25* 1, 2, 3 – плодіві міхури

В другій групі вагітність діагностували в п'яти кішок із восьми дослідних, що становить 62,5% ( $p \leq 0,05$ ), а в третій – вагітність діагностувалась у шести самок із восьми і становила 75% випадків ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.6.).



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

Рис. 3.6. Частка вагітних кішок, виявлених сонографічним методом (%)

Після проведення досліджень встановлено, що, незважаючи на задавання контрацептивних препаратів згідно з інструкцією виробника, більшість тварин

завагітніли. У кішок другої дослідної групи було діагностовано вагітність в 62,5% ( $p < 0,05$ ). Переривання вагітності не спостерігалось при різному дозуванні МА (5 мг, 10 мг, 15 мг) та застосуванні через 6 годин після парування із самцем.

Відповідно до проведених досліджень було встановлено, що ця фармакологічна група препаратів не має контрацептивного ефекту й не попереджує небажану вагітність при задаванні через 6 годин після контакту із самцем. Переважна більшість кішок завагітніли після задавання препаратів на основі діючої речовини МА в різних дозах від 5 мг до 15 мг.

На основі отриманих результатів можна зробити висновок про те, що застосовані нами зареєстровані гормональні препарати не вирішують питання попередження небажаної вагітності, навіть за суворого дотримання показань до застосування.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в праці:[6]:

**Vasetska A. I.** Contraception of cats with the preparations based on megestrol acetate. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини* : зб. наук. праць Харківської державної зооветеринарної академії. 2017. Вип. 32. Ч. 2. С. 47–50.

### **3.2.4 Використання агоніста гонадотропін-релізинг-гормону для супресії репродуктивної функції в кішок**

Деслорелін («Супрелорин» Virbac) підшкірний імплант – це агоніст гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ), зареєстрований для довготривалої супресії фертильності у тварин.

Велика мінливість тривалості супресії гонадальної активності в кішок ускладнює визначення оптимального терміну реімплантації підшкірного імпланта. Окрім того, на початковому етапі після імплантації фармакологічна дія деслореліну зводиться до стимуляції еструсу в кішки, що може тривати тиждень і призвести до запліднення після парування. Оскільки препарат є досить новим, відсутня чітка інформація стосовно дослідження ефективності та тривалості дії цього медикаменту під час використання в кішок.

Тому було поставлено завдання щодо визначення ефективності й тривалості застосування агоніста ГнРГ для супресії репродуктивної функції в кішок після вживлення імпланта «Супрелорин» 4,7 мг різним віковим групам кішок (препубертатні та пубертатні).

Досліди проводили на породистих та безпорідних кішках протягом 2,5 років. Власники тварин зверталися у ветеринарні клініки м. Харкова з проханням попередити небажані прояви естральної поведінки у тварин шляхом вживлення імпланта «Супрелорин» 4,7 мг. Для досліджень було сформовано три групи кішок по 10 тварин у кожній, віком від 3 місяців до 3 років. Перша група тварин була контрольною, статевий цикл у них проходив природно, лікарських препаратів їм не задавали, контакту із самцем не було.

Тваринам другої групи, віком 3 – 6 місяців, у яких ще не було першої тічки (препубертатні), було поставлено підшкірний імплант «Супрелорин» 4,7 мг. У третій групі були кішки від 7 місяців до 3 років, у яких спостерігався один і більше статевих циклів (пубертатні). Тваринам був вживлений імплант одразу після закінчення останньої тічки.

Після закінчення досліджень була проведена оваріогістеректомія восьми тварин із другої та третьої дослідної групи.

У кішок контрольної групи статевий цикл спостерігався в середньому шість разів упродовж одного року, по тричі у весняний та осінній період, що є нормою для цього виду тварин. За 30 місяців (2,5 років) спостереження кішки контрольної групи проявляли стадію збудження статевого циклу в середньому 15 разів. Тривалість статевого циклу в середньому становила  $22 \pm 2$  доби (табл. 3.5).

У тварин другої групи (препубертатні) стадія збудження статевого циклу проявлялася через 480 – 1567 діб після вживлення імпланта і в середньому тривалість статевого циклу становила  $920 \pm 107$  діб (більше 30 місяців) ( $p \leq 0,001$ ). У кішок цієї групи після проведення оваріогістеректомії були виявлені зміни в статевій системі: нерівномірність структури ендометрію (18,2%), зменшення розмірів яєчників (6,4%), кіста яєчників (2,4%).

Таблиця 3.5

## Тривалість статевого циклу в кішок

Група 1 Контрольна	№	Тривалість статевого циклу (діб)	Група 2 Препубертатні	№	Тривалість статевого циклу (діб)	Група 3 Пубертатні	№	Тривалість статевого циклу (діб)
	1	14		1	928		1	265
2	24	2	870	2	288			
3	18	3	856	3	365			
4	30	4	923	4	245			
5	27	5	1045	5	300			
6	15	6	1267	6	320			
7	19	7	825	7	456			
8	25	8	748	8	432			
9	22	9	860	9	590			
10	29	10	880	10	530			
M±m	22±2		M±m	920±107***		M±m	379±68***	

Примітка: \*\*\* $p \leq 0,001$  порівняно з контролем та між дослідними групами

У кішок третьої групи (пубертатні) стадія збудження статевого циклу проявлялася через 120 – 730 діб після вживляння імпланта і в середньому тривалість статевого циклу становила  $379 \pm 68$  діб (приблизно 13 місяців) ( $p \leq 0,001$ ). У кішок цієї групи після проведення овариогістеректомії спостерігалися порушення в статевій системі, такі як гіперплазія ендометрію (19,3%), нерівномірність структури та пористість ендометрію (9,4%), кіста яєчників (4,2%).

Згідно з отриманими нами даними підшкірний імплант «Супрелорин» є досить ефективним і довготривалим методом пригнічення статевої функції в кішок.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в такій праці:[7]

**Vasetska A.I.** The use of GnRH agonist for suppression of cats reproductive function. *Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С. З. Гжицького*. 2017. Том 19, № 73. С. 25 – 27.

### 3.2.5. Спосіб медикаментозної контрацепції кішок

Як уже зазначалося, було проведено дослідження стосовно різних методів пригнічення статеві функції та контрацепції кішок, здійснено аналіз щодо результатів застосування гормональних препаратів під різними комерційними назвами та різними діючими речовинами. Відповідно до результатів наших досліджень, усі вони є небезпечними для здоров'я кішок і призводять до незворотних змін у статевій системі тварин, що потребує оперативного втручання.

Відсоток патології репродуктивної системи кішок під час використання гормональних контрацептивів є досить високим, якщо застосовувати препарати згідно з інструкцією виробника, тому нами були проведені дослідження в пошуку дієвого, оптимального та найбільш безпечного способу контрацепції кішок за допомогою наявних, зареєстрованих медикаментозних препаратів.

Для дослідів було відібрано 234 клінічно здорових кішки віком від 1,5 до 6 років. Вони були розділені на дві групи – контрольну і дослідну.

Самкам контрольної групи (n=114) задавали контрацептивний препарат на основі МПА – «Медропет» за схемою: 1 таблетка (5 мг) один раз на тиждень не більше 20 місяців поспіль у період між тчками, згідно з інструкцією виробника.

Тваринам дослідної групи (n=120) задавали контрацептивний препарат на основі МПА за схемою: 1 таблетка один раз на місяць протягом 20 місяців, у період, коли не було проявлено у тварин ознак тчки.

Клінічний огляд та УЗ дослідження піддослідних тварин контрольної та дослідної груп проводили один раз на місяць протягом 20 місяців.

У кінці дослідження були отримані результати ефективності різних схем уведення препарату.

В контрольній групі тварин при використанні препарату «Медропет» за схемою виробника було виявлено 60,5% кішок із різноманітними розладами статеві системи, що в 3,45 разу більше порівняно з дослідною групою ( $p \leq 0,05$ ) та 39,5% тварин, які були клінічно здорові, що вдвічі менше порівняно з дослідом ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3.7).

У дослідній групі тварин, яким задавали препарат на основі МПА за розробленою нами схемою, розлади статевої системи спостерігались у 17,5% самок, а 82,5% тварин були клінічно здорові ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 3.7

**Результати ефективності схем застосування препарату «Медропет» у кішок**

Групи тварини	Клінічно здорові		Порушення функції статевої системи	
	кількість тварин	%	кількість тварин	%
Контроль (n=114)	45	39,5	69	60,5
Дослід (n=120)	99	82,5	21	17,5
Різниця	+54	+43	-48	-43

Примітка:  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

У результаті досліджень протягом 20 місяців виявлено, що при використанні контрацептивного препарату на основі медроксипрогестрону ацетату в схемі одна таблетка (5 мг) один раз на місяць у період, коли не було проявлено у тварин ознак тічки, у дослідній групі самок розладів у статевій системі серед кішок було менше на 43% порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ).

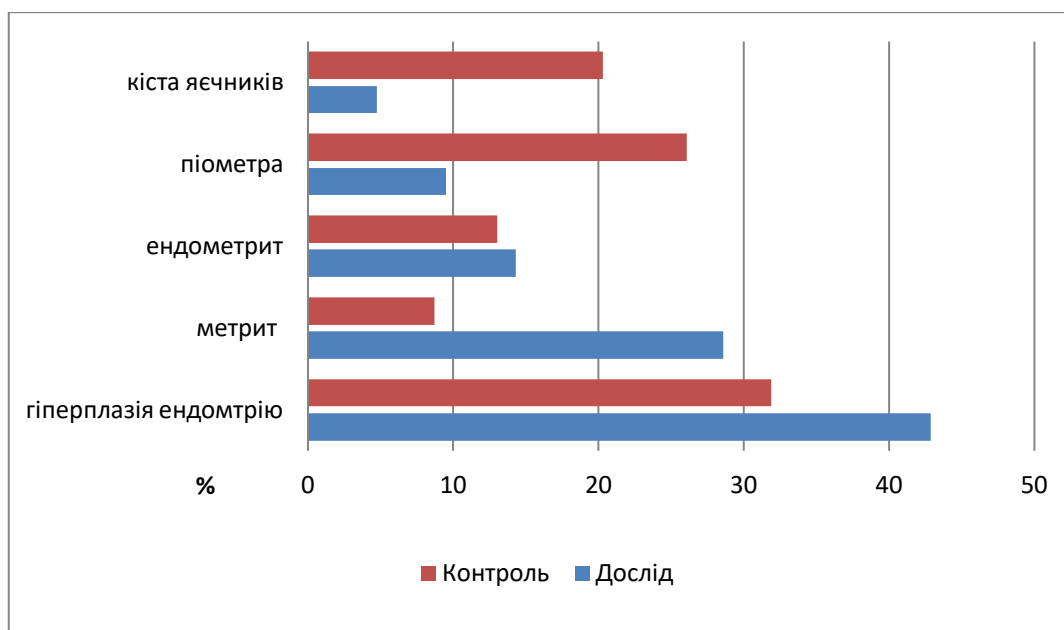
У кішок контрольної та дослідної групи було діагностовано такі розлади статевої системи: гіперплазію ендометрію, метрит, ендометрит, піометру, кісту яєчників (табл. 3.8.).

Таблиця 3.8

**Види розладів статевої системи в кішок**

Назва патології	Група контроль (n=69)		Група дослід (n=21)	
	Кількість тварин (n)	%	Кількість тварин (n)	%
Гіперплазія ендометрію	22	31,9	9	42,8
Метрит	6	8,7	6	28,6
Ендометрит	9	13,0	3	14,3
Піометра	18	26,1	2	9,5
Кіста яєчників	14	20,3	1	4,8

Примітка:  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем



Примітка:  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

Рис. 3.7. Види та частота виникнення розладів статевої системи в кішок контрольної та дослідної груп

У дослідній групі ГЕ становила 42,8%, метрит – 28,6%, ендометрит – 14,3%, піометра – 9,5%, а кіста яєчників – 4,8% ( $p \leq 0,05$ ). ГЕ, ендометрит і метрит лікуються консервативно й не потребують хірургічного втручання

При використанні гормонального препарату на основі МПА в схемі: один раз на 30 діб до ознак проявленні тички в організмі кішок, – на наш погляд, не виникає коливань рівня прогестерону, які є чинниками розвитку патології репродуктивної системи (ендометриту, метриту, піометри, кісти яєчників). Рівень статевих гормонів знаходиться приблизно на однаковому рівні, не викликаючи негативного впливу на статеву систему та організм у цілому.

Натомість при використанні препарату на основі МПА в схемі, затвердженій виробником, тобто 1 таблетка (5 мг) один раз на тиждень не більше 20 місяців поспіль у період між тичками, відбувається підвищення рівня прогестерону, що, у свою чергу, є причиною виникнення патології репродуктивної системи самок свійських тварин.

Результати досліджень цього підрозділу захищено патентом на корисну модель [2]:



Спосіб медикаментозної контрацепції самок котів: пат. 122925 Україна / **А. І. Васецька**, А. О. Масс. № u 2017 09703; заяв. 04.10.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2, 2с.

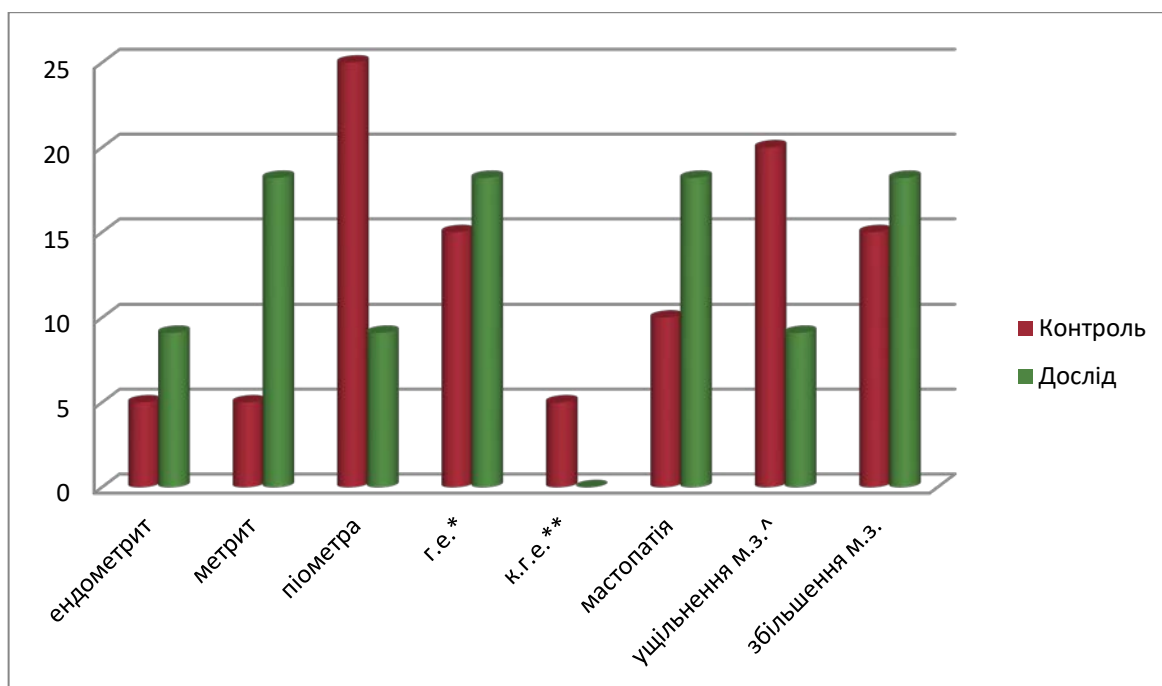
### **3.2.6. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції кішок**

У ході проведення досліджень ефективності різних препаратів та схем гормональної контрацепції в кішок нами було розроблено та вивчено ефективність способу комплексної медикаментозної контрацепції. Цей спосіб являє собою поєднання гормонального контрацептиву та гомеопатичного ін'єкційного комплексу для зменшення негативного впливу екзогенних прогестагенів на репродуктивну систему й молочну залозу кішок та досягнення ефективного пригнічення статевої функції.

Для дослідів було відібрано 115 клінічно здорових кішок віком від 1,5 до 6 років. Вони були розділені на дві групи: контрольну і дослідну. Тваринам контрольної групи задавали лише контрацептивний препарат на основі мегестролу ацетату, а тваринам дослідної групи задавали контрацептивний препарат на основі МА в комплексі з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин», які вводили внутрішньом'язово в дозуванні 0,5 – 2 мл, тричі на тиждень, курсом 6 тижнів поспіль.

Упродовж 12 місяців проводили діагностику статевої системи та молочної залози самок контрольної та дослідної груп на наявність розладів і фізіологічних змін методами клінічного огляду та УЗД.

За результатами досліджень встановлено, що в контрольній групі тварин у 25% діагностували піометру, у 20% кішок при пальпації спостерігалось ущільнення консистенції молочної залози, що здебільшого локалізувалась в останніх парах молочних пакетів, у 20% самок сонографічно діагностовано ГЕ та КГЕ. У процесі клінічного огляду було виявлено в 10% самок мастопатію, 15% тварин було діагностовано збільшення стромы молочної залози та в 10% метрит та ендометрит. Більшість діагностованих патологій мала незворотний характер і потребувала оперативного втручання (рис. 3.8.).



Примітка: \*г.е. – гіперплазія ендометрію, \*\* к.г.е. – кістозна гіперплазія ендометрію, ^м.з. – молочна залоза

Рис. 3.8. Патологія репродуктивної системи й молочної залози в кішок контрольної та дослідної груп

У дослідній групі у 18,2% тварин діагностували ГЕ, у 27,3% самок метрит і ендометрит, 9,1% піометру, 27,2% мастопатію та ущільнення строми молочної залози, 18,2% збільшення строми молочної залози. КГЕ не було виявлено в жодній тварини цієї групи. Вся патологія статеві системи та молочної залози в дослідній групі мала зворотний характер.

У контрольній групі кішок при використанні препарату з діючою речовиною МА за схемою виробника було зареєстровано 35% тварин із розладами статеві системи і молочної залози та 65% клінічно здорових тварин. У дослідній групі кішок, яким задавали гормональний контрацептивний препарат у комбінації з гомеопатичними препаратами, розлади статеві системи та молочної залози становили 19%, відповідно 81% тварин були клінічно здорові.

У результаті досліджень було виявлено, що внаслідок комплексного використання контрацептивного препарату на основі мегестролу ацетату з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин» відсоток хворих

тварин у дослідній групі (розлади в статевій системі та патологія молочної залози) серед кішок був менший на 16%, порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3.8).

Таблиця 3.9

### Результати ефективності схем уведення препарату кішкам

Групи тварини (кішки)	Здорові		Розлади статевої системи, патологія молочної залози	
	кількість тварин	%	кількість тварин	%
Контроль (n=57)	37	65	20	35
Дослід (n=58)	47	81	6	19
Різниця	-10	-16	14	16

Примітка:  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

Застосування способу комплексної медикаментозної контрацепції, що являє собою комбінацію синтетичних прогестагенів із гомеопатичними препаратами, зменшувало відсоток патології репродуктивної системи й молочної залози в кішок у 1,84 разу, із цілковитим усуненням проявів еструсу та стадії збудження.

Цей спосіб являє собою ефективно та безпечно пригнічення статевої функції в кішок за допомогою зареєстрованих гормональних контрацептивів на основі МА та гомеопатичного комплексу.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в наступній праці та захищено патентом на корисну модель [1, 9]:

Васецька А. І., Стефаник В. Ю. Спосіб медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій С. З. Гжицького*. 2018. Том 20, № 83. С. 352 – 356.

Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин: пат. 122511 Україна. № у 2017 08066; заяв. 02.08.2017; опубл. 10.01.2018, Бюл. № 1, 3с.

### 3.3. Пригнічення статевої функції та контрацепція сук

#### 3.3.1 Вплив прогестагенних препаратів на статеву систему сук

За результатами проведеного моніторингу застосування гормональних контрацептивних засобів для самок свійських тварин за чотири роки, кількість сук, яким задавали прогестагенні препарати становила 20,3%, що в 2,48 разу менше порівняно з кішками. Те, що кількість сук, яким застосовували прогестагени, менша, на нашу думку, пов'язано із їхнім статевим циклом, який є біциклічним, із вираженою сезонністю, середній інтервал між тійками становить 6 – 8 місяців, тому вони й не потребують такої кратності застосування препаратів для пригнічення статевої функції.

В інструкціях прогестагенних препаратів указано багато схем їх застосування в різні фази статевого циклу та в різному дозуванні.

Тому перед нами стояло завдання дослідити ефективність та побічну дію прогестагенних препаратів на організм сук, зокрема на репродуктивну систему, визначити найбільш часто застосовувані схеми задавання гормональних контрацептивних препаратів та виявити найбезпечнішу схему використання гормональних прогестагенних препаратів для пригнічення статевої функції в сук.

Об'єктом досліджень були суки, власники яких зверталися в клініки м. Харкова з метою пригнічення статевої функції у тварин фармакологічним методом, гормональними контрацептивними препаратами на основі МА.

Під час проведення досліджень нами було оглянуто 134 суки, з яких було 29 відібрано для досліджень та сформовано 4 дослідні групи по 7 і 8 тварин-аналогів в кожній з клінічно здорових сук віком від 1,5 до 5 років.

Тварин було розділено на чотири групи згідно з добою статевого циклу, коли тваринам задавалися контрацептивні препарати. Тваринам усіх груп призначалися оральні гормональні контрацептивні препарати з діючою речовиною МА (табл. 3.10).

Таблиця 3.10.

**Патології статеві системи сук після застосування гормональних препаратів на основі МА**

№ групи	Доба статевого циклу	№ з/п	1 рік	2 рік
1	7 – 15 діб до початку еструсу	1	не виявлено	г.е. <sup>1</sup>
		2		не виявлено
		3		не виявлено
		4		ендометрит
		5		не виявлено
		6		не виявлено
		7		г.е. <sup>1</sup>
2	1 - 2 доба проеструсу	1	не виявлено	піометра
		2	не виявлено	не виявлено
		3	г.е. <sup>1</sup>	г.е. <sup>1</sup>
		4	не виявлено	не виявлено
		5	не виявлено	г.е. <sup>1</sup>
		6	не виявлено	гідрометра
		7	ендометрит	ендометрит, п.я. <sup>2</sup>
3	5-6 доба початку тічки (еструс)	1	г.е. <sup>1</sup>	піометра
		2	не виявлено	г.е. <sup>1</sup>
		3	п.я. <sup>2</sup>	п.я.,п. <sup>3</sup>
		4	метрит	піометра
		5	не виявлено	г.е. <sup>1</sup>
		6	не виявлено	не виявлено
		7	не виявлено	метрит
4	1 - 7 доба циклу (проеструс, еструс)	1	ендометрит	піометра
		2	не виявлено	піометра
		3	метрит	ендометрит
		4	не виявлено	г.е. <sup>1</sup>
		5	ендометрит	піометра
		6	не виявлено	не виявлено
		7	г.е. <sup>1</sup>	метрит
		8	п.я. <sup>2</sup>	п.я.,п. <sup>3</sup>

Примітка: г.е.<sup>1</sup> – гіперплазія ендометрію, п.я.<sup>2</sup> – полікістоз яєчників, п.я.,п.<sup>3</sup> – полікістоз яєчників, піометра

Групи були сформовані відповідно до найбільш поширеного способу задавання оральних гормональних контрацептивів для пригнічення статевої функції в сук. Препарати застосовувались дослідним тваринам упродовж двох років. Тваринам кожної групи препарат задавався за таким принципом: перша група – приблизно за 7 – 15 діб до очікуваного еструсу. Другій групі тварин контрацептив задавали на 1 – 2 добу проеструсу. Третій групі – на 5 – 6 добу з початку тички (еструс). Четвертій групі контрацептив задавали на 1 – 7 добу циклу (проеструс, ранній еструс). Усім тваринам препарат задавався згідно з настановою щодо використання.

У результаті клінічного обстеження тварин на першому і другому році було встановлено, що після призначення гормональних контрацептивних препаратів найбільш часто діагностовано таку патологію статевої системи в сук, як ГЕ (32,3%), ендометрит (16,1%), метрит (12,9%), піометра (19,3%), гідрометра (3,2%), полікістоз яєчників (9,7%), а також виявлено змішану патологію (полікістоз яєчників, піометра) (6,5%).

Після застосування гормональних контрацептивних препаратів на основі МА в сук найбільш часто спостерігалася гіперплазія едометрію та піометра. У тварин першої групи було діагностовано два випадки ГЕ (28,5%) та один – ендометриту (14,2%).

У другій дослідній групі на першому році було виявлено два випадки патології статевої системи (ендометрит, гіперплазія ендометрію). На другому році обстеження було виявлено чотири випадки патології репродуктивної системи (ГЕ, піометра, гідрометра, полікістоз яєчників). У третій дослідній групі на першому році у трьох тварин із семи діагностували таку патологію, як гіперплазія ендометрію, полікістоз яєчників, метрит.

На другому році обстеження в сук третьої групи виявили такі патології статевої системи: піометра (28,6%), полікістоз яєчників (14,3%), гіперплазія ендометрію (28,6%), метрит (14,3%). У четвертій групі сук на першому році було діагностовано таку патологію статевої системи, як піометра (37,5%), ендометрит (12,5%), гіперплазія ендометрію (12,5%), метрит (12,5%), змішана патологія

(12,5%), на другому році гіперплазія ендометрію в тварин перейшла в піометру (рис. 3.9.).



Рис. 3.9. Йоркширський тер'єр, сука віком 3 роки, піометра

У результаті проведених досліджень отримано загальні дані стосовно всіх оглянутих під час досліду сук різних порід та вікових груп ( $n=134$ ), які були поділені на чотири групи згідно з протіканням статевого циклу, коли тваринам задавалися контрацептивні препарати.

З отриманих даних помітно, що в разі задавання контрацептивних препаратів за 7 – 15 діб до початку еструсу в схемі 5 мг діючої речовини МА 20 діб поспіль 9,4% становили тварини з патологією статеві системи. Під час використання гормональних контрацептивних препаратів на 1 – 2 добу проеструсу зміни в статевій системі спостерігалися в 32% сук ( $p \leq 0,05$ ).

Коли прогестагенні препарати задавали тваринам на 5 – 6 добу з початку тічки (еструс) у схемі 20 мг МА кратністю 8 діб поспіль патології в статевій системі в сук становили 83,8% ( $p \leq 0,05$ ).

У разі застосування гормональних препаратів на 1 – 7 добу циклу (проеструс, еструс) зафіксовано у 89,6% ( $p \leq 0,05$ ) випадків сук із патологією статеві системи (табл. 3.11.).

Під час застосування прогестагенних препаратів для сук на 5 – 6 добу з початку тічки за схемою 20 мг МА 10 діб поспіль та 1 – 7 доба циклу

дозуванням 20 мг МА 14 діб поспіль патологія статевої системи мала незворотний характер (піометра, полікістоз яєчників, змішана патологія) та потребувала хірургічного втручання.

Таблиця 3.11.

**Патологія статевої системи сук після застосування препаратів на основі  
МА в різні стадії статевого циклу**

Групи	Доба застосування (стадія статевого циклу)	Доза, кратність задавання МА	Суки (n=134)		
			Усього (n)	Патологія репродуктивної системи (n)	%
I	7 - 15 діб до початку еструсу	5 мг 20 діб поспіль	32	3	9,4
II	1 -2 доба проеструсу	20 мг 8 діб поспіль	25	8	32
III	5 -6 доба з початку тічки (еструс)	20 мг 10 діб поспіль	31	26	83,8
IV	1 - 7 доба циклу (проеструс, еструс)	20 мг 14 діб поспіль	46	40	89,6

Примітка:  $p \leq 0,05$ ; порівняно з першою групою тварин.

Отримані дані свідчать про те, що використання прогестагенних контрацептивних гормональних препаратів для призупинення тічки за 7 – 15 діб до початку еструсу не викликало незворотних змін у статевій системі сук, а діагностовані зміни підлягали консервативному лікуванню. В той час застосування гормональних препаратів на 1 - 7 добу циклу для переривання тічки майже у всіх сук призводило до незворотних змін у статевій системі тварин і потребували хірургічного втручання.

У результаті аналізу досліджень перед нами постало завдання більш детально розглянути, які саме зміни відбуваються у статевій системі та молочній залозі самок при використанні прогестагенних контрацептивних гормональних препаратів.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в праці: [5]



**Vasetska A.I** The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety Volume 3, Issue 1, 2017. 21-25 p.*

### **3.3.2. Сонографічна діагностика змін у статевих органах та молочній залозі сук після застосування гормональних контрацептивів**

УЗ діагностика є досить інформативним методом діагностики і моніторингу змін, які відбуваються у статевій системі та молочній залозі самок свійських тварин. За допомогою сонографічної діагностики можна діагностувати початкові стадії змін у матці, яєчниках та молочній залозі самок домашніх тварин.

Об'єктом досліджень були вісім сук різних порід віком від 4 до 6,5 років. Згідно з анамнезом, у першій дослідній групі тварин (n=4) у сук починалися гнійні виділення із зовнішніх статевих органів, та на четвертому й п'ятому молочних пакетах тварин були пухлини, які за останні два місяці почали збільшуватися. Сукам 1,5 – 2-річного віку після першої тічки призначали гормональні контрацептивні препарати (таблетки «Секс Бар'єр» та ін'єкційний препарат «Ковінан»). Таблетки «Секс Бар'єр» задавали за 7 – 15 діб до очікуваної тічки, але після їх багаторазового використання та зсуву термінів тічки почали вводити препарат «Ковінан» у перші дні еструсу. Із самцем у тварин в'язки не було.

Тварини другої дослідної групи (n=4) проходили щорічне комплексне диспансерне обстеження. За даними анамнезу, протягом усього життя тваринам контрацептивні препарати не давали, із самцем не в'язали, циклічність сук була два рази на рік.

У результаті УЗД сук першої дослідної групи діагностували неовулюючі яєчники, що не містили будь-яких окремих структур, вони невеликі за розміром (1,09x0,86 см), овальної форми, гомогенної структури, гіперехогенні щодо оточуючих тканин.

Ріг матки мав розмір 0,87 см, що відповідає нормі в цієї породи собак, структура гомогенна, гіперехогенна щодо оточуючих тканин. У порожнині не міститься ексудату, межі стінок рога матки чіткі (рис. 3.10).



Рис.3.10. Яєчник клінічно здорової суки з першої дослідної групи

1- яєчник; 2 - ріг матки

У двох тварин другої дослідної групи, яким задавали контрацептивні препарати, діагностували пухлину яєчників (рис. 3.11.)



Рис. 3.11. Яєчник суки другої дослідної групи з пухлиною 1- яєчник; 2 – кістозна порожнина пухлини; 3 – зони некрозу і крововиливів; 4 – ріг матки

У двох інших тварин цієї групи було діагностовано полікістоз яєчників. Пухлина яєчників була представлена одиничними гіпоехогенними утвореннями з кількома ехонегативними порожнинами.

Ехонегативні ділянки, які містяться у ній, – це зони кістозних утворень. Межі пухлини яєчника виражені чітко, їхній контур гладкий. Яєчник суки мав лінійні розміри 1,65x 0,93 см.

В однієї з тварин другої дослідної групи сонографічна картина була такою: стінки матки гіперехогенні, однорідної структури з рівними границями. Шари матки диференціювалися дуже слабо. Товщина рогу матки становила 0,64 см, що відповідає фізіологічній нормі для сук (0,4-0,8 см) (рис. 3.12).



Рис. 3.12. Поперечний зріз матки, клінічно здорова сука: 1 – поперечний зріз матки; 2 – стінка матки

У тварин першої дослідної групи сонографічно було діагностовано піометру. При цьому діаметр рогів матки був збільшений (правий – 2,26см, лівий – 2,65 см). У порожнині матки було вмістиме – гіпоехогенний екссудат, діаметр якого в правому розі – 1,91 см, а в лівому – 1,51 см). Стінки матки чіткі, гіперехогенні (рис. 3.13).

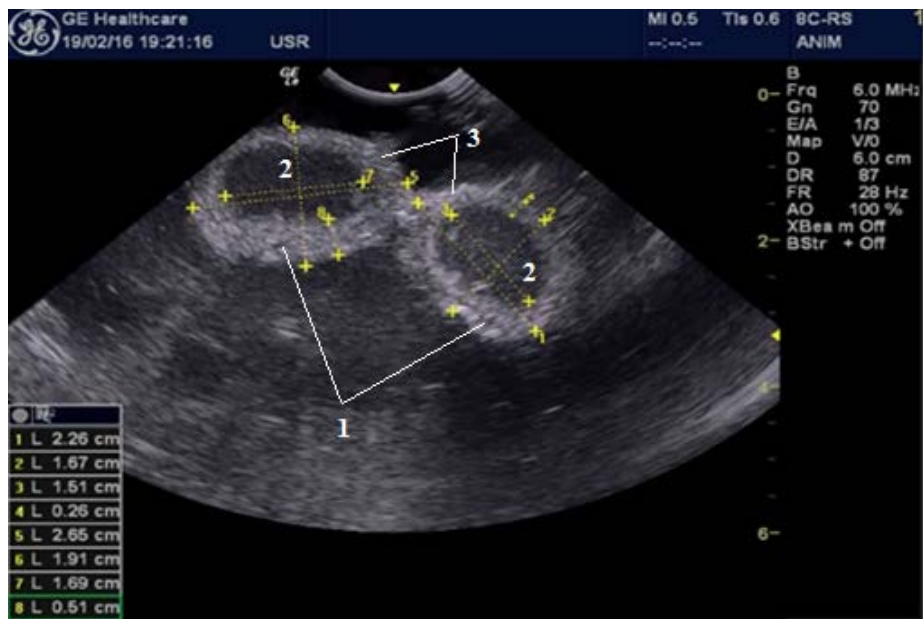


Рис. 3.13. Поперечний зріз рогів матки суки, діагноз піометра: 1 – роги матки, 2 – гнійний ексудат у порожнині матки, 3 – стінки матки

У тварин другої дослідної групи під час УЗ діагностики було виявлено, що паренхіма молочної залози однорідної структури, гіперехогенна. В структурі однакова кількість жирової та залозистої тканини (рис.3.14).



Рис. 3.14. Молочна залоза клінічно здорової суки:

1 – залозиста тканина; 2 – жирова тканина

У сук першої дослідної групи, господарі яких помітили пухлини на 4-му та 5-му пакетах молочної залози, сонографічно було діагностовано об'ємне

утворення із центрально розташованим гіпоехогенним вогнищем розміром 1,96 x 0,71 см. Межі пухлини нерівні, нечіткі.

При пальпації діагностовано, що утворення мали щільну консистенцію, не рухомі щодо інших тканин молочної залози. Тканинна структура молочної залози гетерогенна, із численними гіперехогенними та гіпоехогенними зонами, не має чіткої візуальної диференціації жирової та залозистої тканин. Ехографічна структура пухлини нерівномірно овальної форми, контури нечіткі, внутрішня структура пухлини гіпоехогенна, гомогенна з невеликою кількістю гіперехогенних включень (рис. 3.15).



Рис. 3.15. Пухлина молочної залози суки з першої дослідної групи:

1 – новоутворення молочної залози

На наш погляд, використання гормональних контрацептивних препаратів для сук, навіть при дотриманні інструкції застосування, впродовж тривалого часу чи всього життя тварини призводять до незворотних змін у статевій системі та молочній залозі.

Результати цього підрозділу опубліковано в такій праці [8]:

**Васецька А.І.** Сонографічна діагностика змін у статевих органах та молочній залозі собак після застосування контрацептивів. *Проблеми зооінженерії*

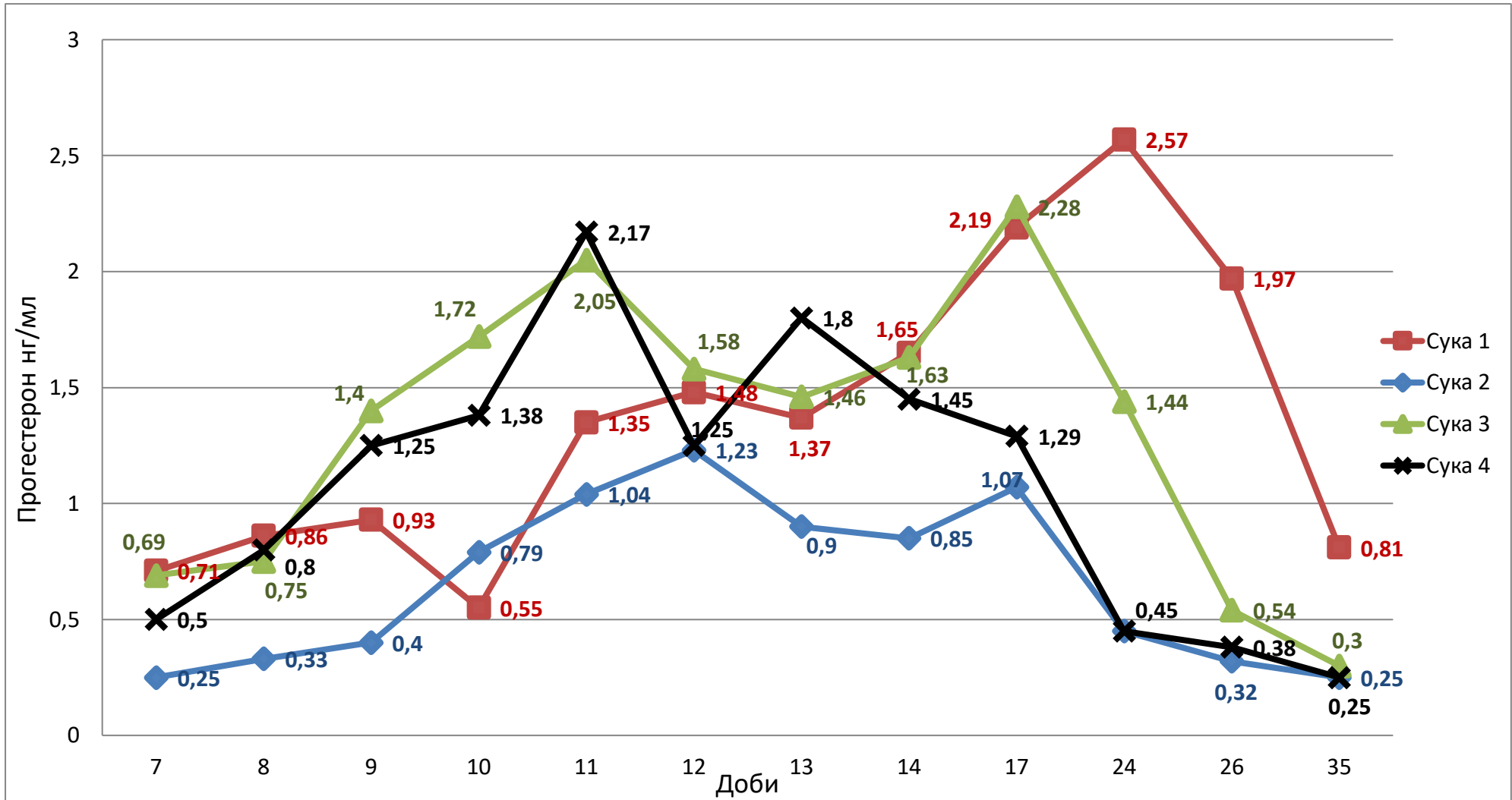
*та ветеринарної медицини : зб. наук. праць Харків. зоовет. акад. 2016. Вип. 32. Ч. 2. С. 52 – 53.*

### **3.3.3. Використання агоніста гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) для супресії репродуктивної функції в сук**

Як відомо, агоніст ГнРГ деслорелін, який представлений підшкірним імплантом «Супрелорин» 4,7 мг, використовується для статевозрілих псів при лікуванні простатичної залози. Проте досі не існує безпечного препарату для супресії репродуктивної функції в сук, що не буде викликати незворотних змін у статевій системі та молочній залозі, тому є зацікавленість у застосуванні цього медикаменту для самок. У науковій літературі недостатньо описано динаміку змін гормонального фону та цитологічного профілю в сук під час використання імпланту «Супрелорин» 4,7 мг, тож нами було проведено дослід у цьому напрямку.

Об'єктом досліджень були 4 суки породи бігль, віком 1,5 роки, що належали кафедрі репродукції та клініці сільськогосподарських тварин Вроцлавського Природничого університету, Республіка Польща. В період анеструсу їм було введено підшкірний імплант «Супрелорин» 4,7 мг. Перед імплантацією всі тварини пройшли клінічний та гінекологічний огляд (цитологію, визначення рівня прогестерону, сонографію матки та яєчників, огляд молочної залози). Аналіз рівня прогестерону проводили щодня з 7-ї по 14-ту добу після імплантації, а потім на 17, 19, 24, 26, 35 добу. За цією ж схемою відбирали проби для проведення вагінальної цитології (рис. 3.16).

На сьому добу після введення імпланту рівень прогестерону в усіх тварин був на рівні 0,25 – 0,71 нг/мл і в середньому становив  $0,53 \pm 0,10$  нг/мл. Результати вагінальної цитології свідчили, що всі суки були у фазі статевого циклу – анеструсу.



Примітка:  $p \leq 0,05$  порівняно із сьомим днем досліджень (контроль)

Рис. 3.16. Динаміка рівня прогестерону в сук при використанні препарату «Супрелорин»



На восьму добу рівень прогестерону в сук почав підвищуватися і був у межах від 0,33 нг/мл до 0,86 нг/мл, середній показник  $0,68 \pm 0,12$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Оцінкою вагінальної цитології було виявлено, що суки 1 і 2 знаходяться у фазі дієструсу, а тварини 3 і 4 в естральній фазі статевого циклу (рис. 3.17).

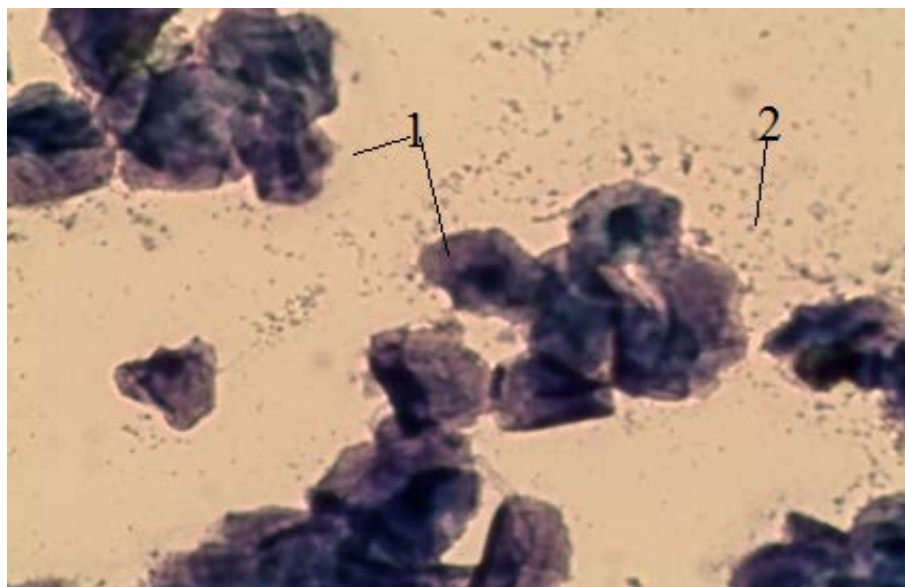


Рис. 3.17. Цитологічна картина мазка з піхви суки, фаза еструсу, фарбник Leukodif 200, Zeiss Primo Star збільшення 2000х: 1 – поверхневі без'ядерні клітини слизової оболонки піхви, 2 – слиз

На дев'яту добу рівень прогестерону в сук продовжував підвищуватись і був у межах від 0,4 нг/мл до 1,4 нг/мл, середній показник  $0,99 \pm 0,22$  ( $p \leq 0,01$ ). Вагінальна цитологія свідчила, що в суки 1 фаза проеструсу, у 2 суки – дієструсу, а в сук 3 і 4 фаза еструсу.

На десяту добу досліджень у суки 1 рівень прогестерону знизився до 0,55 нг/мл, у сук 2 та 4 підвищився до 0,4 нг/мл та 1,25 нг/мл відповідно, а в суки 3 рівень прогестерону знову підвищився до 1,72 нг/мл, середній показник рівня прегестерону становив  $1,11 \pm 0,26$  ( $p \leq 0,05$ ). У тварин (1, 3, 4) цитологічна картина вагінального мазка свідчила про естральну фазу статевого циклу, а сука 2 знаходилась у фазі дієструсу.

Рівень прогестерону на одинадцяту добу підвищився у всіх чотирьох тварин у межах 1,04 нг/мл – 2,17 нг/мл, середній показник  $1,65 \pm 0,27$  ( $p \leq 0,001$ ). Згідно з



оцінкою вагінальної цитології сука 1 знаходилась у дієструсі, а самка 2 у фазі проєструсу, суки 3 і 4 знаходились в естральній фазі.

На дванадцяту добу рівень прогестерону в сук 1 та 2 підвищився до 1,48 нг/мл та 1,23 нг/мл, проте в сук 3 і 4 він знизився і становив 1,23 нг/мл та 1,25 нг/мл відповідно, середній показник  $1,39 \pm 0,09$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Мікроскопічні дослідження цитології вагінальних мазків виявили, що суки 1, 2, 3 знаходяться у фазі проєструсу, а сука 4 в еструсі.

Рівень прогестерону на тринадцяту добу дослідження почав спадати в сук 1 та 2 і був на рівні 1,37 нг/мл та 0,9 нг/мл, але він підвищився в сук 3 і 4 та становив 1,46 нг/мл та 1,8 нг/мл, середній показник  $1,38 \pm 0,19$  нг/мл ( $p \leq 0,001$ ). Згідно з вагінальною цитологією перша та четверта суки знаходились в естральній фазі. Друга сука була у фазі проєструсу (рис. 3.18), а третя сука у фазі дієструсу.

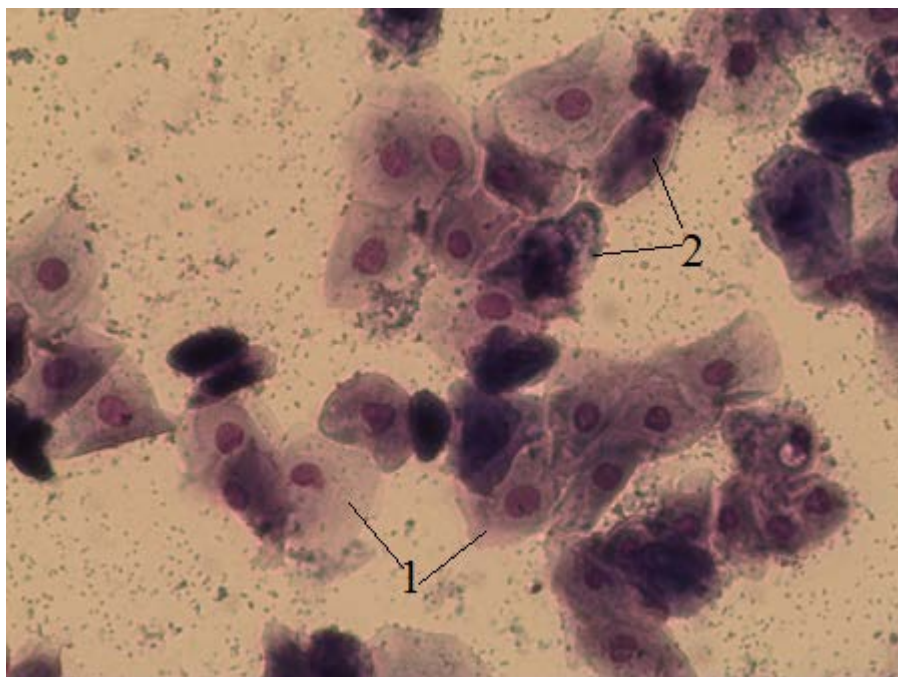


Рис. 3.18. Цитологічна картина мазка з піхви суки, фаза проєструсу, фарбник Leukodif 200, Zeiss Primo Star збільшення 2000х: 1 – поверхнева проміжна клітина; 2 – поверхнева без'ядерна клітина слизової оболонки піхви

На чотирнадцяту добу дослідження в суки 1 рівень прогестерону підвищився до 1,65 нг/мл, а в трьох інших тварин було виявлено його зниження

в межах 0,85 нг/мл – 2,13 нг/мл, середній показник  $1,40 \pm 0,19$  ( $p \leq 0,05$ ). Вагінальна цитологія була така ж, як і на тринадцяту добу досліджу.

Під час дослідження рівня прогестерону на сімнадцяту добу було виявлено у трьох тварин (1, 2, 3) тенденцію підвищення 1,07 нг/мл – 2,28 нг/мл, а в суки 4 він почав знижуватися до 1,29 нг/мл, середній показник  $1,71 \pm 0,31$  нг/мл ( $p \leq 0,001$ ). При оцінці цитології мазків із піхви було виявлено трьох тварин (1,2,4) в естральній фазі статевого циклу та одну (3) у фазі дієструсу.

На двадцять четверту добу в суки 1 рівень гормону підвищувався до 2,57 нг/мл, а у тварин (2, 3, 4) рівень прогестерону знизився в межах 0,45 нг/мл – 1,44 нг/мл, середній показник  $1,23 \pm 0,50$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ). При мікроскопічній оцінці вагінальної цитології у всіх тварин спостерігалась фаза дієструсу (рис. 3.19).

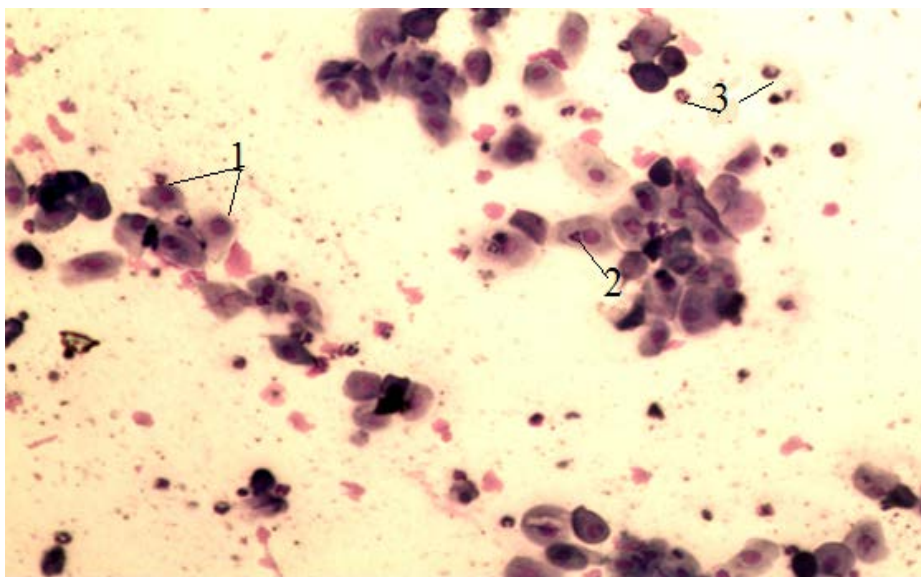


Рис. 3.19. Цитологічна картина мазка з піхви суки, фаза дієструсу, фарбник

*Leukodif 200, Zeiss Primo Star* збільшення 1000х:

1 – парабазальні клітини; 2 – метестральні клітини; 3 – нейтрофіли

Дослідження на двадцять шосту добу показало тенденцію зниження рівня прогестерону в усіх чотирьох самок у межах від 0,32 нг/мл до 1,97 нг/мл, середній показник  $0,80 \pm 0,39$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Цитологія мазків із піхви дослідних тварин указувала на фазу дієструсу.

На тридцять п'яту добу досліджень спостерігалось стійке зниження рівня прогестерону від 0,25 нг/мл до 0,81 нг/мл. При оцінці вагінальної цитології у всіх сук у нашому досліді була яскраво виражена фаза анеструсу (рис. 3.20).

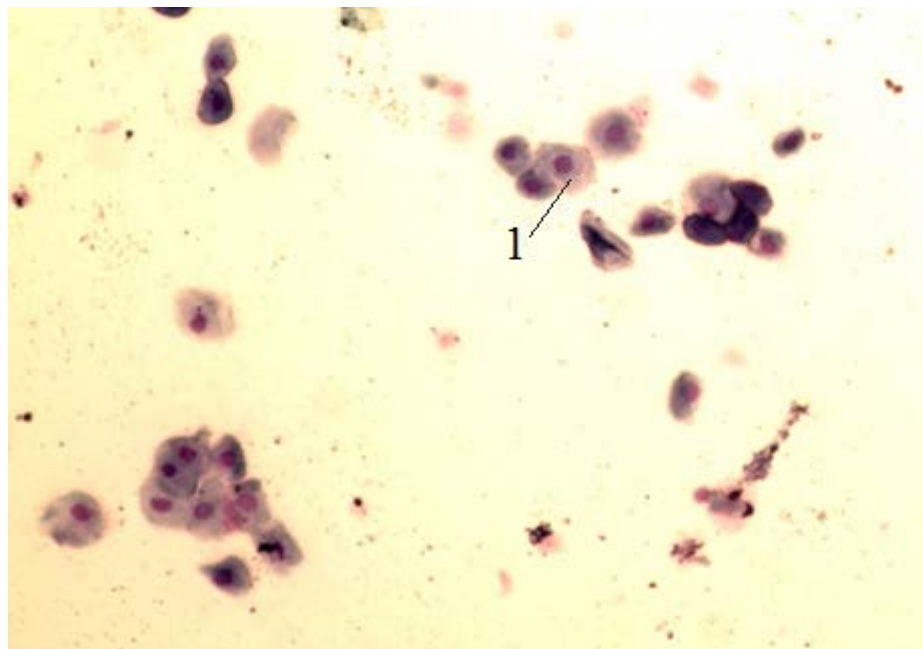


Рис. 3.20. Цитологічна картина мазка з піхви суки, фаза анеструсу, фарбник Leukodif 200, Zeiss Primo Star збільшення 1000x: 1 – поверхневі клітини слизової оболонки піхви

До кінця досліджень, що тривали п'ять місяців, жодна тварина не проявила ознак охоти та зацікавленості зі сторони самців. Згідно з динамікою змін рівня гормонів можна зробити висновок, що в самок не відбувалося різких підвищень рівня прогестерону, який збільшує вірогідність розвитку патології статевої системи та молочної залози. Впродовж періоду використання гормонального імплантата на основі деслореліну «Супрелорин» у тварин не спостерігалось ознак запалення чи набряку органів статевої системи, що підтверджували дані сонографічних та цитологічних досліджень.

Відповідно до аналізу динаміки змін рівня прогестерону в самок, під час використання ГнРГ препарату «Супрелорин» він підвищувався поступово, як і при фізіологічному перебігу еструсу у тварин.

Дослідження цитологічного профілю вагінальних мазків сук у співвідношенні з рівнем прогестерону мали незначні розбіжності та спостерігалась плутанина у фазах статевого циклу, коли дієструс у тварин різко змінювався проєструсом. Проте комплексне дослідження рівня прогестерону в крові та вагінальної цитології відображає повну картину змін у статевій системі сук під час пригнічення статевої функції агоністом ГнРГ

При використанні цього методу пригнічення статевої функції в сук відбувався так званий «спалахоподібний ефект» – підвищення рівня прогестерону, картина еструсу в вагінальній цитології на 7 – 17 добу після імплантації, але це є частиною механізму дії агоніста ГнРГ на організм тварини. Виникнення «спалахоподібного ефекту» є одним з недоліків цього методу пригнічення статевої функції, адже він передбачає досить тривалу ізоляцію самки від самців, що є не завжди зручним для власників тварин. За отриманими результатами можна рекомендувати цей препарат для пригнічення статевої функції сук.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковані в таких працях [7]:

**Anastasiia Vasetska, Vasyl Stefanyk, Natalia Krasowska, Barbara Pieczewska, Olga Rodak, Wojciech Nizanski** Diagnostics of reproductive function in bitches after implantation with GnRH analogue «Suprelorin». «Львівсько-Вроцлавська ветеринарна школа, Львів-Вроцлав 2018»: матеріали міжнар. наук. конф. м. Вроцлав, Республіка Польща 25 червня 2018. С. 229 – 236.

### **3.3.4. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції в сук**

Незважаючи на досить широкий спектр гормональних контрацептивних препаратів для пригнічення статевої функції сук, всі препарати можуть негативно впливати на репродуктивну систему й молочну залозу тварин, навіть при дотриманні інструкції до застосування.

Саме тому ми розробили й дослідили спосіб комплексної контрацепції в сук. Було вирішено використати найбільш розповсюджену діючу речовину МА для супресії репродуктивної функції з одночасним поєднанням гомеопатичних препаратів для репродуктивної системи самок домашніх тварин «Оваріовіт» та

«Мастометрин». Однією з рекомендацій у показаннях до застосування цих препаратів є профілактика наслідків гормональної терапії у тварин. Тому було поставлено завдання дослідити ефективність гормональної терапії з використанням цих препаратів у комплексі.

Для дослідів було відібрано 79 клінічно здорових сук віком від 2 до 7 років. Вони були поділені на дві групи – контрольну і дослідну. Тваринам контрольної групи задавали тільки контрацептивний препарат на основі МА, а тваринам дослідної групи задавали контрацептивний препарат на основі МА в комплексі з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин», які вводили внутрішньом'язово в дозуванні для собак середніх та великих порід 2 – 4 мл, а для маленьких порід собак 0,5 – 2 мл, курсом 6 тижнів поспіль.

Діагностику статевої системи й молочної залози самок контрольної та дослідної груп тварин на наявність патології було повторно проведено через рік після введення препаратів методом УЗД та клінічного огляду (рис.3.21).

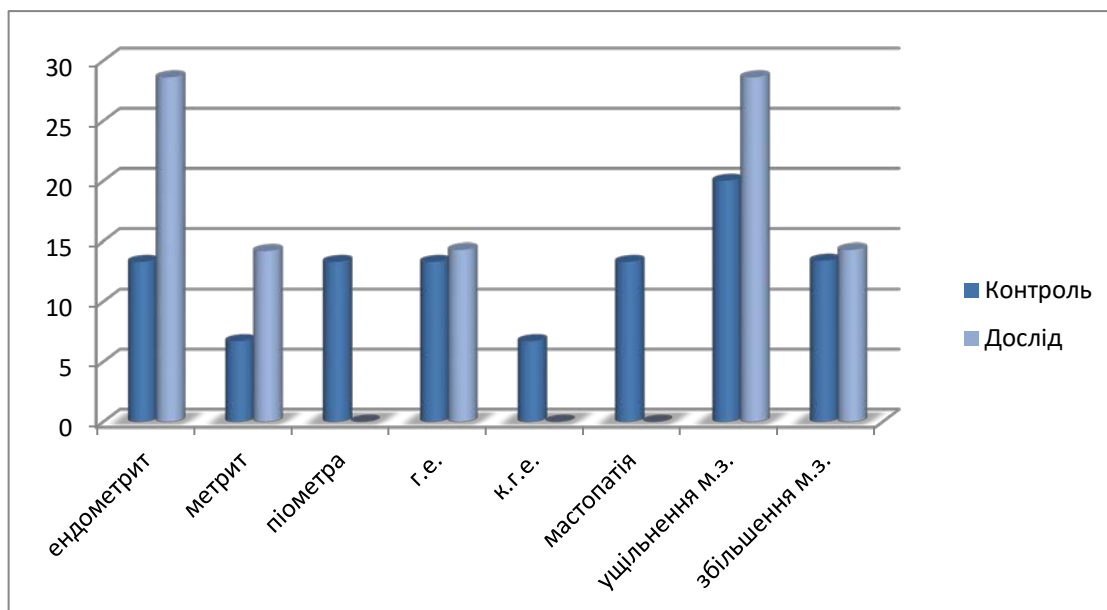


Рис. 3.21. Структура захворювань репродуктивної системи та молочної залози в сук контрольної та дослідної груп

Під час дослідження сук контрольної групи після курсу гормональної терапії за затвердженою схемою виробника в 33,3% самок виявлено мастопатію та ущільнення паренхіми молочної залози, 13,4% збільшення останніх пакетів молочної залози, що проявлялося гіпертермією та виділенням невеликої кількості

молока при надавлюванні на соски. У 20% самок було діагностовано гіперплазію ендометрію (ГЕ) та кістозну гіперплазію ендометрію (КГЕ). За період дослідження діагноз піометри поставлено 13,3% сук цієї групи. Ендометрит та метрит діагностували у 20% тварин.

У той час у сук дослідної групи було отримано такі результати: у 42,8% тварин діагностовано метрит та ендометрит, у 14,3% тварин виявлено ГЕ. Ущільнення консистенції молочної залози діагностовано у 28,6% сук, а збільшення паренхіми молочної залози в 14,3% тварин. Захворювання на піометру, КГЕ та мастопатію не виявлено в жодній тварини.

В контрольній групі сук при використанні препарату за схемою виробника було зареєстровано 38,5% сук із різноманітними розладами статеві системи та 61,5% тварин були клінічно здорові. В дослідній групі сук, яким задавали гормональний препарат у комплексі з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин» за розробленою схемою, розлади статеві системи були в 15,6% самок, а 82,5% тварин були клінічно здорові (табл. 3.13).

У результаті досліджень виявлено, що при комплексному використанні контрацептивного препарату на основі мегестролу ацетату з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин» кількість хворих тварин у дослідній групі (розлади в статевій системі та патологія молочної залози) була меншою на 22,9% порівняно з контрольною групою тварин ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 3.13

### Ефективність схем уведення препарату сукам

Групи тварини (суки)	Здорові		Розлади статеві системи, патологія молочної залози	
	кількість тварин	%	кількість тварин	%
Контроль (n=39)	24	61,5	15	38,5
Дослід (n=40)	33	82,5	7	15,6
Різниця	-9	-21	8	22,9

Примітка:  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем

Застосування медикаментозної контрацепції в комбінації з гомеопатичними препаратами для репродуктивної системи тварин продемонструвало зменшення появи патології репродуктивної системи та молочної залози в сук у 2,46 разу. Використання синтетичних прогестагенів з одночасним задаванням гомеопатичних засобів зменшило негативний вплив контрацептивів на репродуктивну систему й молочну залозу самок тварин у 22,9% із цілковитим усуненням проявів еструсу та стадії збудження.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в праці та захищено патентом на корисну модель [2; 9]:

**Васецька А. І., Стефаник В. Ю.** Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2018. Том 20, № 83. С. 352 – 356.

Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин: пат. 122511 Україна / **А. І. Васецька**, А. О. Масс. № u 2017 08066; заяв. 02.08.2017; опубл. 10.01.2018, Бюл. № 1, 3с.

### **3.5. Пригнічення статеві функції у свиней**

#### **3.5.1. Використання препаратів на основі мегестролу ацетату для пригнічення охоти у свинок**

Існує та описано багато методів пригнічення статеві функції для кнурів, як хірургічних (кастрація), так і фармацевтичних – імунологічний препарат гонадоліберину – «Імровак». Проте в літературі стосовно пригнічення статеві функції в самок немає достатньої інформації.

В останні роки в багатьох країнах Європейського Союзу активно розробляють альтернативні методики для пригнічення статеві функції свинок і кнурів, які мають бути дієвими, легкими в застосуванні, безпечними для здоров'я людини.

Згідно з моніторинговими дослідженнями, за період (2016 – 2017 рр.) у Харківській області було оброблено 2946 свиней. Тому ми вирішили дослідити ефективність використання цих препаратів для пригнічення статевої функції в самок свиней.

Дослідження проводили на 32 свинках, із яких було сформовано чотири групи тварин-аналогів по 7 та 9 тварин у кожній, середнім віком 8 місяців і вагою до 100 кг. Перша група тварин була контрольною, в якій статевий цикл проходив фізіологічно. Другій дослідній групі задавали гормональний препарат на основі МА у формі розчину для орального використання через 13 - 15 діб після останньої охоти в дозі 200 мг діючої речовини на тварину протягом 14 діб поспіль, один раз на добу з кормом. Препарат давали з рук індивідуально, змішуючи з невеликою кількістю корму під час годівлі.

Тваринам третьої дослідної групи задавали гормональний препарат МА у формі розчину для орального застосування в дозі 50 мг діючої речовини на тварину за 1 – 3 доби до початку статевої охоти, протягом 25 діб поспіль, один раз на добу, індивідуально, змішуючи з кормом під час годівлі.

Четверта група свинок отримувала 50 мг МА за 1 – 3 доби до початку статевої охоти, протягом 25 днів поспіль у формі таблеток, які подрібнювали і змішували з невеликою кількістю корму та згодовували індивідуально кожній тварині під час годівлі.

У результаті наших досліджень було встановлено, що в контрольній групі тварин статевий цикл проходив від 18 до 26 діб, його середня тривалість становила  $22 \pm 0,94$  доби. У другій дослідній групі тварин, яким задавали МА в дозі 200мг щоденно, протягом 14 діб, охота не проявлялась і статевий цикл у 66,7 % свинок (1, 2, 4, 7, 8, 9) подовжувався до 30 діб. У 33,3% тварин (3, 5) статева охота пройшла вчасно і тривалість статевого циклу після задавання препарату не змінилась. Середня тривалість статевого циклу в другій групі тварин становила  $40 \pm 3,45$  діб ( $p \leq 0,001$ ).

У третій дослідній групі свинок, яким задавали щоденно 50 мг МА 25 діб поспіль, тривалість статевого циклу під час застосування препарату не змінилася



в 57,1 % тварин (1, 3, 4, 5), а в 42,9% тварин (2, 6, 7) статева охота настала пізніше і тривалість статевого циклу подовжувалась на 7 – 10 діб. Середня тривалість статевого циклу в цій групі тварин під час задавання препарату становила  $25 \pm 2,04$  діб ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3.14.).

Таблиця 3.14

**Тривалість статевого циклу в свинок при використанні препаратів на основі МА**

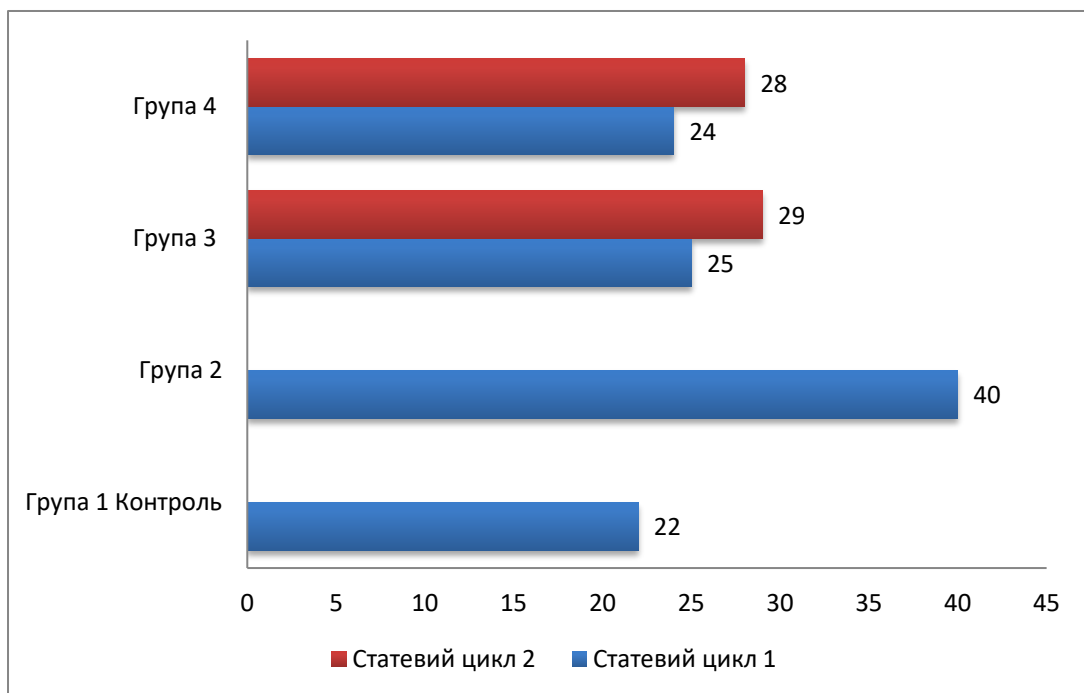
Група 1 (n=8) Контрольна	№ з/п	с.ц. (діб)	Група 2 (n=9) (лікарська форма краплі) доза 200мг МА курс 14 діб	№ з/п	с.ц. (діб)	Група 3 (n=7) (лікарська форма краплі) доза 50мг МА, курс 25 діб	№ з/п	с.ц. 1 (діб)	с.ц. 2 (діб)	Група 4 (n=8) (лікарська форма таблеток) доза 50мг МА, курс 25 діб	№ з/п	с.ц. 1 (діб)	с.ц. 2 (діб)
	1	20		1	48		1	22	28		1	26	26
	2	18		2	41		2	30	31		2	34	35
	3	21		3	19		3	20	41		3	19	19
	4	24		4	44		4	24	24		4	27	29
	5	26		5	28		5	18	20		5	28	31
	6	25		6	42		6	29	30		6	20	22
	7	22		7	46		7	32	32		7	18	19
	8	22		8	52		-	-	-		8	21	43
	-	-		9	43		-	-	-		-	-	-
Середня тривалість статевого циклу (діб)													
22±0,94		40±3,45***				25±2,04*		29±2,51*		24±1,96*		28±2,95*	

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

Після закінчення курсу задавання препарату тривалість наступного статевого циклу не змінилась у двох тварин (4, 5) 28,6%, у чотирьох свинок – 57,1% (1, 2, 6, 7) статева охота настала пізніше і цикл був подовжений на 6 - 10 діб. В однієї тварини (3) – 14,3% циклічність наступила через 19 діб. Середня тривалість статевого циклу після задавання препарату в третій дослідній групі становила  $29 \pm 2,51$  діб ( $p \leq 0,05$ ).

У четвертій дослідній групі свинок, яким було задано 50 мг МА щоденно, протягом 25 діб у формі таблеток, статевий цикл не змінився в 62,5%, п'яти

тварин (1, 3, 6, 7, 8). У трьох тварин (2, 4, 5) – 37,5% статевих охот наступила пізніше і статевий цикл був зміщений на 5 – 12 днів. Після закінчення курсу МА протягом 25 діб у 62,5%, п'яти свинок (1, 2, 3, 6, 7) тривалість статевого циклу суттєво не змінилась. У двох тварин (4, 5) – 25% статевих охот наступила пізніше і статевий цикл подовжився на 7 – 9 діб. У 12,5%, в однієї свинки (8) статевий цикл подовжився на 21 добу. Середня тривалість статевого циклу в четвертій групі тварин після курсу задавання препарату становила  $28 \pm 2,95$  діб ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.22).



Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з контролем

Рис. 3.22. Середня тривалість статевого циклу у свинок (діб)

Використання препаратів на основі МА подовжує статевий цикл свинок, але є не ефективним та потребує витрати часу для індивідуального задавання препарату кожній тварині, що не завжди зручно, навіть для приватного господаря, який утримує невелику кількість свиней.

Результати досліджень цього підрозділу опубліковано в такій праці [223]:

**Vasetska A. I.** Use of drugs based megestrol acetate for suppression heat in gilts  
*International Scientific Journal Bulletin of National Agrarian University of Armenia*  
 Vol. 2(58) 2017. P. 39 – 41.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У результаті проведених досліджень було встановлено, що контрацептивні препарати, розповсюджені на території нашої держави, продаються в таких лікарських формах: таблетки, краплі для орального застосування, розчини для ін'єкцій, цукрові кубики. Ці препарати застосовуються для регуляції та пригнічення статевої функції як у самок, так і самців різних видів тварин. Залежно від виду та фізіологічних особливостей тварин вони задаються перорально або вводяться підшкірно для більш пролонгованої дії препарату. Найбільш розповсюджені діючі речовини й гормональні препарати на їх основі – це МА, МПА, пролігестон та комбінація МА+Ее.

Упродовж останніх чотирьох років були проведені дослідження щодо аналізу застосування гормональних контрацептивних препаратів для свійських тварин у м. Харкові та Харківській області. Визначено, що найбільше цих препаратів було використано для кішок із метою пригнічення їхньої статевої функції. Ці дані збігаються з даними низки авторів щодо використання гормональних контрацептивних препаратів за кордоном [ 28, 136, 172].

Згідно з отриманими нами даними, чисельність тварин, яким застосовуються різноманітні форми контрацептивних засобів, зростає. Впродовж 2015 року був помітним невеликий спад у кількості оброблених цими препаратами кішок та сук, це, на нашу думку, пояснюється коливанням курсу валют в Україні та перебоєм із постачанням препаратів з інших країн.

Найбільш популярними за останні чотири роки в Харківському регіоні в застосуванні для кішок контрацептивними препаратами були: «Секс Бар'єр», «Ноноестрон», «Контрик», а для сук – «Контрик» та «Секс Бар'єр».

Препарати для свиней у невеликій кількості з'явилися на ринку ветеринарних препаратів України тільки з 2016 року і представлені такими

комерційними назвами, як «Сексінон» та «Сексанет», і впродовж 2017 року вони почали активно застосовуватися для цього виду тварин.

У результаті проведених досліджень динаміки використання гормональних препаратів для самок свійських тварин нами було встановлено, що найбільш поширеною в застосуванні діючою речовиною для пригнічення статевої функції та контрацепції для самок свійських тварин був МА у формі пероральних таблеток і крапель. Упродовж 2014 - 2017 років препарати з діючою речовиною МА застосували 35 142 самкам свійських тварин, із них 23 218 кішок, 8 978 сук та 2 946 свиней. Препаратами на основі МПА у формі таблеток та депо-ін'єкцій було оброблено за чотири роки 2 099 самок свійських тварин із них 1 268 кішок та 831 сук. Препаратами на основі пролігестону у формі депо-ін'єкцій оброблено 1 318 самок свійських тварин, із них 910 кішок та 408 сук. Препаратами з комбінацією діючих речовин МА + Ее в лікарській формі пероральних таблеток та крапель застосовано 11 963 самкам свійських тварин, із них 8 441 кішка та 3 522 суки.

Після проведення моніторингу використання гормональних контрацептивів для тварин у Харківському регіоні можна зробити припущення, що всього на території України контрацептивних препаратів для свійських тварин використовують, за нашими розрахунками, в 20 разів більше, що становить більше мільйона (1 010 440) тварин різних видів (коти, собаки, свині) [220].

Нами в період досліджень було виявлено, що найменше застосовувались препарати на основі пролігестону, адже із цією діючою речовиною є тільки один зареєстрований в Україні препарат «Ковінан». На нашу думку, на його низьке використання впливає низка чинників, таких як його форма випуску – ін'єкційна, об'єм передбачає застосування для великої кількості тварин, він виробляється за кордоном, тому ціна пов'язана з курсом валют та можливі перебої з імпортом його до нашої держави.

Отримані нами дані стосовно частоти використання з'єднань МА, МПА та пролігестону для пригнічення статевої функції для самок свійських тварин в Україні повністю збігаються з даними деяких авторів щодо використання цих препаратів за кордоном [5, 28, 136, 141, 172, 187].

Нами було проведено дослідження стосовно лікарської форми гормональних препаратів для пригнічення статевої функції у свійських тварин, яка найчастіше застосовується. За отриманими даними, 67% використовуваних гормональних препаратів випускаються у формі таблеток для орального застосування, 28% препаратів є розчином для перорального задавання у формі крапель, 5% – ін'єкційні форми та 0,1% – форми цукрових кубиків. Це підтверджують дані наукової літератури із використання цих препаратів у різних країнах світу.

Згідно з отриманими нами даними, контрацептивні препарати у формі таблеток є більш популярними у використанні з кількох причин: по-перше, ця лікарська форма є найбільш розповсюдженою на ринку ветеринарних препаратів; по-друге, більш дешевою, що підтверджує дані зарубіжних науковців [64, 94, 99, 111, 130, 150]. На другому місці по застосуванню знаходяться препарати у формі крапель, оскільки ця форма є легкою в застосуванні для тварин, її можна задати безпосередньо тварині або змішати з кормом чи водою. Лікарська форма у вигляді ін'єкцій передбачає введення підшкірно гормонального препарату, що не завжди може зробити власник тварини самостійно й потребує залучення фахівців. У формі цукрових кубиків препарат використовується менш за все і, на наш погляд, основною причиною цього можна назвати високу ціну цієї лікарської форми порівняно з таблетованою формою та формою крапель.

Провівши аналіз, ми не знайшли у фахових публікаціях статистичних даних стосовно частоти використання гормональних контрацептивних препаратів для самок і для самців. Тому нами вперше було проведено моніторинг порівняння частоти уживання гормональних контрацептивних препаратів для пригнічення статевої функції та контрацепції і виявлено, що 50,5% препаратів використовували для кішок і тільки 19,1% для котів, 20,3% для сук і 5% для псів. Найменше гормональних препаратів для пригнічення статевої функції було використано для свиней, із них 4,4% для свинок і 0,8% для кнурів. Основною причиною низького відсотку використання гормональних препаратів для свиней є те, що вони були зареєстровані в Україні тільки у 2016 році.

Отримані нами результати досліджень моніторингу використання гормональних контрацептивних засобів для самок свійських тварин продемонстрували те, що найчастіше застосовують препарати на основі МА, переважно для кішок. Існує безліч комерційних назв ветеринарних препаратів із діючою речовиною МА, але спільною ознакою є вміст діючої речовини в дозі 5 мг та здебільшого лікарська форма – таблетки. Всі препарати на основі МА, які ми використовували, зареєстровані в нашій країні й можуть призначатись для кішок, згідно з інструкцією виробників. У той час у деяких інструкціях не вказані побічні ефекти від уживання препарату та нечітко сформовані рекомендації щодо їх застосування.

При задаванні кішкам контрацептивних препаратів на основі синтетичних прогестинів у період еструсу протягом трьох років у 25% тварин діагностували полікістоз яєчників, 30% залозисто-кістозну гіперплазію ендометрію та в 45% змішану патологію (залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію та полікістоз яєчників). Це дослідження висвітлює лише один із способів використання прогестагенних препаратів та їхню побічну дію на організм кішок (застосування в період еструсу), що є досить розповсюдженою схемою їх задавання, але існують й інші способи застосування цих препаратів.

Після проведеного комплексного дослідження щодо ефективності пригнічення статевої функції в кішок та впливу прогестагенних препаратів на статеву систему з використанням найбільш поширених способів задавання гормональних контрацептивних препаратів (фаза статевого циклу, дозування, кратність) у результаті клінічного та сонографічного обстеження тварин встановлено, що після використання гормональних контрацептивних препаратів найбільш часто зустрічається така патологія статевої системи кішок, як гіперплазія ендометрію, ендометрит, метрит, піометра, гідрометра, полікістоз яєчників, а також спостерігалася змішана патологія (водночас два порушення у статевій системі).

Виявлено, що при задаванні контрацептивних препаратів за 7 – 17 діб до початку еструсу у 8,6% кішок було діагностовано патологію статевої системи

( $p \leq 0,05$ ). Відповідно при використанні гормональних контрацептивних препаратів на 1 – 2 добу проєструсу, зміни в статевій системі спостерігалися у 25,5% кішок ( $p \leq 0,05$ ). Якщо прогестагенні препарати давали тваринам на 5-6 добу з початку тічки (єструсу), відхилення в статевій системі в кішок становили 66,6% ( $p \leq 0,05$ ). У той час, коли гормональні препарати задавалися на 1 – 7 добу циклу (проєструс, єструс), кішок із патологією статевої системи було зафіксовано 94,6% ( $p \leq 0,05$ ).

Використання прогестагенних контрацептивних гормональних препаратів для відстрочення тічки та з перервою у використанні один рік або один статевий сезон не викликало незворотних змін у статевій системі кішок. З'ясовано, що переривання тічки, перевищення дози, безперервне їх використання призводило до незворотних змін у статевій системі тварин і потребувало хірургічного втручання.

Слід відзначити, що, незважаючи на велику кількість комерційних назв та асортименту гормональних контрацептивних засобів для кішок, немає безпечного для здоров'я тварини та ефективного методу пригнічення їх статевої функції.

Дослідниками було доведено механізм негативного зворотного зв'язку між органами-мішенями репродуктивної системи та впливу екзогенних гормонів на організм. Прогестерон та інші синтетичні прогестини діють подібно ендогенному прогестерону. В більшості, якщо не у всіх клітинах-мішенях, прогестерон дифундує через клітинні мембрани і зв'язується з прогестероновими рецепторами. Це зв'язування дає змогу прогестероновому рецептору зв'язатись з прогестерон-ефекторним елементом у геномі клітинного ядра, в результаті чого виникає пригнічення або активація транскрипції і трансляції специфічних послідовностей гена, що регулюються прогестероном. Продукти трансляції включають структурні і секреторні білки, ферменти та інші регуляторні білки. В низці тканин прогестерон, подібно естрадіолу, здатен зв'язуватися з рецепторами на клітинних мембранах, викликаючи відповідні ефекти [175 -181]. Проте, не до кінця було досліджено динаміку змін у гормональному фоні самок свійських тварин під впливом екзогенних гормонів під час пригнічення статевої функції [34, 51].

У ході досліджень на породних та безпорідних кішках віком від 1,5 до 7 років, яким задавали гормональні контрацептиви: 5 мг діючої речовини МА в 0 день (початок проєструсу) та на 10 добу статевого циклу, було простежено таке. У контрольній групі тварин рівень прогестерону становив на початок проєструсу (0 день) у середньому  $1,83 \pm 0,72$  нг/мл. На третю добу досліджень, приблизно на початок еструсу, рівень прогестерону у тварин знаходився в межах від 2 нг/мл до 6 нг/мл і в середньому становив  $3,73 \pm 1,09$  нг/мл. На шосту добу досліджень (приблизно кінець еструсу) рівень прогестерону у тварин знаходився в межах від 4 нг/мл до 11 нг/мл і в середньому становив  $9,13 \pm 1,88$  нг/мл. На дев'яту добу дослідження рівень прогестерону підвищувався і в середньому по групі становив  $15,83 \pm 2,46$  нг/мл. При останньому дослідженні рівень прогестерону практично не змінився, але був трохи вищий за попередній, у середньому по групі становив  $17,63 \pm 2,13$  нг/мл.

У дослідній групі тварин на початок еструсу (0 день) рівень прогестерону у тварин був у середньому по групі  $2,6 \pm 1,17$  нг/мл, що на 1,42 рази більше, ніж у контролі ( $p \leq 0,05$ ). На третю добу після давання контрацептивів рівень прогестерону в кішок становив  $9,15 \pm 2,04$  нг/мл, у 2,45 разу збільшився порівняно з контролем ( $p \leq 0,01$ ). На шосту добу рівень прогестерону зростав і становив  $13,43 \pm 3,2$  нг/мл, тобто на 1,47 разу більше порівняно з контрольною групою ( $p \leq 0,05$ ). Протягом наступних трьох діб, дев'ята доба досліджень, рівень прогестерону дещо знижувався і становив  $11,4 \pm 2,18$  нг/мл, що в 1,39 разу менше порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ). Повторне призначення кішкам на 10 добу гормональних контрацептивних препаратів підвищило рівень прогестерону в крові, і на п'яте дослідження його рівень становив  $18,85 \pm 1,91$  нг/мл, що в 1,06 разу більше порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ).

У контрольній групі кішок рівень прогестерону підвищувався з кінця проєструсу та початку еструсу, і максимальний показник у тварин становив від 14 нг/мл до 20 нг/мл на 12 добу статевого циклу.

У контрольній групі тварин після використання оральних контрацептивів МА в дозуванні 5мг рівень прогестерону підвищувався до 6 доби, а потім починав



знижуватися. На 10 добу статевого циклу, при повторному задаванні МА, рівень прогестерону у тварин знову починав підвищуватись від 16 нг/мл до 22 нг/мл. Зрозуміло, що у тварин рівень прогестерону підвищувався після овуляції і був пов'язаний із розвитком жовтих тіл у яєчниках кішок, а в дослідній групі овуляція фолікулів не відбувалась і жовті тіла в яєчниках не утворювались, а підвищений рівень прогестерону в крові був спричинений використанням оральних контрацептивів, за рахунок екзогенного синтетичного аналогу прогестерону на основі діючої речовини 5 мг МА.

За даними ряду авторів [78, 80, 116, 124, 127], як ендогенний синтетичний аналог прогестерону, так і екзогенний прогестерон викликають у тварин збільшення матки в об'ємі і гіперплазію ендометрію, при цьому шийка матки закривається, а мускулатура матки та яйцепроводів втрачає здатність скорочуватись [130, 136, 141, 172, 187]. У цей період місцевий імунітет у матці знижується, що необхідно для імплантації ембріонів. Низький імунітет полегшує проникнення і розвиток мікробів у матці. Під дією прогестерону відбувається гіперплазія молочних залоз.

У дослідній групі тварин рівень прогестерону в крові значно перевищував його показники в кішок контрольної групи, статистично вірогідно ( $p \leq 0,05$ ). У подальшому це може призвести до патології в організмі тварин, особливо статевої системи та молочної залози.

Отримані нами результати підтверджують дані деяких авторів [73, 124] щодо прогестерон-залежної природи патології матки та яєчників, але не тільки залежність від прогестерону викликає зміни в репродуктивній системі самок. На нашу думку, виходячи з отриманих результатів дослідження, основна причина – це різкі, багаторазові коливання рівня прогестерону, які відбуваються під час задавання екзогенних прогестинів, при цьому з кожним новим коливанням рівня прогестерону виникає більша вірогідність розвитку патології матки та яєчників.

Усі зареєстровані в Україні гормональні контрацептивні препарати для самок свійських тварин у показаннях до застосування мають два завдання для

розв'язання: це пригнічення статевої функції (переривання ознак еструсу) і контрацепція, тобто переривання вагітності після небажаної злучки із самцем.

Дослідники зазначають [150, 187], що в основі більшості способів переривання вагітності в кішок лежить гальмування впливу прогестерону на матку та прикріплення плаценти.

Проте українські виробники прогестагенних препаратів, зокрема на основі МА, вказують в настановах, що при задаванні тварині препарату не пізніше ніж за 24 години після небажаної в'язки із самцем буде досягнуто контрацептивний ефект, тобто попередження небажаної вагітності. Нас це зацікавило, ми хотіли перевірити цей ефект і тому провели дослідження ефективності контрацептивної дії вказаних препаратів. Через 6 годин після парування із самцем тваринам задавалися препарати на основі МА згідно з інструкцією виробників. Було виявлено, що, незважаючи на задавання контрацептивних препаратів відповідно до інструкції виробника, більшість тварин завагітніла. Переривання вагітності не спостерігалось при різному дозуванні МА та задаванні згідно з інструкцією не пізніше 24 годин після парування із самцем. Сонографічним методом у матці тварин було виявлено від чотирьох до шести зародків, що відповідає фізіологічній нормі вагітності кішок.

Представлена фармакологічна група препаратів не має контрацептивного ефекту й не попереджує небажану вагітність, навіть якщо їх давати через 6 годин після парування із самцем. При задаванні МА в дозі 5 мг 85,8% кішок завагітніли ( $p \leq 0,05$ ), при дозуванні 10 мг МА – 62,5% ( $p \leq 0,05$ ), а при задаванні 15 мг МА – 75% самок ( $p \leq 0,05$ ). Рекомендовані гормональні препарати не вирішують питання попередження небажаної вагітності навіть при суворому дотриманні показань до застосування, а навпаки, якщо логічно розглядати механізм гормональної регуляції вагітності, не переривають, а зберігають вагітність у тварин.

У науковій літературі описано дію нового препарату «Супрелорин» («Virbac», Франція) у вигляді підшкірного імплантата, агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) з діючою речовиною деслорелін, який ліцензований

у деяких європейських країнах, для довготривалої супресії фертильності в дорослих псів і самців тхорів [101, 103, 104, 208].

Велика мінливість тривалості супресії гонадальної активності створює труднощі, та досить складним є завдання визначення оптимального часу реімплантації підшкірного імпланта. Тимчасова фаза стимуляції, що відбувається протягом тижня після імплантації «Супрелорину», може індукувати в дорослих кішок плідючу тічку, яка може призвести до небажаної вагітності. Оскільки, препарат є достатньо новим, немає чіткої інформації стосовно ефективності та тривалості дії цього медикаменту при використанні для кішок [104, 109, 112, 157, 167, 181, 184].

У ході дослідження визначення ефективності й тривалості застосування агоніста ГнРГ для супресії репродуктивної функції в кішок при вживленні імпланта «Супрелорин» 4,7 мг різним віковим групам кішок (препубертатні та пубертатні) отримані нами результати свідчили про те, що в препубертатних самок (вік 3 – 6 місяців) стадія збудження статевого циклу проявлялась через 480 - 1567 діб після введення імпланта, і в середньому тривалість статевого циклу становила  $920 \pm 107$  діб (більше 30 місяців), що в 5 разів довше, ніж зазначено в інструкції із застосування цього препарату ( $p \leq 0,05$ ). У кішок після проведення оваріогістеректомії були виявлені зміни в статевій системі: нерівномірність структури ендометрію (18,2%), зменшення розмірів яєчників (6,4%), кіста яєчників (2,4%).

У пубертатних самок (вік 7 місяців - 3 роки) у разі вживляння імпланта після останньої тічки стадія збудження статевого циклу проявлялась через 120 до 730 діб і в середньому тривалість статевого циклу становила  $379 \text{ діб} \pm 68$  (приблизно 13 місяців), у 2,1 разу більше, ніж зазначено в інструкції ( $p \leq 0,05$ ). У кішок цієї групи після проведення оваріогістеректомії спостерігались порушення в статевій системі, такі як гіперплазія ендометрію (19,3%), нерівномірність структури та пористість ендометрію (9,4%), кіста яєчників (4,2%).

Згідно з отриманими нами результатами підшкірний імплант «Супрелорин» є досить ефективним препаратом довготривалого пригнічення статевої функції для кішок.

Під час проведення нами досліджень щодо різних методів пригнічення статевої функції та контрацепції кішок було апробовано шість препаратів під різними комерційними назвами («Контрик для самок», «Ноноестрон»; «ЕКС 5»; «Стоп-інтим», «Секс Бар'єр», «Медропет») та з різними діючими речовинами (МА, МПА), але всі вони не є безпечними для здоров'я кішок і призводять до незворотних змін у статевій системі тварин, що в підсумку веде до операційного втручання.

Як засвідчують результати досліджень, відсоток патології репродуктивної системи кішок при використанні гормональних контрацептивів є досить високим, якщо застосовувати препарати навіть згідно з інструкцією виробника. При проведенні дослідження в пошуку дієвого, оптимального та найбільш безпечного способу контрацепції кішок за допомогою існуючих, зареєстрованих медикаментозних препаратів тваринам задавали контрацептивний препарат на основі МПА за схемою: одна таблетка один раз на місяць, протягом 20 місяців, у період, коли не було проявлено у тварин ознак тічки.

У разі використання препарату «Медропет» за схемою виробника було зареєстровано 60,5% кішок із розладами статевої системи (ГЕ, піометра, кіста яєчників, ендометрит, метрит) та 39,5% тварин, які були клінічно здорові. В групі тварин, яким задавали препарат на основі МПА за розробленою нами схемою, розлади статевої системи спостерігались у 17,5% кішок, а 82,5% тварин були клінічно здоровими ( $p \leq 0,05$ ). В результаті досліджень протягом 20 місяців виявлено, що при застосуванні контрацептивного препарату на основі МПА в схемі: одна таблетка (5 мг) один раз на місяць, у період, коли не було виявлено ознак тічки у тварин – у дослідній групі розладів у статевій системі серед кішок було менше на 43% порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ).

У кішок було діагностовано такі розлади статевої системи: ГЕ (34,4%), метрит (13,3%), ендометрит (13,3%), піометра (22,2%), кіста яєчників (16,6%).

Найбільш поширеною патологією була ГЕ, яка спостерігалась у 31,9% тварин, піометра становила 26,1%, кіста яєчників – 20,3%, ендометрит – 13%, метрит – 8,7%. Така патологія, як піометра і кіста яєчників, має незворотний характер.

Незважаючи на те, що в дослідній групі ГЕ становила 42,8%, метрит – 28,6%, ендометрит – 14,3%, піометра – 9,5%, а кіста яєчників – 4,8%, така патологія, як гіперплазія ендометрію, ендометрит і метрит, є виліковними і не потребують хірургічного втручання.

При використанні гормонального препарату на основі МПА в схемі: один раз на 30 діб до ознак проявлення тічки – в організмі кішок не виникає гормональних спалахів прогестерону, які є чинниками розвитку патології репродуктивної системи (ендометриту, метриту, піометри, кісти яєчників). Рівень статевих гормонів витримується на більш-менш однаковому рівні, не завдаючи шкоди статевій системі та організму в цілому.

Натомість при використанні препарату на основі МПА в схемі, затвердженій виробником, тобто 1 таблетка (5 мг) один раз на тиждень, не більше 20 місяців поспіль у період між тічками, відбувається спалах прогестерону, який доповнюється введенням екзогенних прогестагенів, що, у свою чергу, є причиною виникнення патології репродуктивної системи кішок.

У процесі проведення досліджень ефективності різних препаратів та схем гормональної контрацепції в кішок нами було розроблено та з'ясовано ефективність способу комплексної медикаментозної контрацепції. Цей спосіб являє собою сполучення гормонального контрацептиву та гомеопатичного ін'єкційного комплексу для зменшення негативного впливу екзогенних прогестагенів на репродуктивну систему та молочну залозу кішок і досягнення ефективного пригнічення статевої функції.

Препарат «Оваріовіт» належить до комбінованих гомеопатичних лікарських препаратів. Основними показаннями до застосування цього препарату є відновлення функції яєчників, регулювання статевої циклічності, стимулювання виділення гонадотропних гормонів та овогенезу, підвищення запліднюваності.

Його призначають при анестрії, гіпофункції яєчників, порушенні статевих циклів, а також для усунення наслідків використання гормональних контрацептивів: гіперфункції яєчників, фолікулярної кісти [14].

«Мастометрин» належить до комбінованих гомеопатичних препаратів. Він має протизапальну дію, підвищує тонус і скорочувальну здатність міометрію, відновлює структуру та функцію ендометрію, стимулює тканевий імунітет і підвищує бактерицидні якості цервікального слизу. «Мастометрин» призначають самкам домашніх тварин (корови, свині, кобили, хутрові звірі, кішки та суки) для лікування запальних процесів репродуктивних органів і молочної залози та профілактики ускладнень після використання гормональних контрацептивних препаратів [14].

У досліді на кішках було виявлено, що в групі тварин при задаванні тільки МА тваринам у 25% діагностували піометру, у 20% кішок при пальпації спостерігалось ущільнення консистенції молочної залози, що здебільшого локалізувалась в 4-ій та 5-ій парах молочних пакетів, у 15% самок розвинулась ГЕ та збільшення молочної залози. При клінічному огляді було виявлено в 10% самок мастопатію, 5% тварин було діагностовано КГЕ, метрит та ендометрит. Більший відсоток діагностованої патології мав незворотний характер і потребував оперативного втручання.

У разі застосування комплексної схеми (МА+ Оваріовіт +Мастометрин) у 27,3% тварин діагностували ГЕ, у 18,2% самок – метрит і мастопатію. В той час 9,2% становили такі розлади статевої системи і молочної залози, як ендометрит, піометра, ущільнення та збільшення молочної залози. КГЕ не було діагностовано в жодної тварини цієї групи. Вся патологія статевої системи та молочної залози в дослідній групі мала зворотний характер.

У групі кішок при використанні препарату МА було зареєстровано 35% тварин із розладами статевої системи і молочної залози та 65% – клінічно здорових тварин. У групі кішок, яким задавали гормональний контрацептивний препарат у комбінації з гомеопатичними препаратами, розлади статевої системи

та молочної залози становили 19%, в той час як 81% тварин були клінічно здорові ( $p \leq 0,05$ ).

При комплексному використанні контрацептивного препарату на основі МА з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин» відсоток хворих тварин у дослідній групі (розлади у статевій системі та патологія молочної залози) серед кішок був менший на 16% порівняно з контролем, достовірно ( $p \leq 0,05$ ).

Цей спосіб передбачає ефективне та безпечне пригнічення статевої функції в кішок за допомогою наявних гормональних контрацептивів та зниження патології у статевій системі та молочній залозі за рахунок дії гомеопатичного комплексу.

Згідно з проведеним моніторингом та динамікою використання гормональних контрацептивних засобів для самок свійських тварин за чотири роки в Харківському регіоні, кількість сук, яким задавали прогестагенні препарати становила 20,3%, у той час як кішок було оброблено 50,5% від загальної кількості тварин. Однією з причин меншого числа оброблених сук є особливий статевий цикл, при якому середній інтервал між тійками становить 6 – 8 місяців, більш спокійна їхня поведінка під час стадії збудження статевого циклу порівняно з кішками, і тому вони не потребують такої значної кількості препаратів для пригнічення статевої функції.

У ході дослідження ефективності використання, побічної дії на репродуктивну систему та найбільш частих способів застосування гормональних контрацептивних препаратів (фаза статевого циклу, дозування) було виявлено, що на першому та другому році після застосування гормональних контрацептивних препаратів найбільш часто в сук зустрічається така патологія статевої системи, як гіперплазія ендометрію, ендометрит, метрит, піометра, гідрометра, полікістоз яєчників, а також спостерігалася змішана патологія (полікістоз яєчників, піометра).

Ефективність та безпечність екзогенних гормональних препаратів для пригнічення статевої функції залежить від стадії статевого циклу, в яку їх було дано тварині. При застосуванні контрацептивних препаратів за 7 – 15 діб до

початку еструсу спостерігалось 9,4% сук із патологією статевої системи ( $p \leq 0,05$ ). Це є оптимальним часом задавання тваринам контрацептивів. При використанні гормональних контрацептивних препаратів на 1 – 2 добу проеструсу зміни в статевій системі спостерігалися в 32% сук ( $p \leq 0,05$ ). У той час, коли прогестагенні препарати застосовували тваринам на 5 – 6 добу з початку тічки (еструс) відхилення в статевій системі в сук становили 83,8% ( $p \leq 0,05$ ). Найчастіше тваринам задавалися гормональні препарати на 1 – 7 добу циклу (проеструс, еструс) і було діагностовано патологію статевої системи у 89,6% сук ( $p \leq 0,05$ ).

За даними ряду авторів [78, 80, 90, 136, 141, 187], іноді виникає побічна дія на організм у здорових самок при проведенні короткотривалого (кілька тижнів) або середньотривалого (декілька місяців) курсу використання прогестерону, однак достовірних даних про частоту її виникнення немає. При довготривалому використанні прогестинів (6 – 12 місяців і більше) в контрольованому дозуванні в більшості тварин побічні ефекти виникають іноді або зовсім не відзначаються. Якщо у статевозрілих, молодих тварин уживання прогестину було розпочато не в період тічки, то при первинному розвитку побічних ефектів, можна припустити, що тварина мала субклінічні зміни, які загострилися після використання прогестину, але повторні випадки розвитку патології слід розглядати як потенційні побічні ефекти терапії прогестинами. Застосування прогестинів у підвищених дозах, повторне, тривале використання прогестерону в середніх дозах може викликати КГЕ [99, 124, 127, 132].

Отримані нами дані свідчать про те, що приймання прогестагенних контрацептивних гормональних препаратів для відстрочення тічки за 7 – 15 діб до початку еструсу не викликало незворотних змін у статевій системі сук, а діагностовані підлягають консервативному лікуванню. В той час як переривання тічки, перевищення дози цих препаратів, безперервне їх використання з порушенням інструкції призводить до незворотних змін у статевій системі тварин і веде до хірургічного втручання, що підтверджує дані наукових публікацій закордонних науковців [73, 78, 80, 189].



Деякі дослідників вважають [18, 27, 46, 53], що сонографія вже давно стала важливим складником у діагностиці свійських тварин. Застосування УЗД як інструмента в репродукції собак та кішок розширилося від початкової ролі в діагностиці ранніх термінів вагітності до його поточного використання в підході до клінічного розмноження (акушерство, непліддя, розлади репродуктивної системи та ін.). Ультрасонографія стала стандартом практики, при діагностичному ультразвуковому дослідженні можна дізнатися про первинні патологічні розлади. Останні розробки в технології сонографічного обладнання дозволили поліпшити візуалізацію репродуктивної анатомії. За допомогою сонографічної діагностики можна діагностувати початкові стадії змін у матці, яєчниках та молочній залозі самок домашніх тварин [18, 27, 46, 53, 63, 93]. Але діагностика репродуктивної системи в собак і кішок є досить складною внаслідок їхніх фізіологічних особливостей, тому не завжди є можливість візуалізувати всі структури статевих органів [64, 93, 98].

Багато досліджень було проведено за допомогою сонографічного методу стосовно змін в яєчниках під час овуляції в сук, при кістозі яєчників, синдромі оваріального ремнанта, фолікулярного розвитку в ранній лютеальній фазі, діагностиці яєчників та матки під час еструсу овуляції та ранньої вагітності тварин. Але не було повною мірою проведено дослідження комплексних змін у матці, яєчниках, молочній залозі при даванні гормональних контрацептивних засобів для пригнічення статевої функції в сук.

У результаті УЗ дослідження яєчників та матки сук було візуалізовано неовулюючі яєчники, які не містили будь-яких окремих структур, були невеликі за розміром (1,09x0,86 см), овальної форми, гомогенної структури, гіперехогенні щодо оточуючих тканин. Стінки матки гіперехогенні, однорідної структури з рівними границями. Шари матки диференціювалися дуже слабо. Товщина рогу матки становила 0,64 см, що відповідає фізіологічній нормі для собак цієї породи (0,4-0,8 см). Паренхіма молочної залози однорідної структури, гіперехогенна. У структурі однакова кількість жирової та залозистої тканини.

Натомість у двох сук, яким призначалися гормональні препарати було виявлено пухлини яєчників, представлені одиночними гіпоехогенними утвореннями з кількома ехонегативними кістозними порожнинами. Солідна структура новоутворення яєчника вказувала на можливу злоякісність. Ехонегативні ділянки, які містяться в ній, – це зони некрозу і крововиливів. Межі пухлини яєчника виражені чітко, їхній контур гладкий. При УЗ діагностиці матки була підтверджена піометра згідно з даними анамнезу. При цьому діаметр рогів матки був збільшений (правий – 2,26см, лівий – 2,65 см). У порожнині матки виявлено гіпоехогенний екссудат, діаметр якого в правому розі – 1,91 см, а в лівому – 1,51 см). Шари матки чіткі гіперехогенні. Під час візуального огляду виявили пухлину на 4-му та 5-му пакетах молочної залози, сонографічно було діагностовано об'ємне утворення із центрально розташованим гіпоехогенним вогнищем, розміром 1,96 x 0,71см. Межі пухлини не рівні, не чіткі, за цими показниками можна припустити, що новоутворення має злоякісний характер.

На суках було проведено порівняння сонографічної картини при патологічних змінах в яєчниках, матці та молочній залозі в разі застосування прогестагенних препаратів та без їх використання. Стосовно діагностики молочної залози, то в науковій літературі, на жаль, мало детально описаних результатів сонографічної діагностики при патології молочної залози у свійських тварин. За допомогою сонографії ми спостерігали в сук початкову стадію розвитку пухлин молочної залози, що сонографічно діагностувалось як об'ємне новоутворення із центрально розташованим гіпоехогенним вогнищем, розміром 1,96x0,71 см, межі пухлини не рівні, не чіткі, тканинна структура молочної залози гетерогенна, із чисельними гіперехогенними та гіпоехогенними зонами, не було також чіткої візуальної диференціації жирової та залозистої тканин. Ехографічна структура пухлини нерівномірно овальної форми, контури не чіткі, внутрішня структура пухлини гіпоехогенна, гомогенна з невеликою кількістю гіперехогенних включень, місцева температура шкіри була підвищена. Інтенсивний ріст пухлини був спричинений уживанням гормонального

контрацептиву, що клінічно проявлялося вже через тиждень після застосування препарату збільшенням новоутворення вдвічі.

При використанні агоніста ГнРГ «Супрелорин» для пригнічення статевої функції в сук, згідно з динамікою змін рівня гормонів, у самок не відбувалося різких коливань рівня прогестерону, який підвищує вірогідність розвитку патології статевої системи та молочної залози. Впродовж періоду використання гормонального імплантата на основі деслореліну «Супрелорин» у тварин не діагностували ознак запалення чи гіперплазії органів статевої системи, що підтверджували дані сонографічних та цитологічних досліджень. Цитологічний профіль вагінальних мазків сук у співвідношенні з рівнем прогестерону мав незначні розбіжності та спостерігалась плутанина у фазах статевого циклу, коли дієструс різко змінювався проєструсом.

При використанні цього методу пригнічення статевої функції в сук спостерігався так званий «спалахоподібний ефект» – підвищення рівня прогестерону, картина еструсу в вагінальній цитології на 7 – 17 добу після імплантації ( $p \leq 0,05$ ), на відміну від даних наукової літератури, де вказується 7 – 14 діб, але це є частиною механізму дії агоніста ГнРГ на організм тварини. Виникнення «спалахоподібного ефекту» є одним із недоліків цього методу пригнічення статевої функції, адже він передбачає досить тривалу ізоляцію самки від самців, що є не завжди зручним для власників тварин. У результаті отриманих даних можна рекомендувати використання агоніста ГнРГ «Супрелорин» 4,7 мг для супресії репродуктивної функції в сук, але слід знати, що в період із 7 до 17 діб після підшкірного введення препарату може бути фертильний еструс і незапланована вагітність при коїтусі із самцем.

Існує багато препаратів, здебільшого гормональних, для пригнічення та контрацепції в сук, але, незважаючи на великий асортимент, усі вони мають негативний вплив на статеву систему й молочну залозу. Навіть при дотриманні інструкції до застосування є високий відсоток ризику розвитку патології у тварин.

Саме тому ми розробили й дослідили ефективність нового способу комплексної контрацепції в сук. Було вирішено використати найбільш

розповсюджену діючу речовину МА для супресії репродуктивної функції з одночасним поєднанням гомеопатичних препаратів для репродуктивної системи самок домашніх тварин «Оваріовіт» та «Мастометрин». Однією з рекомендацій у показаннях до застосування цих гомеопатичних препаратів є профілактика наслідків гормональної терапії [14].

У публікаціях описані дослідження [17] дії препарату «Мастометрин» при лікуванні гострого ендометриту в сук. За даними авторів, покращення загального стану тварин і зникнення клінічних проявів гострого ендометриту (підвищення температури, виділення з вульви) спостерігались у 83,3% тварин на четверту добу лікування препаратом «Мастометрин», у 16,7% сук покращення спостерігали на п'яту добу лікування. При лікуванні препаратом «Мастометрин» прояви гострого ендометриту зникали в середньому на 5 – 6 добу, порівняно з групою тварин, для якої застосовували традиційну схему лікування (окситоцин, цефазолін, метронідазол, внутрішньовенні ін'єкції 5% розчину глюкози, 10% розчину хлориду кальцію двічі на тиждень), зникнення клінічних проявів спостерігали на 10 – 13 добу лікування. Через 4 – 6 місяців у всіх пролікованих тварин спостерігали нормальну тічку.

Оскільки були отримані позитивні дані при лікуванні гострого ендометриту в сук гомеопатичним препаратом «Мастометрин», ми вирішили провести дослідження ефективності комплексної схеми гормональної та гомеопатичної терапії із застосуванням препаратів «Оваріовіт», «Мастометрин» та МА на клінічно здорових суках віком від 2 до 7 років.

Після курсу гормональної терапії МА за затвердженою схемою виробника було виявлено в 33,3% самок мастопатію та ущільнення стромы молочної залози, 13,4% збільшення останніх пакетів молочної залози. У 20,0% самок було діагностовано ГЕ та КГЕ. Діагноз піометри було поставлено 13,3% сук цієї групи. Ендометрит та метрит діагностували у 20,0% тварин.

У той час у сук із застосуванням препаратів «Оваріовіт», «Мастометрин» та МА було отримано такі результати: у 42,8% тварин діагностовано метрит та ендометрит, у 14,3% тварин виявлено ГЕ. Ущільнення консистенції молочної

залози діагностовано у 28,6% сук, а збільшення строми молочної залози в 14,3% тварин. Такої патології, як піометра, КГЕ та мастопатія, не було виявлено в жодної тварини.

У контрольній групі тварин було зареєстровано 38,5% сук із різноманітними розладами статеві системи та 60,5% тварин, які були клінічно здорові. В дослідній групі сук, яким давали гормональний препарат у комплексі з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин» за розробленою схемою, розлади статеві системи були в 17,5% самок, у той час як 82,5% тварин були клінічно здорові ( $p \leq 0,05$ ).

Даними, отриманими в результаті досліджень, було доведено, що внаслідок комплексного використання контрацептивного препарату на основі МА з гомеопатичними препаратами «Оваріовіт» та «Мастометрин» відсоток хворих тварин (розлади в статевій системі та патологія молочної залози) серед сук у дослідній групі хворих було менше на 21% достовірно порівняно з контрольною групою тварин ( $p \leq 0,05$ ).

Застосування медикаментозного способу пригнічення статеві функції в комбінації з гомеопатичними препаратами для репродуктивної системи тварин продемонструвало значне зменшення патології репродуктивної системи та молочної залози в сук. Використання гомеопатичних засобів, з одночасним задаванням синтетичних прогестагенів зменшило негативний вплив на репродуктивну систему й молочну залозу самок тварин із цілковитим усуненням проявів еструсу та стадії збудження.

Пригнічення статеві функції у свинок є актуальним і практично не вивченим питанням. Вченими було виявлено, що близько 70% свинок під час стадії збудження втрачають від 2 до 10 кг живої маси й травмують одна одну. Статева зрілість у свинок настає в 4,5 – 5,5 місяців, і вони циклічно приходять в стадію збудження, яка триває від 2 до 5 діб. Тічка у свинок повторюється через кожні 18 – 25 діб. Якщо свинка використовується для відгодівлі й утримується в невеликому фермерському господарстві або в приватного господаря, то прояви

статевої охоти, втрата живої маси й травмування себе та інших самок спричиняє досить значні економічні збитки [44, 52, 96, 170].

Використання гормональних препаратів у формі депо-ін'єкцій для цього виду тварин не можливе, бо, по-перше, вони не зареєстровані в нашій країні для свиней, а по-друге, ці препарати мають властивість депонування в жировій тканині, чим зумовлена довготривала їх каренція та дія на організм у цілому, тому є висока вірогідність того, що ці препарати можуть залишатись в організмі тварини після забою.

Нами було проведено дослідження на 32 тваринах віком 8 місяців. Середня жива вага тварин становила 100 кг.

При даванні орального розчину МА в дозуванні 200 мг через 13 – 15 діб після закінчення статевої охоти 14 діб поспіль статева охота в них не проявлялась і статевий цикл у шести свинок подовжувався на 20 – 30 діб. У двох тварин статева охота пройшла вчасно і тривалість статевого циклу після задавання препарату не змінилась. Середня тривалість статевого циклу тварин становила  $40 \pm 3,45$  діб ( $p \leq 0,001$ ).

У разі призначення орального розчину МА в дозуванні 50 мг за 1 – 3 доби до початку статевої охоти 25 діб поспіль тривалість статевого циклу під час застосування препарату не змінилася в чотирьох тварин, а в трьох тварин статева охота настала пізніше і тривалість статевого циклу подовжувалася на 7 – 10 діб. Середня тривалість статевого циклу в цій групі тварин під час задавання препарату становила  $25 \pm 2,04$  діб ( $p \leq 0,05$ ). Після закінчення курсу вживання препарату тривалість наступного статевого циклу не змінилась у двох тварин, у чотирьох свинок статева охота настала пізніше і цикл був подовжений на 6 – 10 діб. В однієї тварини циклічність настала через 19 діб. Середня тривалість статевого циклу після задавання препарату в третій дослідній групі становила 29 діб ( $p \leq 0,05$ ).

При даванні тваринам таблетованого МА в дозуванні 50 мг за 1 – 3 доби до початку статевої охоти 25 діб поспіль статевий цикл не змінився в п'яти тварин. У трьох тварин статева охота настала пізніше і статевий цикл був зміщений на 5 –

12 діб. Після закінчення курсу МА терміном 25 діб у п'яти свинок тривалість статевого циклу суттєво не змінилась. У двох тварин статева охота настала пізніше і статевий цикл подовжився на 7 – 9 діб. В однієї свинки статевий цикл подовжився на 21 добу. Середня тривалість статевого циклу в четвертій групі тварин після курсу задавання препарату становила  $28 \pm 2,95$  діб ( $p \leq 0,05$ ).

Використання препаратів на основі МА подовжує статевий цикл самок свиней у середньому від 6 до 18 діб, але є не досить ефективним стосовно пригнічення статевої функції. Кращими були отримані результати щодо подовження статевого циклу свинок і становили 40 діб, що збігається з даними наукової літератури [166].

Недоліком використання МА для свиней є низький рівень пригнічення статевої функції як при різному дозуванні, так і в разі призначення таблетованої або рідких форм гормональних препаратів. Тому ми вважаємо, що недоцільно застосовувати препарати на основі МА для пригнічення статевої функції у свиней в Україні.

На наш погляд, для свиней є перспективними дослідження в напрямі розроблення нехірургічного способу механічної контрацепції та інструменту для механічної контрацепції тварин. Ці методи є простими в застосуванні, абсолютно безпечними для здоров'я тварин та ефективними щодо пригніченні їхньої статевої функції. Попередньо отримані позитивні результати свідчать про необхідність продовжити дослідження в цьому напрямі.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано нове розв'язання завдання щодо застосування препаратів для пригнічення статевої функції в кішок, сук і свиней, їх ефективності, оптимального способу застосування та виявлення побічної дії на статеву систему та молочну залозу. Розроблено та вдосконалено дієві фармакологічні способи пригнічення статевої функції в цих тварин.

1. Встановлено, що за останні чотири роки в Харківському регіоні гормональні контрацептивні препарати було застосовано в кількості 50862 доз кішкам, сукам та свинкам. З'ясовано, що найбільш поширеною діючою речовиною є МА. Частіше (67 %) прогестагени використовувались у формі таблеток. У 50,5 % випадків ці препарати застосовувались кішкам, 19,1 % – котам, 20,3 % – сукам, у 5 % випадків – псам. Для свинок та кнурів використовувались 4,4 % та 0,8 % препаратів відповідно.

2. Установлено, що оптимальним терміном використання прогестагенних препаратів для кішок та сук є 7–15 доба до початку еструсу за схемою для кішок 10 мг МА двічі на місяць, для сук – 5 мг МА 20 діб поспіль. При цьому зміни (ГЕ), які відбувалися в статевій системі тварин, становили 8,6 % у кішок та 9,4 % у сук і мали зворотний характер. Найбільше тварин (94,6 % кішок та 89,6 % сук) із патологією репродуктивної системи, такою як піометра, гідрометра, полікістоз яєчників та змішана патологія, було виявлено при застосуванні прогестагенів у період 1–7 доби статевого циклу (кінець проеструсу, початок еструсу).

3. Доведено, що розладів у статевій системі кішок діагностовано на 43 % менше порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ) в результаті використання контрацептивного препарату на основі МПА за схемою: одна таблетка (5 мг) один раз на місяць (протягом 20 місяців) у міжестральний період. При цьому патологія репродуктивної системи тварин мала зворотний характер.

4. Виявлено, що при пероральному задаванні контрацептивів рівень прогестерону в кішок підвищувався до 6-ї доби в 1,47 разу ( $p \leq 0,05$ ), а знижувався відповідно з 9-ї доби в 1,39 разу ( $p \leq 0,05$ ). При повторному використанні (на 10-ту добу



статевого циклу) контрацептивних препаратів рівень прогестерону підвищувався в 1,65 рази ( $p \leq 0,05$ ). Упродовж дослідження в дослідній групі тварин рівень прогестерону в крові кішок вірогідно вище ( $p \leq 0,01$ ) порівняно з контрольною групою тварин. Високий рівень прогестерону в крові кішок та його різкі, багаторазові коливання призводять до патології в статевій системі й молочній залозі тварин.

5. З'ясовано, що препарати різних виробників на основі МА в дозах 5 мг, 10 мг та 15 мг при призначенні через 6 годин після коїтусу не викликають контрацептивного ефекту в кішок усіх трьох дослідних груп ( $p \leq 0,05$ ).

6. Установлено, що застосування підшкірного імпланта «Супрелорин» (4,7 мг) кішкам препубертатного віку відтерміновує проявлення стадії збудження статевого циклу в середньому на 30 місяців ( $p \leq 0,001$ ). У кішок пубертатного віку стадія збудження статевого циклу настає в середньому через 13 місяців ( $p \leq 0,001$ ).

7. Виявлено, що в сук на 7–17-ту добу після введення препарату «Супрелорин» відбувається «спалахоподібний ефект» – підвищення рівня прогестерону, що підтверджено цитологічною картиною вагінальних відбитків поверхневих клітин епітелію піхви під час еструсу. Рівень прогестерону в самок під час використання агоніста ГнРГ, підвищується поступово, як і при фізіологічному перебігу еструсу в тварин ( $p \leq 0,05$ ).

8. Установлено, що при використанні комплексної схеми контрацепції – комбінації гормонального препарату на основі МА та гомеопатичних препаратів «Оваріовіт» і «Мастометрин» – кількість розладів статевої системи та молочної залози менша на 16 % серед кішок і на 21 % – серед сук, ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з контролем. Розлади статевої системи у тварин, що виникають за використання запропонованої схеми, мають зворотний характер і не потребують хірургічного втручання.

9. З'ясовано, що препарат на основі МА при застосуванні свинкам за 13–15 дів після останньої статевої охоти в дозі 200 мг діючої речовини впродовж 14 дів пригнічує стадію збудження, прояв статевої охоти та подовжує в них тривалість статевого циклу в середньому від 6 до 20 дів ( $p \leq 0,001$ ). Гормональний препарат,

заданий у дозі 50 мг МА на тварину за 1-3 доби до початку статевої охоти курсом 25 діб поспіль у формі крапель, подовжує перший статевий цикл свинок на 3 доби, а другий статевий цикл на 7 діб ( $p \leq 0,05$ ). Таблетований препарат у дозі 50 мг МА на тварину за 1-3 доби до початку статевої охоти курсом 25 діб поспіль подовжує перший і другий статевий цикл свинок на 2 та 6 діб відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Використання препаратів на основі МА в різних дозуваннях і лікарських формах подовжує статевий цикл свинок на короткий термін і не є ефективним для пригнічення стадії збудження у свинок на відгодівлі.

## ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для пригнічення статевої функції в сук і кішок потрібно призначати гормональні препарати тільки після обов'язкового клінічного обстеження самок (огляд, сонографія, вагінальна цитологія, визначення рівня статевих гормонів). Застосовувати контрацептивні препарати можна тільки клінічно здоровим тваринам, без будь-яких змін у статевій системі та молочній залозі за 7 – 15 діб до еструсу, за такою схемою: для кішок 10 мг МА 2 рази на місяць, для сук 5 мг МА 20 діб поспіль.
2. Використовувати спосіб медикаментозної контрацепції в кішок препаратом на основі МПА в дозуванні одна таблетка (5 мг) один раз на місяць у період відсутності проявів тічки, курсом 20 місяців поспіль (Патент на корисну модель від 25.01.2018 №122925).
3. Для зменшення побічного впливу на статеву систему сук та кішок пропонується використовувати спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин, що полягає в одночасному застосуванні контрацептивного препарату на основі МА з внутрішньом'язовим введенням гомеопатичних препаратів «Оваріовіт » та «Мастометрин» в дозуванні для собак середніх та великих порід 2 – 4 мл, кішок та маленьких порід собак 0,5 – 2 мл, курсом 6 тижнів (Патент на корисну модель від 10.01.2018 №122511).
4. Підшкірний імплант «Супрелорин» (4,7 мг) рекомендується застосовувати кішкам препубертатного віку для тривалого відтермінування проявів стадії збудження статевого циклу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агеева А. В. Влияние контрацептивных препаратов на основе синтетического прогестерона на организм кошек. *Российский ветеринарный журнал*. Москва. 2015. № 3. С. 19–20.
2. Аллен В. Э. Полный курс акушерства и гинекологии собак. Москва: Аквариум, 2006. 448 с.
3. Багдань Ш. Современное предупреждение беременности и планирование семьи. Будапешт: Графит Пенсил, 1998. С. 34–42.
4. Бенюк В. О., Усевич І. А. Практичні аспекти гормональної контрацепції. *Медицинські аспекти здоров'я жінки*. 2006. № 2 (20). С. 24–28.
5. Бороян Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. Москва: Мед. информ Агентство, 1999. 169 с.
6. Васецька А. І. Негативний вплив прогестагенних препаратів на статеву систему кішок. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2016. Том 18, №1, (65). Ч. 1. С. 8–13.
7. Васецька А. І. Рівень прогестерону у крові кішок під час пригнічення статевої функції гормональними контрацептивами. *Вісник Сумського національного аграрного університету*. 2016. №11(39). С.185 – 188.
8. Васецька А. І. Сонографічна діагностика змін у статевих органах та молочній залозі собак після застосування контрацептивів. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: зб. наук. праць Харків. зоовет. акад.* 2016. № 32(2). С. 52 – 53.
9. Васецька А. І., Стефанік В. Ю. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2018. Том 20, № 83. С. 352 – 356.
10. Веремей Э. И., Масюкова В. Н., Руколь В. М. Динамика содержания овариальных гормонов в крови свинок, подвергнутых перевязке сосков

молочной железы. *Ученые записки Витебской государственной академии ветеринарной медицины*. Спарник научных трудов по материалам международной научной конференции «Современные проблемы селекции, ветеринарной генетики и защиты животных от болезней», посвященной 100-летию со дня рождения профессора О. А. Ивановой, г. Витебск, 26-27 сентября 2001. Витебск, 2001. Вип.37 (2). С.19–21.

11. Веремей Э. И., Руколь В. М., Ховайло В. А. Хирургический способ повышения мясной продуктивности свинок на откорме. *Научно-практический информационный ежемесячный журнал «Практик»*. Санкт-Петербург, 2000. №1. С. 12–13.

12. Власенко В. М., Врубленко М. В., Ільніцький М. Г. Сучасні методи інструментальних досліджень у ветеринарній хірургії: наук. -метод. посібник. Біла Церква, 2010. 11 с.

13. Головка А. М., Ушкалов В. О. Довідник. Ветеринарні імунобіологічні засоби. Харків: «НТМТ», 2012. 666 с.

14. Горжеев В. М., Коцюмбас І. Я., Косенко Ю.М. Довідник ветеринарних препаратів. Львів: ТзОВ «ВФ Афіша», 2013. 1596 с.

15. Дюльгер Г. П. Физиология размножения и репродуктивная патология собак. Москва: Колосс, 2002. 152 с.

16. Загорий Т. Н., Осадчий В. В., Виноградов А. А. Влияние оральных контрацептивов на биохимические показатели крови (экспериментальное исследование). *Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка*. 2014. № 8 (291). Ч. II. С. 49-53.

17. Злобина М. Ю. Влияние Овариовита на концентрацию половых гормонов самок собак. *Зооиндустрия*. 2006. № 10. С. 25 – 30.

18. Иванов В. В. Клиническое ультразвуковое исследование органов брюшной и грудной полости у собак и кошек. Атлас. Москва: Аквариум, 2005. 176 с.

19. Інструмент для механічної контрацепції самок свійських тварин: пат. 117727 Україна № u 2016 13252; заяв. 23.12.2016; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 13, 3с.
20. Кирк Р., Бонагура Д. Современный курс ветеринарной медицины Кирка. Москва: Аквариум, 2005. 1376 с.
21. Коханевич Е. В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. Москва: Триада-Х, 2006. 480 с.
22. Майоров М. В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике. *Провизор*. 2004. № 7. С. 26 – 29.
23. Майоров М. В. Неконтрацептивные свойства оральных контрацептивов. *Провизор*. 2003. № 11. С. 16 – 18.
24. Майоров М. В. Низкодозированные контрацептивы: мало, но хорошо. *Новости медицины и фармации*. 2004. № 14. С. 5 – 7.
25. Майоров М. В. Новые аспекты гормональной контрацепции. *Провизор*. 2006. № 23. С. 44 – 45.
26. Майоров М. В., Жученко С.И. Гестагены в акушерско-гинекологической практике. *Провизор*. 2013. № 7. С. 31 – 39.
27. Маннион П., Фрейм М., Редроб Ш. Ультразвуковая диагностика заболеваний мелких домашних животных. Москва: Аквариум, 2014. С. 308.
28. Мануилова И. А. Современные контрацептивные средства. Москва: Научно-практическое издание. Изд. 2-е перераб. и доп., 1993. 200 с.
29. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. Г. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с.
30. Механічний спосіб пригнічення статеві функції свинок: пат. 118637 Україна № а 2017 02202; заяв. 09.03.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20. 2 с.
31. Нехірургічний спосіб механічної контрацепції самок свійських тварин: пат. 117727 Україна № а 2016 13253; заяв. 23.12.2016; опубл. 12.06.2017, Бюл. № 11, 2 с.
32. Осташко В. Ф., Погорілець О. А., Пімінов О. Ф. Критерії вибору чисто прогестагенових контрацептивів. *Провизор*. 2008. № 23 (24). С. 64 – 67.

33. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Сумятина Л. В., Богинская Е. А. Гормональная контрацепция без эстрогенов. *Здоровье женщины*. 2010. № 5 (51). С. 66 – 69.
34. Приходько Д. О., Пономаренко В. П. Вміст прогестерону та естрадіолу в крові кішок хворих на піометру. *Вісник Сумського національного аграрного університету*. Серія «Ветеринарна медицина». 2013. Вип. 2 (32). С. 153–155.
35. Резников А. Г. Новые прогестины, новые возможности в гинекологической практике. *Schering news*. 2002. № 5. С. 2 – 5.
36. Резников А. Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение. *Практикующий врач*. 2004. № 3. С.5–8.
37. Руколь В. М. Влияние клитеродектомии на развитие репродуктивных органов у свинок. *Проблемы с.-х. производства в изменяющихся экономических и экологических условиях: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию Смоленского сельскохозяйственного института*. Смоленск. 1999. Ч. 4. С.169–171.
38. Руколь В. М. Влияние клиторидектомии на уровень эстрадиола-17 в крови у свинок. *Ветеринарная медицина Беларуси*. 2001. № 1. С. 46.
39. Руколь В. М. Влияние овариэктомии на качество мясо-сальной продукции у свинок на откорме. *Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию кафедры хирургии*. Воронеж. 1999. С.56-58.
40. Симпсон Дж., Ингланд Г., Харви М. Руководство по репродукции и неонатологии собак и кошек. Москва: Софион, 2005. 431 с.
41. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин: пат. 122511 Україна. № u 2017 08066; заяв. 02.08.2017; опубл. 10.01.2018, Бюл. № 1, 3 с.
42. Спосіб медикаментозної контрацепції самок котів: пат. 122925 Україна № u 2017 09703; заяв. 04.10.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2, 2 с.
43. Спосіб пригнічення статевої функції свинок: пат. 118637 Україна. № a 2017 01100; заяв. 06.02.2017; опубл. 28.08.2017, Бюл. № 16, 2 с.

44. Студенцов А. П., Шипилов В. С., Никитин В. Я. Ветеринарное акушерство, гинекология и биотехнология размножения. 7-е издание. Москва: Колос, 1999. 207 с.
45. Супотницкий М. В. Контрацептивные вакцины. *Актуальная инфектология*. 2014. № 1. С. 67–89.
46. Тимченко Л. Д. Ультразвуковая диагностика опухолей яичника у собак. Актуальные проблемы ветеринарной медицины. *Материалы конференции Санкт-Петербургской Ассоциации врачей ветеринарной медицины*. 2003. С. 158-161.
47. Торанс Эндрю Дж., Муни К. Руководство по эндокринологии мелких домашних животных. Москва: Аквариум, 2006. 311 с.
48. Харенко М. І., Хомин С. П., Кошовий В. П. Фізіологія та патологія розмноження дрібних тварин. Суми: Козацький Вал, 2008. 555 с.
49. Харута Г. Г., Подвалюк Д. В., Вельбівець М. В. Рекомендації з використання сонографії у відтворенні тварин. Біла Церква, 2005. 70 с.
50. Хірургічний спосіб механічної контрацепції самок свійських тварин: пат. 116627 Україна № и 2016 13249; заяв. 23.12.2016; опубл. 25.05.2017, Бюл. № 10, 2 с.
51. Щербакова Ю. В. Вміст стероїдних гормонів в крові кішок залежно від віку та породи. *Біологія тварин*. 2015 Т.17 (4). С. 145 -150.
52. 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. 584 с.
53. Ackerman N. Radiology and ultrasound of urogenital diseases in dogs and cats edition IV. Ames: Iowa State Uniercity Press, 199. 1187 p.
54. Ackermann C. L., Volpato R., Destro F. C., Trevisola E., Ruas Sousab N., Guaitolinia C. R. F., Derussia A .A .P., Rascadoa T. S., Lopesa M. D. Ovarian activity reversibility after the use of deslorelin acetate as a short-term contraceptive in domestic queens. *Theriogenology*. 2012. №78. P. 817–822.



55. Alliance for Contraception in Cats & Dogs Scientific Think Tank outcome report: Immunocontraceptive Approaches for Sterilization of Dogs and Cats, Roanoke, VA. 2009. 12 p.
56. Amory J. K., Bremner W. J., Page S. T. A dose-ranging study of an oral formulation of a gonadotropin-releasing hormone antagonist, acyline. Merrion Pharmaceuticals, LLC Wilmington, NC. 2007. P. 321 - 230.
57. Arbeiter K. Effect of megestrol acetate on milk production in sows and piglet growth. *Theriogenology*. 1974. № 2(10). P. 77–85.
58. Baker H. Formulation of Immunocontraceptive Vaccines Paper presented at: International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control April 19-21 Callaway Gardens, Pine Mountain, GA. 2002. P.18 - 22.
59. Baker L. N., Ulberg L. C., Grummer R. H., and Casida L. E. Inhibition of heat by progesterone and its effect on subsequent fertility in gilts. *Journal Animal Science*. 1954. № 13. P. 645–648.
60. Baker R., Lumsden J.H. Color atlas of cytology of the dog and cat Mosby Inc., St. Louis, 2000. 475 p.
61. Bender S. C., Bergman D. L., Wenning K. M., Miller L. A. Slate D., Jackson F. R., Rupprecht C.E. No adverse effects of simultaneous vaccination with the immunocontraceptive GonaCon and a commercial rabies vaccine on rabies virus neutralizing antibody production in dogs. *Vaccine*. 2009. № 27. P. 7210–7213.
62. Bertschinger H. J., Trigg T. E., Fugate A. N., Nothling J. O., Maby G. Contraception of lionesses, cheetahs and wild dogs using the GnRH agonist implant Suprelorin®. 6th international Symposium on Canine and Feline Reproduction & 6th biannual EVSSAR Congress. Vienna, Austria. 2008. P. 41–43.
63. Bigliardi E., Parmigiani E., Cavirani S., Luppi A., Bonati L., Corradi A., Ultrasonography and cystic hyperplasia– pyometra complex in the bitch. *Reproduction Domestic Animals*. № 39. 2004. P. 136–140.
64. Bocci F., Di Salvo P., Zelli R. and Polisca A. Ovarian ultrasonography and progesterone concentration during the pre-ovulatory period in bitches. 5th biannual EVSSAR Proceedings, 2006. P. 275–293.

65. Briggs J., Rhodes L. A. Summary of ACC&D's priorities for non-surgical sterilization and key challenges in their development. *Paper presented at: 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control*, Dallas, TX, 2010. P. 28–36.
66. Budke C. M., Slater M. R. Utilization of matrix population models to assess a 3-year single treatment nonsurgical contraception program versus surgical sterilization in feral cat population. *Journal of Applied Animal Welfare Science*. 2009. № 12(4). P. 277–292.
67. Carranza A., Faya M., Lopez Merlo M., Batista P., Gobello C. Effect of GnRH analogs in postnatal domestic cats. *Theriogenology*. 2014. № 82. P. 138–143.
68. Cathey M., Memon M. A. Nonsurgical methods of contraception in dogs and cats: Where are we now? *Veterinary Medicine*. 2010. № 105. P. 12–17.
69. Centonze L. A., Levy J. K. Characteristics of free-roaming cats and their caretakers. *Journal Animal Veterinary Medicine Association*. 2002. № 220(11). P. 1627–1633.
70. Concannon P. W. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*. 2011. P. 200 – 210.
71. Concannon P. W. Use of GnRH agonists and antagonists for small animal contraception. Paper presented at: 3rd International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control. Alexandria, VA. 2006. P. 1 – 5.
72. Concannon P.W Research challenges in endocrine aspects of canine ovarian cycles *Reproduction Domestic Animals*. 2012. № 47(6). P. 6–12.
73. Conneely M. O., Mulac-Jericevic B., Lydon P.J., 2003. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. *Steroids*. 2003. №68. P. 771–778.
74. Coonrod S. Identification of a new contraceptive targets in the oocyte. Paper presented at: International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control. Breckenridge, CO. 2004. P. 34 – 42.
75. Coonrod S. Viral particle display of multiple antigens for companion animal immunosterilization. *Paper presented at: 4th International Symposium on Non-*

*Surgical Methods of Pet Population Control*. Dallas, TX. 2010. 4th International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods of Pet Population Control Alliance for Contraception in Cats & Dogs URL // [http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/coonrod\\_abstract.pdf?sfvrsn=2](http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/coonrod_abstract.pdf?sfvrsn=2) (дата звернення 12.02.2016).

76. Cui J., Smith R. G., Mount G. R., et al. Identification of Phe313 of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor as a site critical for the binding of nonpeptide GnRH antagonists. *Molecular Endocrinology*. 2000. № 14(5). P. 671–681.

77. Day Billy Neil Experimental study of estrus and ovulation in swine. Retrospective Theses and Dissertations. Iowa State College. 1958. P. 8 – 28.

78. De Cock H., Ducatelle R., Tilmant K., De Schepper J. Possible role for insulinlike growth factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*. 2002. № 57. P. 2271–2287.

79. Deng X, Meyers S. A., Tollner T. L., et al. Immunological response of female macaques to the PH-20 sperm protein following injection of recombinant proteins or synthesized peptides. *Journal Reproduction. Immunology*. 2002. №54(1-2). P. 93-115.

80. Domoślawska A. Course of uterine involution and the Level of progesterone in bitches with endometritis pyometra complex treated with aglepristone. *Bulletin Veterinary Institute*. Pulawy. 2010. №52. P. 19 – 23.

81. Domoślawska A., Jurczak, Janowski T. Progesterone level does not distinguish the different course of canine ovulation determined by ultrasonography. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2014. №17(2). P.293–297

82. Dubiel A., Nizanski W., Wasecki A. Nieplodność suk, Rozród psów Wydawnictwo Akademii Rolniczej we Wrocławiu, Wrocław. 2000. S. 181 – 207.

83. Duffy D. L., Serpell J., A. Non-reproductive effects of spaying and neutering on behavior in dogs. Paper presented at: 3rd International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control, Alexandria, VA. 2006. URL <http://www.naiaonline.org/uploads/WhitePapers/EarlySNAndBehaviorDuffySerpell.pdf> (дата звернення 21.06.2016).

84. Dumalska I., Wu M., Morozova E., Liu R., van den Pol A., Alreja M. Excitatory effects of the puberty-initiating peptide kisspeptin and group I metabotropic

glutamate receptor agonists differentiate two distinct subpopulations of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Journal Neuroscience*. 2008. № 28 (32). P. 8003-8013.

85. Dunbar B. S., Kaul G., Prasad M., Skinner S. M. Molecular approaches for the evaluation of immune responses to zona pellucida (ZP) and development of second-generation ZP vaccines. *Reproduction*. 2002. № 60. P. 9-18.

86. Dupre G., Fiorbianco V. Laparoscopic surgical contraception in bitches. Paper presented at: 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction and 6th Biannual European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress, Vienna, Austria. 2008. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2008/session2> (дата звернення 13.12.2015).

87. Eade J. A., Robertson I. D., James C. M. Contraceptive potential of porcine and feline zona pellucida A, B and C subunits in domestic cats. *Reproduction*. 2009. № 137. P. 913–922.

88. Eade J. A. Investigating porcine and feline zona pellucida as immunocontraceptive antigens in the female domestic cat. Tesis for degree of Doctor of Philosophy Perth, Australia: School of Veterinary and Biomedical Sciences, Murdoch University. - 2007. P. 265.

89. Ebling F. J., Luckman S. M. RFamide-related peptide: another sexy peptide? *Endocrinology*. 2008. № 149(3). P. 899–901.

90. Egenvall A., Hagman R., Bonnett B. N., Hedhammar A., Olson P., Lagerstedt Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 2001. № 15(6). P. 530–538.

91. England C. Determination of the optimal breeding time in the bitch Basic Considerations. *International veterinary information servis*. 2002. P. 1 – 11.

92. England G. C., Russo M., Freeman S. L. Follicular dynamics, ovulation and conception rates in bitches. *Reproduction Domestic Animals*. 2009. № 44(2). P. 53–58.

93. England G. C., Yeager A. Ultrasonographic appearance of the ovary and uterus of the bitch during oestrus, ovulation and early pregnancy. *Journal Reproduction Fertility*. 1993. № 47. P. 107–117.

94. Evans J. M., Sutton J.D. The use of hormones, especially gestagens, to control oestrus in bitches. *Journal Reproduction Fertility*. 1989. № 39. P. 163–173.
95. Fagerstone K. A. Mechanisms of GnRH contraceptive vaccine-mediated infertility and its applications. Paper presented at: 3rd International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control, Alexandria, VA. URL [http://www.accd.org/docs/defaultsource/3rdsymposium/fagerstone\\_gnrh\\_abstract\\_ppt.pdf?sfvrsn=2](http://www.accd.org/docs/defaultsource/3rdsymposium/fagerstone_gnrh_abstract_ppt.pdf?sfvrsn=2) (дата звернення 2.04.2017).
96. Feldman E. C., Nelson R. W. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th edn. Elsevier. Saunders, St. Louis, Missouri, USA. 2005. 1954 p.
97. Fellmann D., Pralong C., Risold P. Y. Kisspeptins and GnRH. Paper presented at: 3rd International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control, Alexandria, VA. 2006. P. 67 – 78.
98. Ferretti, L. M., Newell, S. M., Graham, J. P. & Roberts, G. D. Radiography and Ultrasonography of the Normal Canine Post-partum Uterus. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 2000. Vol. 41, P. 287–291.
99. Fieni F., Bruyas J. F., Battut I., Tainturier D. Clinical use of anti-progestins in the bitch. Small Animal Reproduction IVIS, Ithaca, New York USA. 2001. URL: <http://people.upei.ca/lofstedt/public/chromosome.puzzle/images%20for%20chromosomes/private/pdf.files.not.in.courses/progestins.canine.pdf> (дата звернення 7.04.2017).
100. Finkler H., Terkel J. Cortisol levels and aggression in neutered and intact free-roaming female cats living in urban social groups. *Physiology Behavior*. 2010. № 99(3). P. 343–347.
101. Fontaine E., Fontbonne A. Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species Reproduction Domestic Animals. 2011. № 46(2). P. 344–353.
102. Fontaine E., Maenhoudt C., Mir F., Fontbonne A. Postponement of puberty using GnRH agonist implants in bitches of different breeds. Paper presented at: 7th Quadrennial International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Whistler, BC, Canada. 2012 URL <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2012/49.pdf?LA=1> (дата звернення 22.12.2015).

103. Fontaine E., Mir F., Vannier F., Fontbonne A. Use of GnRH agonist implants for medical prevention of estrus in the bitch. Paper presented at: 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. URL [http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/fontaine\\_abstract](http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/fontaine_abstract) . (дата звернення 14.12.2015).
104. Fontbonne A., Fontaine E., Mir F., Maenhoudt C., Navarro C. GnRH agonist implants result in oestrus induction and oestrus suppression. Paper presented at: 7th Quadrennial International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Whistler, BC, Canada. 2012. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2012> (дата звернення 14.12.2015).
105. Fontbonne A., Malandian E. Ovarian ultrasonography and follow-up of estrus in the bitch and queen. *Waltham Focus*. 2006. № 16. P. 22–29.
106. Garcia Romero G., Valiente C., Aquilano D., Corrada Y., Gobello C. Endocrine effects of the GnRH antagonist, acyline, in domestic dogs. *Theriogenology*. 2009. №71 (8). P. 1234–1237.
107. Girling J. E. Toll-like receptors in the gonads and reproductive tract emerging roles in reproductive physiology and pathology. *Immunology and Cell Biology*. 2007. № 85. P. 481 – 489.
108. Gobello C. Effects of GnRH antagonists versus agonists in domestic carnivores. 7th Quadrennial International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Whistler, BC, Canada. 2012. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr> (дата звернення 24.04.2016).
109. Gobello C. Effects of GnRH antagonists vs. agonists in domestic carnivores, a review. *Reproduction Domestic Animals*. 2012. №47. P. 373–376.
110. Gobello C. New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science*. 2007. №100(1). P. 1-13.
111. Goericke-Pesch S. Reproduction control in cats: new developments in non-surgical methods. *Journal Feline Medicine Surgery*. 2010. № 12(7). P. 539-546.
112. Goericke-Pesch S., Georgiev Y.P., Wehrend A. Suppression fertility in adult cats. *Reproduction Domestic Animals*. 2014. № 49. Supple. 2. P. 33 – 40.

113. Gorman S. P., Levy J. K., Hampton A. L., Collante W. R., Harris A. L., Brown R. G. Evaluation of a porcine zona pellucida vaccine for the immunocontraception of domestic kittens (*Felis catus*). *Theriogenology*. 2002. №58(1). P. 135-149.
114. Green K. A. Focus on Feral and Free-roaming Felines. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. [http://acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/green\\_feral\\_abstract.pdf?sfvrsn=2](http://acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/green_feral_abstract.pdf?sfvrsn=2) (дата звернення 12.12.2015).
115. Griffin B., Baker H., Welles E., Miller L., Fagerstone K. Response of dogs to a GnRH-KLH conjugate contraceptive vaccine adjuvanted with Adjuvac®. *International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control*. Breckenridge, CO. 2004. P. 186 – 187.
116. Halliwell B. P. A hyperglycemiaglucoosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy. *Canadian veterinarian journal*. 2003. № 19. P. 324.
117. Hao M., Saxena B. Chimeric proteins containing human lutropin receptor and chorionic gonadotropin epitopes as potential immunocontraceptive antigens in vertebrates. The 3rd International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control. Alexandria, VA. 2006. URL: [http://www.acc-d.org/docs/default-source/3rd-symposium/saxena\\_abstract\\_ppt.pdf?sfvrsn=2](http://www.acc-d.org/docs/default-source/3rd-symposium/saxena_abstract_ppt.pdf?sfvrsn=2) (дата звернення 20.03.2017).
118. Herbert C. A., Trigg T. E. Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Animal Reproduction Science*. 2005. №88(2). P. 141–153.
119. Hermo G., Corrada Y., Arias D., Trigg T. E., Gobello C. Failure of a single GnRH antagonist administration to prevent estrous induction by a GnRH agonist implant. Proceedings of the World Small Animal Association. Prague, Czech Republic. 2006. URL: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1> (дата звернення 7.04.2017).
120. Herson K. L., Raskin R. E., Mayers D. J. Reproductive system. Atlas of canine and feline cytology. Sanders Company: Philadelphia. 2001. P. 277–312.

121. Hiby E. Understanding the need: dog and cat reproduction control around the world. The 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. P. 56–68.
122. Hoyer P. B., Devine P., Hu X., Thompson K. E., Sipes I. G. Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene diepoxide: A mechanistic model. *Toxicologic Pathology*. 2001. №29. P. 91–99.
123. Hunter M. G., Robinson R. S., Mann G. E., Webb R. Endocrine and paracrine control of follicular development and ovulation in farm species. *Animal Reproduction Science*. 2004. № 82(83). – P. 461 – 477.
124. Igna C., Igna V., Schuszler L. Oestrus control with progesting end cystic endometrial hiperplaziapyometra complex in the bitch. Timisoara, *Lucrari Stiintifice medicina Veterinara*. 2009. Vol. XLII. P. 1 – 6.
125. Jackson P. Handbook of veterinary obstetrics second edition .Sanders: Elsevier, 2004. 320 p.
126. Jewgenow K., Rohleder M., Wegner I. Differences between antigenic determinants of pig and cat zona pellucida protein. *Journal Reproduction Fertility*. 2000. № 119(1). P.15–23.
127. Jitpean S., Hagman R., Strom-Holst B., Hoglund O. V., Egenvall A. Breed variation in the occurrence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. *Reproduction Domestic Animals*. 2012. № 47 Suppl. 6. P. 347 – 350.
128. Johnston S. D., Root Kustriz M. V., Olson P. L. Canine and feline teriogenology W.B. Sanders Company: Philadelphia. USA. 2001. 592 p.
129. Jurka P., Kacprzak K. Elimination of “flare effect” after the use of deslorelin implant in proestrous queen. *Reproduction Domestic Animals*. 2013. № 48. P. 95–96.
130. Jurka P., Max A. Mechanizm działania oraz zastosowanie kliniczne gestagenów w rozrodzie psów i kotów. *Medycyna Weterynaryjna*. 2006. № 62. P. 130–134.
131. Kaya D., Schafer-Somi S., Basak K., et al. Clinical use of deslorelin implants for the long-term contraception in prepubertal bitches effects on epiphyseal closure,



body development, and time to puberty. *Theriogenology*. 2015. № 87 (7). P. 1147 – 1153.

132. Kempisty B., Bukowska D., Wozna M. et al. Endometritis and pyometra in bitches: a review. *Veterinarna Medicina*. 2013. №6. P. 289 – 297.

133. Keskin A., Yilmazbas G., Yilmaz R., Ozyigit M. O., Gumen A. Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen. *Journal Feline Medicine Surgery*. 2009. №11. P. 518–521.

134. Kim K. S., Kim O. Cystic endometrial hyperplasia and endometritis in a dog following rolonget treatment of medroxyprogesterone acetate. *Journal Veterinary Science*. 2005. № 6(1). P. 81 – 82.

135. Kirpensteijn J. Preventing is better than curing. Neutering the female dog and cat. International Congress of the Italian Association of companion Animal Veterinarians. Rimini, Italy. 2008. <http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008> (дата звернення 8.12.2015).

136. Knottenbelt C. M., Herrtage M. E. Use of proligestone in the management of three German shepherd dogs with pituitary dwarfism. *Journal Small Animal Practice*. 2002. № 43. P. 164–170.

137. Kuehnel W. Color atlas of cytology, histology, and microscopic anatomy 4th edition. Theime, Stuttgart, New York. 2003. P. 418 – 428.

138. Kustritz M. V. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats *Journal Animal Veterinary Medicine Association*. 2007. № 231(11). P. 1665–1675.

139. Kutzler M., Wood A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*. 2006. № 66(3). P. 514–525.

140. Lecuona L., Vargas-Pino F., Gutiérrez-Cedillo V., et al. Effects of simultaneous intramuscular injections of GonaCon™ and rabies vaccine in captive female dogs (*Canis familiaris*) in Mexico. *Vaccine*. 2012. №31 (40). P. 4442 – 4447.

141. Leitner M. Lectin binding patterns in normal canine endometrium and in bitches with pyometra and cystic endometrial hyperplasia. *Histology, Histopathol*. 2003. №18. P. 787 – 795.

142. Levy J. K. A Look at Future Tools to Control Free-Roaming Cat Populations. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. URL: <http://www.stray-afp.org/wp-content/uploads/2012/07> (дата звернення 5.12.2016).
143. Levy J. K. Contraceptive vaccines for the humane control of community cat populations. *Animal Journal Reproduction Immunology*. 2011. № 66(1). P. 63–70.
144. Levy J. K. Current contraceptive approaches for feral cats. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. P. 67 – 71.
145. Levy J. K., Crawford P.C., Appel L.D., Clifford E.L. Comparison of chemical sterilization versus surgical castration to sterilize female dogs. *American Journal Veterinary Research*. 2008. № 69(1). P. 140–143.
146. Levy J. K., Friary J. A., Miller L. A., Tucker S. J., Fagerstone K. A. Long-term fertility control in female cats with GonaCon™, a GnRH immunocontraceptive. *Theriogenology*. 2011. № 76. P. 1517–1525.
147. Levy J. K., Mansour M., Crawford P. C., Pohajdak B., Brown R. G. Survey of zona pellucida antigens for immunocontraception of cats. *Theriogenology*. 2005. № 63(5). P. 1334-1341.
148. MacLachlan N. J., Kennedy P. C. Tumors of the genital systems. Tumors in Domestic Animals, Iowa. 2002. P. 547–573.
149. Max A. Koty położnictwo i rozród. Łódź: Galaktyka, 2010. – P. 41–53.
150. Max A., Jurka P. Skutki uboczne stosowania gestagenów u psów i kotów. *Medycyna Weterynaryjna*. 2006. №62. P. 508–511.
151. Max A., Jurka P., Dobrzyński A., Rijsselaere T. Non-surgical contraception in female cats and dogs. *Acta Scientiarum Polonorum seria Zootechnica*. 2014. №13 (1). P. 3–18.
152. Mayer L. P. Chemical acceleration of ovarian senescence: a CAOS strategy. *The 3rd International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control*. Breckenridge, CO. 2006. P 76 – 84.

153. Millan Y. Sex steroid hormones and tumors in domestic animals. *Insights from Veterinary Medicine*. 2013. P. 191 – 214.
154. Mulac-Jericevic B., Conneely O.M Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction*. 2004. № 128. P. 139–146.
155. Munks M. W. Progress in development of immunocontraceptive vaccines for permanent non-surgical sterilization of cats and dogs. *Reproduction Domestic Animals*. 2012. №47. P. 223–227.
156. Munson L. Contraception in felid. *Theriogenology*. 2006. № 66(1). P. 126-134.
157. Munson L., Bauman J. E., Asa C. S., Jochle W., Trigg T. E. Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *Journal Reproduction Fertility*. 2001. № 57. P. 269–273.
158. Navarro C., Schober P. A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a sustained-release implant of deslorelin in companion animals 7th Quadrennial International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Whistler, BC, Canada. – 2012. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2012/113.pdf?LA=1> (дата звернення 20.03.2016).
159. Naz R .K. Fertilization-related sperm antigens and their immunocontraceptive potentials. *American Journal Reproduction Immunology*. 2000. № 44(1). P. 41–46.
160. Naz R. K. Molecular and immunological characteristics of sperm antigens involved in egg binding. *Journal Reproduction Immunology*. 2002. № 53(2). P. 13-23.
161. Nett T. M., Jarosz P. The potential of GnRH conjugates for use in chemical sterilization of mammals. International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control April 19-21. Callaway Gardens, Pine Mountain, GA. 2002. P. 34–48.
162. New J. C. National Shelter and Pet-owner Surveys: Opportunities and Challenges to Contraception . International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control April 19-21. Callaway Gardens, Pine Mountain, GA. 2002. P. 78 – 88.
163. Nizanski W., Dzimira S., Twardon J. Cytodiagnostyka w rorodzie suk Wroclaw: Wydawnictwo Acadimii Rolniczej we Wroclawiu, 2003. 129 s.

164. Non-Surgical Sterilization Study: Shelter Veterinarian Attitude and Awareness Survey. Alliance for Contraception in Cats & Dogs. URL: <http://www.acc-d.org/research-innovation/non-surgical-approaches> (дата звернення 12.01.2016).
165. Nordyke P. Legislative process for passing non-surgical sterilization. 3rd International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control. Alexandria, VA. 2006. URL: [http://www.acc-d.org/docs/default-source/3rd-symposium/friary\\_efficacy\\_abstract.pdf?sfvrsn=2](http://www.acc-d.org/docs/default-source/3rd-symposium/friary_efficacy_abstract.pdf?sfvrsn=2) (дата звернення 18.04.2016).
166. Norrish J. G., Burgess T. D. Estrus control in swine through management and by the oral administration of megestrol acetate. *Canadian Veterinarian Journal*. 1968. №5(5). P.116–119.
167. Novotny R., Cizek P., Vitasek R., Bartoskova A., Prinosilova P., Janosovska M. Reversible suppression of reproductive activity in cats with deslorelin implant. *Theriogenology*. 2012. № 78 (4). – P. 848–857.
168. Palmer C., Corr S., Sandoe P. Inconvenient desires: Should we routinely neuter companion animals? *Anthrozoos*. 2012. № 25. P. 153–172.
169. Plumb D. C. Plumb's Veterinary Drug handbook. 8th ed. Stockholm: WI: PharmVet Inc., 2015. 1760 p.
170. Pradeep Kumar Applied veterinary gynaecology and obstetrics. International Book Distributing Co. first edition, 2009. 363 p.
171. Press Release: Abbott and Neurocrine Announce Global Agreement to Develop and Commercialize Elagolix for the Treatment of Endometriosis. Neurocrine Biosciences. 2010. P. 45–50.
172. Progestines. Alliance for Contraception in Cats & Dogs. – 2015. URL: <http://www.acc-d.org/docs/default-source/Resource-Library-Docs/4p-progestins-for-web-16feb18.pdf?sfvrsn=0> (дата звернення 12.02.2016).
173. Prohaczik A., Rubion S., Miller L., Fagerstone K., Driancourt M.A. Novel non steroidal long term contraceptive approaches for queens. 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction and 6th Biannual European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress Vienna. 2008.

<http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2008/session2/3.pdf?LA=1> (дата звернення 22.03.2016).

174. Purswell B. Targets and historical approaches to non-surgical sterilization in dogs and cats. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. URL: [http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/purswell\\_abstract.pdf?sfvrsn=2](http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/purswell_abstract.pdf?sfvrsn=2) (дата звернення 17.05.2016).

175. Radostits O. M., Clive C. C., Hinchcliff K. W., Constable P. D. *Veterinary medicine A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, goats* 10th. Saunders: Elseviers, 2006. 2065 p.

176. Reddy K. C. S. Vaginal cytology, vaginoscopy and progesterone profile: breeding tools in bitches. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. 2011. № 25(2). P. 51 – 54.

177. Reichler I. M. Gonadectomy in cats and dogs: a review of risks and benefits. *Reproduction Domestic Animals*. 2009. № 44 (2). P. 29–35.

178. Reichler I. M. Surgical contraception: Pros and cons. 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction and 6th Biannual European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress. Vienna. 2008. P. 34 – 40.

179. Reichler I. M., Hubler M., Jochle W., Trigg T. E., Piche C. A., Arnold S. The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs. *Theriogenology*. 2003. № 60(7). P. 1207–1216.

180. Rhodes L. Targeted delivery of cytotoxins for sterilization of cats and dogs. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. P. 228–230.

181. Risso A., Corrada Y., Barbeito C., Diaz J., Gobello C. Long-term-release GnRH agonists postpone puberty in domestic cats. *Reproduction Domestic Animals*. 2012. № 47(6). P. 936–938.

182. Risso A., Valiente C., Corrada Y., et al. The GnRH antagonist acyline prevented ovulation, but did not affect ovarian follicular development or gestational corpora lutea in the domestic cat. *Theriogenology*. 2010. № 73(7). P. 984-987.

183. Robbins S. C. Active immunization of prepubertal cats against gonadotropin-releasing hormone and its effects on gonadal hormone concentration and reproductive function. International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control; April 19-21, Callaway Gardens, Pine Mountain, GA. 2002. P/ 123 – 130.
184. Robbins S. C., Jelinski M. D., Stotish R. L. Assessment of the immunological and biological efficacy of two different doses of a recombinant GnRH vaccine in domestic male and female cats (*Felis catus*). *Journal Reproduction Immunology*. 2004. № 64(2). P. 107–119.
185. Robbins S. Possible mechanism for the breaking of self-tolerance and achieving sustained immunocastration of GnRH in male and female cats. International Symposium on Nonsurgical Methods for Pet Population Control. 2004. P. 223 – 227.
186. Romagnoli S., Siminica A., Sontas B. H., Milani C., Mollo A., Stelletta C. Onset of sterility following administration of a 4.7 mg deslorelin implant in adult female dogs. 7th Quadrennial International symposium on Canine and Feline Reproduction. Whistler, BC, Canada. 2012. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2012> (дата звернення 5.06.2016).
187. Romagnoli S., Concannon P. W. Clinical use of progestins in bitches and queens: a review. Small Animal Reproduction Ithaca, New York, USA. 2005. URL: [http://www.ivis.org/advances/Concannon/romagnoli2\\_ru/chapter.asp?LA=8](http://www.ivis.org/advances/Concannon/romagnoli2_ru/chapter.asp?LA=8) (дата звернення 2.03.2016).
188. Romagnoli S., Stelletta C., Milani C., Gelli D., Falomo M.E., Mollo A. Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reproduction Domestic Animals*. 2009. №44. P. 36 –39.
189. Romatowski J. Topics in Drug Therapy: Use of Megestrol Acetate in Cats. *Journal of American veterinary medicine*. 2009. № 5. P. 700–702.
190. Root Kustritz M. V. Immunocontraception: Where are we with the “spay” vaccine? CVC. Kansas City, KS. 2009. URL: <http://veterinarycalendar.dvm360.com>
191. Root Kustritz M. V. Optimal age for gonadectomy in dogs and cats. *Theriogenology*. 2010. № 2. P. 177–181.

192. Root Kustritz M. V. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *Journal of American veterinary medicine*. 2007. № 231. P. 1665–1675.
193. Root Kustritz M. V. Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society. *Reproduction Domestic Animals*. 2012. № 47. P. 214–222.
194. Rubion S., Desmoulins P. O., Riviere-Godet E., et al. Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology*. 2006. № 66(7). P. 1651–1654.
195. Rubion S., Driancourt M. A. Controlled delivery of a GnRH agonist by a silastic implant (Gonazon) results in long-term contraception in queens. *Reproduction Domestic Animals*. 2009. № 44(2). P.79–82.
196. Samoylov A., Cochran A., Wolfe K., Petrenko V., Cox N., Samoylova T. Phage-GnRH synthetic conjugates for immunocontraception of cats and dogs. 7th International symposium on Canine and Feline Reproduction. 2012. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2012/140.pdf?LA=1>
197. Samoylov A., Cox N., Cochran A., Wolfe K., Donovan C., Kutzler M., Petrenko V., Baker H., Samoylova T. Generation and characterization of phage-GnRH chemical conjugates for potential use in cat and dog immunocontraception. *Reproduction Domestic Animals*. 2012. № 47(6). P. 406–411.
198. Samoylova T., Cochran A., Samoylov A., Cox N. Landscape phage-peptide constructs for low-cost immunocontraception. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. URL: [http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/samoylova\\_abstract.pdf?sfvrsn=2](http://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/samoylova_abstract.pdf?sfvrsn=2)
199. Saxena B. B., Clavio A., Singh M., et al. Modulation of ovarian function in female dogs immunized with bovine luteinizing hormone receptor. *Reproduction Domestic Animals*. 2002. № 37(1). P. 9–17.
200. Saxena B. B., Clavio A., Singh M., Rathnam P., Bukharovich E. Y., Reimers T. J. Jr, Saxena A., Perkins S.. Effect of immunization with bovine luteinizing hormone receptor on ovarian function in cats. *American Journal Veterinarian Research*. 2003. №64. P. 292–298.

201. Seweryn T., Kosiec Tworus A. Diagnostyka ultrasonograficzna jajników oraz nieciążarnej macicy u suk i kotek w aspekcie klinicznym. *Życie Weterynaryjne*. 2011. № 86(11). P. 881–888.
202. Shelly L. *Voden blackwell's five-minute veterinary consult laboratory tests and diagnostic procedures canine and feline*. Willey-Blackwell edition first published. 2009. P. 32 – 36.
203. Slater M.R. Public Policy Series: Community approaches for feral cats: problems, alternatives, and recommendations. *Humane Society Press Washington, DC*. 2002. 135 p.
204. Slauterbeck J. R., Pankratz K., Xu K. T., Bozeman S. C., Hardy D. M. Canine ovariohysterectomy and orchiectomy increases the prevalence of ACL injury. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004. № 429. P. 301–305.
205. Srivastava N., Santhanam R., Sheela P., et al. Evaluation of the immunocontraceptive potential of Escherichia coli-expressed recombinant dog ZP2 and ZP3 in a homologous animal model. *Reproduction*. 2002. № 123(6). P. 847-857.
206. Stenley H., Done Peter, Cody C and other *Color atlas of veterinary anatomy the dog and cat*. London: Royal veterinary college. 540 p.
207. Struthers R. S., Xie Q., Sullivan S. K., et al. Pharmacological characterization of a novel nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *Endocrinology*. 2007. № 148(2). P. 857–867.
208. Suprelorin® (deslorelin) implants. Saint Louis Zoo website. URL: [www.stlzoo.org/animals/scienceresearch/contraceptioncenter/contraceptionrecommendatio/contraceptionmethods/suprelorin-deslorelin](http://www.stlzoo.org/animals/scienceresearch/contraceptioncenter/contraceptionrecommendatio/contraceptionmethods/suprelorin-deslorelin). (дата звернення 18.06.2016).
209. Tal S. Pyometra in a bitch following placement of a deslorelin implant. *Israel Journal of Vetrinary Medicine*. 2013. № 68(2). P. 128 – 131.
210. Tash J., Roby K.. KU-AS-272, as a potential single-dose non-hormonal male and female sterilant for cats and dogs. 4th International Symposium on Non-Surgical Methods of Pet Population Control. Dallas, TX. 2010. URL: [http://acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/tash-robby\\_abstract.pdf?sfvrsn=0](http://acc-d.org/docs/default-source/4th-symposium/tash-robby_abstract.pdf?sfvrsn=0) (дата звернення 18.06.2016).



211. Tasker L. *Stray Animal Control Practices (Europe)*. London: World Society for the Protection of Animals and RSPCA International. 2008. 66 p.
212. Toydemir T. S. F., Kiliçarslan M. R., Olgaç V. Effects of GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats. *Theriogenology*. 2012. № 77. P. 662–674.
213. 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(7). P. 1507–1512.
214. Trigg T. E., Wright P. J., Armour A. F., et al. Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *Journal Reproduction Fertility*. 2001. № 57. P. 255–261.
215. Trigg T. E., Yeates K. M. The development and use of deslorelin implants to suppress fertility – a synopsis and further advances. 6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction and 6th Biannual European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress. Vienna. 2008. URL: <http://www.ivis.org/proceedings/iscfr/2008/session3/2.pdf?LA=1> (дата звернення 12.01.2016).
216. Valiente C., Corrada Y., de la Sota P. E., Blanco P. G., Arias D., Gobello C. Comparison of two doses of the GnRH antagonist, acyline, for pregnancy termination in bitches. *Reproduction Domestic Animals*. 2009. № 44(2). P. 156–159.
217. Valiente C., Diaz J.D., Rosa D. E., Mattioli G., Garcia Romero G., Gobello C. Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonistimplante anestrous bitches. *Theriogenology*. 2009. № 72(7). P. 926–929.
218. van Goethem B., Schaefer-Okkens A., Kirpensteijn J. Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: a discussion of the benefits of either technique. *Veterinary Surgery*. 2006. № 35(2). P. 136–143.
219. Van Kempen T.A., Milner T.A., Waters E.M. Accelerated ovarian failure: a novel, chemically induced animal model of menopause. *Brain Reserch*. 2011. № 139. P. 176–187.

220. Vasetska A. I. The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 2017. № 3(1). P. 1–25.
221. Vasetska A. I. The use of GnRH agonist for suppression of cats reproductive function. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2017. Том 19, № 73. С. 25 – 27.
222. Vasetska A. I. Contraception of cats with the preparations based on Megestrol acetate. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини : зб. наук. праць Харківської державної зооветеринарної академії*. 2017. № 32(2). С. 47–50.
223. Vasetska A. I. Use of drugs based megestrol acetate for suppression heat in gilts. *International Scientific Journal Bulletin of National Agrarian University of Armenia*. Vol. 2(58). 2017. P. 39 – 41.
224. Volkman D. H., Kutzler M. A., Wheeler R., Krekeler N., Klewitz J., Lamb S.V. Failure of hCG to support luteal function in bitches after estrus induction using deslorelin implants. *Theriogenology*. 2006. № 66. P. 1502–1506.
225. Wang X.J., Gu K., Xu J.S., et al. Immunization with a recombinant GnRH vaccine fused to heat shock protein 65 inhibits mammary tumor growth in vivo. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2010. № 59(12). P. 1859-1866.
226. Waters D. J., Kengeri S. S., Clever B., et al. Exploring mechanisms of sex differences in longevity: lifetime ovary exposure and exceptional longevity in dogs. *Aging Cell*. 2009. № 8(6). P. 752–755.
227. Whitcomb R. ‘Gene silencing,’ immunocontraception in pipeline for nonsurgical sterilization. *Journal of Veterinary Medicine*. 2010. № 41(2). P. 16–19.
228. Wright P. J., Verstegen J. P., Onclin K., Jöchle W., Armour A. F., Martin G. B., et al. Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *Journal Reproduction Fertility*. 2001. № 57. P. 263–268.
229. Wu X., Franka R., Svoboda P., Pohl J., Rupprecht C.E. Development of combined vaccines for rabies and immunocontraception vaccine. *Vaccine*. 2009. № 27(51). P. 7202–7209.

## **ДОДАТОК А**

**Акти впровадження матеріалів дисертаційної роботи в  
навчальному процесі з вивчення предмета «Ветеринарне акушерство» і  
наукових дослідженнях вищих навчальних закладах України**

Затверджую  
 Проректор з наукової роботи  
 Полтавської державної  
 аграрної академії  
назва навчального чи наукового закладу  
 Горб О.О.  
прізвище, ініціали  
 « 19 » березня 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: «Способи пригнічення статеві функції у самок свійських тварин»,  
назва теми  
 що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за  
 спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство,  
 виконана Васецькою Анастасією Ігорівною  
П.І.П. здобувача

впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни  
«Ветеринарне забезпечення біотехнології відтворення та профілактики  
акушерської і гінекологічної патології у тварин».  
назва дисциплін

Результати дисертаційної роботи Васецької Анастасії Ігорівни щодо  
 методів пригнічення стадії збудження статевого циклу у свійських тварин  
 контрацептивними засобами використовуються під час читання лекцій,  
 проведення лабораторних занять, а також під час проведення наукових  
 досліджень на кафедрі хірургії та акушерства  
назва кафедри (лабораторії)

для підготовки фахівців ОКР «Магістр»  
 за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»  
шифр і назва спеціальності  
 у Полтавській державній аграрній академії  
назва навчального чи наукового закладу

Завідувач кафедри хірургії та акушерства

доктор ветеринарних наук, професор

Киричко Б.П.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Дніпровського державного аграрно-  
економічного університету

\_\_\_\_\_ проф. Грицан Ю. І.

\_\_\_\_\_ 2018 р.

## А К Т

про впровадження результатів  
кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи *Васецької Анастасії Ігорівни* на тему: «*Методи пригнічення статевих функцій у самок свійських тварин*», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, використовуються на кафедрі хірургії і акушерства с.-г. тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету у науково-дослідній роботі і впроваджено до навчального процесу при читанні лекцій та проведенні лабораторних занять з дисципліни «Акушерство, гінекологія, андрологія та біотехніка відтворення собак і котів» для студентів ОС «Магістр» за спеціальністю 211 – ветеринарна медицина (протокол 4 від «03» жовтого 2018 р.).

Завідувач кафедри хірургії

і акушерства с.-г. тварин, доцент \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

С. М. Масліков



**Затверджую**  
 Проректор з навчально-наукової  
 роботи  
Луганського національного аграрного  
університету  
 назва навчального чи наукового закладу  
 «Овчаренко О.А.»  
 прізвище, ініціали  
 «10 червня» 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: «Способи пригнічення статевої функції у самок свійських тварин»,  
 назва теми  
 що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за  
 спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство,  
 виконана Васецькою Анастасією Ігорівною  
 П.І.П. здобувача  
 впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни  
«Біотехнологія відтворення дрібних тварин»,  
 назва дисциплін  
 Результати дисертаційної роботи Васецької Анастасії Ігорівни щодо  
 методів пригнічення стадії збудження статевого циклу у свійських тварин  
 контрацептивними засобами використовуються під час читання лекцій,  
 проведення лабораторних занять, а також під час проведення наукових  
 досліджень на кафедрі ветеринарної хірургії, терапії та акушерства  
 назва кафедри  
 для підготовки здобувачів вищої освіти, магістрів  
 за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»  
 шифр і назва спеціальності  
 у Луганському національному аграрному університеті  
 назва навчального чи наукового закладу

В.о. завідувача кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства  
 кандидат ветеринарних наук, в.о. доцента Землянський А.О.

Затверджую  
Проректор з наукової роботи  
Львівського національного університету  
ветеринарної медицини та біотехнологій  
ім. С.З. Гжицького

назва навчального чи наукового закладу  
підпис *Редзко О.М.* прізвище, ініціали

« 1 » *сервісія* 2018 р.



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

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Способи пригнічення статеві функції у самок свійських тварин медикаментозними засобами»,

назва теми

що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство, виконана Васецькою Анастасією Ігорівною

П.І.П. здобувача

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

назва дисципліни

Результати дисертаційної роботи Васецької Анастасії Ігорівни щодо методів пригнічення стадії збудження статевого циклу у свійських тварин контрацептивними засобами використовуються під час читання лекцій, проведення лабораторних занять, а також під час проведення наукових досліджень на кафедрі акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г.В. Звереві

назва кафедри (лабораторії)

для підготовки фахівців другого магістерського рівня вищої освіти за спеціальністю 211 Ветеринарна медицина

шифр і назва спеціальності

у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького

назва навчального чи наукового закладу

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ім. Г.В. Звереві,  
доктор ветеринарних наук, професор

*Stefanik V.I.O.* Стефаник В.І.О.

## **ДОДАТОК Б**

Акти про впровадження науково-дослідних робіт



«Затверджую»

9 жовтня 2017р.

#### Акт на впровадження

Комісія у складі головного лікаря Центру клінічної ветеринарії м. Харків Орленка Антона Олеговича, лікаря ветеринарної медицини Пелих Андрія Олександровича, доцента кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства Масс Анатолія Олексійовича, аспіранта другого року навчання Васецької Анастасії Ігорівни склали цей акт на впровадження результатів дослідження наукової роботи аспіранта другого року навчання факультету ветеринарної медицини Луганського НАУ Васецької Анастасії Ігорівни «Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин».

Комісія підтверджує, що в Центрі клінічної ветеринарії на протязі 2016 – 2017 років був проведений науково-практичний дослід по розробці ефективного комплексного медикаментозного способу контрацепції самок домашніх тварин. Даний спосіб передбачає, що самкам домашніх тварин (собаки, самки котів) задають контрацептивний препарат на основі мегестрол ацетату, згідно настанови виробника і разом з контрацептивом самкам домашніх тварин вводять внутрішньом'язово гомеопатичні препарати «Оваріовіт » та «Мастометрин» в дозуванні для собак середніх та великих порід 2 – 4 мл, самок котів та маленьких порід собак 0,5 – 2 мл, курсом 6 тижнів.

Запропонованим способом було проліковано 115 самок котів та 79 сук різних порід.

Комісія прийшла до наступного висновку, що комплексний медикаментозний спосіб контрацепції самок домашніх тварин запропонований Васецькою А. І. буде використовуватись в Центрі клінічної ветеринарії для контрацепції та пригнічення статевої функції самок кішок та собак.

Підписи:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

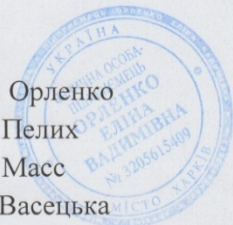
\_\_\_\_\_

О.А. Орленко

А.О.Пелих

А.О Масс

А.І. Васецька





«Затверджую»  
 ЦЕНТР КЛІНІЧНОЇ  
 ВЕТЕРИНАРІЇ  
 м. Харків В. Алчарський ЗС  
 С7848474 0675527277  
 30-П СРІДНЬО К 9

11 листопада 2017р.

#### Акт на впровадження

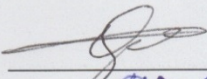
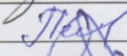
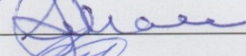
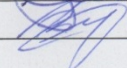
Комісія у складі головного лікаря Центру клінічної ветеринарії м. Харків Орленка Антона Олеговича, лікаря ветеринарної медицини Пелих Андрія Олександровича, доцента кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства Масс Анатолія Олексійовича, аспіранта другого року навчання Васецької Анастасії Ігорівни склали цей акт на впровадження результатів дослідження наукової роботи аспіранта другого року навчання факультету ветеринарної медицини Луганського НАУ Васецької Анастасії Ігорівни «Медикаментозний спосіб контрацепції самок котів».

Комісія підтверджує, що в Центрі клінічної ветеринарії на протязі 2016-2017 років був проведений науково-практичний дослід по розробці медикаментозного способу контрацепції самок котів. Даний спосіб передбачає, що самкам котів задають контрацептивний препарат з діючою речовиною мегестрол ацетат в дозуванні одна таблетка (5mg) один раз на місяць, в період відсутності проявів тички, курсом 20 місяців поспіль.

Запропонованим способом було проліковано 120 тварин.

Комісія прийшла до наступного висновку, що медикаментозний спосіб контрацепції самок котів запропонований Васецькою А. І. буде використовуватись в Центрі клінічної ветеринарії для контрацепції та пригнічення статеві функції самок котів.

Підписи:

- |    |   |               |
|----|---|---------------|
| 1. |  | О.А. Орленко  |
| 2. |  | А.О.Пелих     |
| 3. |  | А.О Масс      |
| 4. |  | А.І. Васецька |





«Затверджую»

12 вересня 2017



## Акт на впровадження

Комісія у складі головного лікаря ветеринарної клініки «Ветеринарний Домік» м. Харків Бауліної Ганни Миколаївни, лікаря ветеринарної медицини Холодного В'ячеслава Вікторовича, завідувача кафедри ветеринарної хірургії, терапії та акушерства Масс Анатолія Олексійовича, аспіранта другого року навчання Васецької Анастасії Ігорівни склали цей акт на впровадження результатів дослідження наукової роботи аспіранта другого року навчання факультету ветеринарної медицини Луганського НАУ Васецької Анастасії Ігорівни «Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин».

Комісія підтверджує, що на базі ветеринарної клініки «Ветеринарний Домік» на протязі 2016 – 2017 років був проведений науково-практичний дослід по розробці ефективного комплексного медикаментозного способу контрацепції самок домашніх тварин. Даний спосіб передбачає, що самкам домашніх тварин (собаки, самки котів) задають контрацептивний препарат на основі мегестрол ацетату, згідно настанови виробника і разом з контрацептивом самкам домашніх тварин вводять внутрішньом'язово гомеопатичні препарати «Оваріовіт» та «Мастометрин» в дозуванні для собак середніх та великих порід 2 – 4 мл, самок котів та маленьких порід собак 0,5 – 2 мл, курсом 6 тижнів.

Запропонованим способом було проліковано 115 самок котів та 79 сук різних порід.

Комісія прийшла до наступного висновку, що комплексний медикаментозний спосіб контрацепції самок домашніх тварин запропонований Васецькою А. І. буде використовуватись в ветеринарній клініці «Ветеринарний Домік» для контрацепції та пригнічення статевої функції самок кішок та собак.

## Підписи:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.



Г.М. Бауліна  
В.В. Холодний  
А.О. Масс  
А.І. Васецька

## **ДОДАТОК В**

Деклараційні патенти на корисну модель











**ДОДАТОК Ж**

Відомості про апробацію результатів дисертації

Додаток Ж. 1











# ДИПЛОМ

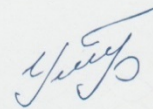


Українська асоціація лікарів ветеринарної  
медицини дрібних тварин

**НАГОРОДЖУЄ**  
**Анастасію Васецьку**

За науковий внесок у розвиток  
ветеринарної медицини України  
та участь в USAVA конгресі 2017.

Президент Української  
асоціації лікарів ветеринарної  
медицини дрібних тварин.

Ушаков В. М.



Полтава  
2017



### ДОДАТОК 3

Документи підтвердження закордонних стажувань та отримання  
міжнародних стипендій

Додаток 3. 1







WROCLAW UNIVERSITY  
OF ENVIRONMENTAL  
AND LIFE SCIENCES

VICE-RECTOR FOR RESEARCH AND INTERNATIONAL RELATIONS

WOWZ.0000.442.28.2016.2017

April 14, 2017

## CERTIFICATE

This is to certify that Mrs. Anastasiia Vasetska, born on 6/01/1990, from the Luhansk National Agrarian University, Ukraine carried out her scientific placement at the Faculty of Veterinary Medicine, Department of Reproduction and Clinic of Farms Animals, the Wrocław University of Environmental and Life Sciences under the supervision of Prof. Wojciech Nizański in the period from March 13, 2017 to April 14, 2017 within the framework of Professor Tołpa Scholarship.



Vice-Rector for Research  
and International Relations

*Prof. Jarosław Bosy*



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

WROCLAW UNIVERSITY OF ENVIRONMENTAL AND LIFE SCIENCES  
INTERNATIONAL RELATIONS OFFICE  
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław  
tel. + 48 71 320 5103 • fax +48 71 3205 290  
e-mail: dwz@up.wroc.pl • www.up.wroc.pl



WROCLAW UNIVERSITY  
OF ENVIRONMENTAL  
AND LIFE SCIENCES

VICE-RECTOR FOR RESEARCH AND INTERNATIONAL RELATIONS

March 1, 2018

## CERTIFICATE

This is to certify that **Ms. Anastasiia Vasetska**, born on January 6, 1990, from the Luhansk National Agrarian University in Kharkiv, Ukraine, carried out her scientific placement and completed the contracted period of her research study at the Department of Reproduction and Clinic of Farms Animals, Wrocław University of Environmental and Life Sciences under Professor Wojciech Nizański's research care in the period from October 3, 2017 to March 1, 2018 within the framework of Visegrad Scholarship. The title of the project was: "Suppression of reproductive function and contraception of domestic animals".



Vice-Rector for Research  
and International Relations

*Prof. Jarosław Bosy*



WROCLAW UNIVERSITY OF ENVIRONMENTAL AND LIFE SCIENCES  
INTERNATIONAL RELATIONS OFFICE  
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław  
tel. + 48 71 320 5103 • fax +48 71 3205 290  
e-mail: dwz@up.wroc.pl • www.up.wroc.pl





UNIwersytet  
PRZYRODNICZY  
WE WROCLAWIU

KATEDRA ROZRODU Z KLINIKĄ ZWIERZĄT GOSPODARSKICH

Wroclaw, 22.02.2018

In the period 2017 -2018 Ms. Anastasiia Vasetska PhD student of Luhansk National Agrarian University, Kharkiv, Ukraine conducted research on the subject of "Suppression of reproductive function and contraception in domestic animals" at the Wroclaw University of Environmental and Life Sciences, Poland.

She mastered the methods of determining the level of sex hormones (progesterone, estradiol) in the blood serum, the methods of collection, preparation and evaluation of vaginal cytology, the methodology for performing sonographic studies of the reproductive system of female dogs and cats.

Ms. Vasetska carried out studies to determine the level of sex hormones in the blood (progesterone, estradiol), vaginal cytology and sonography of the reproductive system in female bitches and cats which was implanted with the drug "Suprelorin" in order to suppress sexual function.

KIEROWNIK  
Katedry Rozrodu  
z Kliniką Zwierząt Gospodarskich

*prof. dr hab. Wojciech Nizański*



EXCELLENCE IN RESEARCH

UNIwersytet PRZYRODNICZY WE WROCLAWIU  
KATEDRA ROZRODU Z KLINIKĄ ZWIERZĄT GOSPODARSKICH  
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław  
tel. 71 000 00 00 • fax 71 000 00 00  
e-mail: nazwa@upwr.edu.pl • www.upwr.edu.pl

## Додаток К

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

*Статті в наукових фахових виданнях України*

1. **Васецька А. І.** Сонографічна діагностика змін у статевих органах та молочній залозі собак після застосування контрацептивів. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії*. 2016. Випуск 32. ч. 2, С. 52 – 53.

2. **Vasetska A. I.** Contraception of cats with the preparations based on megestrol acetate. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії*. 2017. Випуск 32. ч. 2, С. 47 – 50.

*Статті в наукових фахових виданнях України,**включених до міжнародних наукометричних баз даних:*

3. **Васецька А. І.,** Масс А. О. Рівень прогестерону у крові кішок під час пригнічення статевої функції гормональними контрацептивами. *Вісник Сумського національного аграрного університету* 2016. Випуск 11 (39). С.185 – 188. (Дисертантка провела дослідження, підготувала й оформила статтю за вимогами видання).

4. **Васецька А. І.** Негативний вплив прогестагенних препаратів на статеву систему кішок. *Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С. З. Гжицького*. 2016. Том 18, №1,(65). ч.1. С. 8 – 13.

5. **Vasetska A. I.,** Mass A. O. The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety. NSC «Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine»* Volume 3, Issue 1, 2017. P. 21 – 25. (Дисертантка провела дослідження, обробила та узагальнила одержані результати).

6. **Vasetska A. I.** The use of GnRH agonist for suppression of cats reproductive function. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2017. Том 19, № 73. С. 25 – 27.

7. **Васецька А. І.,** Стефанік В. Ю. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*. 2018. Том 20, №83. С. 352 – 356. (Дисертантка провела дослідження, підготувала й оформила статтю за вимогами видання).

#### ***Статті в наукових фахових виданнях інших держав***

8. **Vasetska A. I.** Use of drugs based megestrol acetate for suppression heat in gilts. *International Scientific Journal Bulletin of National Agrarian University of Armenia*. 2017. Vol. 2(58). P. 39 – 41.

#### ***Патенти України на корисну модель***

3. Спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин: пат. 122511 Україна / А. І. Васецька, А. О. Масс. № у 2017 08066; заяв. 02.08.2017; опубл. 10.01.2018, Бюл. № 1, 3 с. (Дисертантка розробила й запровадила спосіб комплексної медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин).

4. Спосіб медикаментозної контрацепції самок котів: пат. 122925 Україна / А. І. Васецька, А. О. Масс. № у 2017 09703; заяв. 04.10.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2, 2 с. (Дисертантка запровадила спосіб медикаментозної контрацепції самок домашніх тварин, провела оформлення патенту).

#### ***Опубліковані праці апробаційного характеру:***

6. **Васецька А. І.** Зміни в молочній залозі кішок після використання контрацептивних препаратів. Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції «Перші наукові кроки – 2016» (м. Кам'янець-Подільський, 2016). С. 459 – 460.

7. **Васецька А. І.** The using of hormonal drugs on the reproductive function of pets. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих учених,



аспірантів і докторантів «Сучасні проблеми ветеринарної медицини» (м. Біла Церква, 18 та 23 травня 2017). С. 34 – 35.

8. **Васецька А. І.** Ефективність пригнічення статевого збудження у свинок препаратами на основі мегестрол ацетату. Матеріали II всеукраїнської науково-практичної інтернет конференції «Вирішення сучасних проблем у ветеринарній медицині» (м. Полтава, 4-5 квітня 2017). С. 12 – 15.

9. **Васецька А. І.** Сучасні методи пригнічення статевої функції кішок та собак. Прогестагенні препарати «за» і «проти». Оптимальні схеми застосування препаратів для пригнічення статевої охоти у самок кішок та собак. *Міжнародний конгрес Української асоціації лікарів ветеринарної медицини дрібних тварин (USAVA)* в м. Полтава 1-3 червня 2017. С. 150 – 155.

10. **Anastasiia Vasetska, Vasyl Stefanyk, Natalia Krasowska, Barbara Pieczewska, Olga Rodak, Wojciech Nizanski** Diagnostics of reproductive function in bitches after implantation with GnRH analogue «Suprelorin». «*Львівсько-Вроцлавська ветеринарна школа, Львів-Вроцлав 2018*»: матеріали міжнар. наук. конф. м. Вроцлав, Республіка Польща, 25 червня 2018. С. 229 – 236.