

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

Scientific Messenger of Lviv National University
of Veterinary Medicine and Biotechnologies

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.15421/nvlvet8383
<http://nvlvet.com.ua/>

UDC 636.2:618.619

Hormones concentration in the blood of dogs with implant of the Suprelorin 4.7 mg

M.A. Ivakhiv

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

Article info

Received 07.02.2018
Received in revised form
12.03.2018
Accepted 16.03.2018

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska Str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-096-813-06-82
E-mail: maryanavet@ukr.net

Ivakhiv, M.A. (2018). Hormones concentration in the blood of dogs with implant of the Suprelorin 4.7 mg. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. 20(83), 425–428. doi: 10.15421/nvlvet8383

This article describes the results of the study of the prostate gland of dogs and changes in the level of sex hormones when treated with Suprelorin 4.7 mg implanted subcutaneously in the shoulder region. Suprelorin is an innovative drug that limits the production of testosterone. His action can be compared with the results of castration, but the owners of the animal provide their dog and, in fact, themselves, with the lack of stress and various problems associated with surgical intervention. Suprelorin is a non-steroidal, peptide contraceptive in the form of an implant. The active ingredient is deslorelin (an agonist GnRH), which inhibits the reproductive function at the level of the hypothalamic-pituitary axis for at least 6 months. Deslorelin is a synthetic analogue of GnRH less susceptible to decomposition, seven times more potent than endogenous GnRH, more stable, and also with a higher sensitivity to GnRH receptors. GnRH plays a key role in controlling the reproductive system of females and males. And in the case of long-term prescribing of small doses of deslorelin, inhibition of functioning of the pituitary gonadal axis occurs. The central place in which the blocking of the synthesis and / or allocation of follicle stimulating (FSH) and luteinizing hormones (LH) in the dogs, which was introduced implant. In this case, there are no side effects of steroid. When conducting diagnostic measures with the help of an ultrasound machine, the tasks facing the specialist are: to determine the shape, size and echostructure of the prostate gland, its contours and capsules. According to the results of the ultrasound, experimental groups of animals and control were formed. The criterion for the formation of experimental groups was the increase the size of the prostate and structural changes (increasing or decreasing echogenicity, hypo- and anechoic inclusion in the parenchyma) in it. In the examination of dogs by ultrasound, it was found that the animals in the control group of the prostate were normal, and in animals of the experimental group were found structural changes in it, in particular, increase the size of the gland, increase echogenicity and heterogeneity of the structure of the parenchyma, anechoic inclusions of various sizes. While assessing the level of hormones in dogs, there was a significant decrease in testosterone levels in the experimental group, as well as an increase in the level of estradiol, luteinizing hormone, thyroid stimulating hormone, and T3 total in blood serum of dogs in experimental groups. The level of hormones was monitored weekly and reflected its changes on the schedule. Libido of all animals under the action of the implant significantly decreased. Behavior became calmer. Appetite improved and activity was normal. The sexual function of the treated dogs was completely restored a year later.

Key words: dog, prostate gland, echogenicity, hormones.

Зміна рівня статевих гормонів в крові псів при застосуванні імпланту Suprelorin 4,7 mg

M.A. Івахів

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького,
м. Львів, Україна

В даній статті описані результати дослідження передміхурової залози псів та зміни рівня статевих гормонів при лікуванні імплантом Suprelorin 4,7mg, який вводили підшкірно в ділянку холки. Suprelorin - інноваційний препарат, що обмежує продукцію

тестостерону. Його дію можна порівняти з результатами кастрації, однак власники тварини забезпечують своєму псові і, власне, самим собі, відсутність стресу та різноманітних проблем, пов'язаних з оперативним втручанням. *Suprelorin* – це нестероїдний, пептидний контрацептивний препарат в формі імпланту. Діючою речовиною виступає деслорелін (агоніст ГнРГ), який гальмує відтворювальну функцію на рівні гіпоталамо-гіпофізарної осі щонайменше протягом 6 місяців. Деслорелін є синтетичним аналогом ГнРГ менш схильним до розпаду, в сім разів сильнішої дії, ніж ендogenous ГнРГ, більш стабільним, а також з вищою чутливістю до рецепторів ГнРГ. ГнРГ виконує ключову роль в контролі статеві системи самок і самців. А у випадку довготривалого задавання маленьких доз деслореліну настає гальмування функціонування гіпофізарно-гонадалної осі. Центральне місце у якому займає блокування синтезу і/або виділення фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормонів (ЛГ) у псів, яким ввели імплант. При цьому не спостерігається побічних стероїдних ефектів.

При проведенні діагностичних заходів з допомогою ультразвукового апарату завданнями, які стоять перед спеціалістом, є визначення форми, розмірів та ехоструктури передміхурової залози, стану її контурів і капсули. За результатами УЗД було сформовано дослідні групи тварин і контрольну. Критерієм формування дослідних груп було збільшення розмірів простати і структурні зміни (підвищення або пониження ехогенності, гіпо- і анехогенні включення в паренхімі) у ній. При обстеженні псів методом УЗД було встановлено, що у тварин контрольної групи простата була в нормі, а у тварин дослідної групи були виявлені структурні зміни в ній, зокрема збільшення залози у розмірі, підвищення ехогенності та неоднорідність структури паренхіми, анехогенні включення різного розміру. При оцінці рівня гормонів у псів встановили достовірне зниження рівня тестостерону у дослідній групі, а також зростання рівня естрадіолу, лютеїнізуючого гормону, тиреотропного гормону, ТЗ загального у сироватці крові псів дослідної груп. Рівень гормонів моніторували щотижня і відобразили його зміни на графіку. Лібідо усіх тварин при дії імпланту помітно знижувалось. Поведінка ставала спокійнішою. Апетит покращувався і активність була в нормі. Статева функція пролікованих псів повністю відновлювалась через рік.

Ключові слова: пс, передміхурова залоза, ехогенність, гормони.

Вступ

Передміхурова залоза, як важливий орган внутрішньої статеві системи самця, часом зазнає негативного впливу, що призводить до виникнення різноманітних її захворювань. Патології передміхурової залози відносяться до розповсюджених захворювань і можуть розвиватись внаслідок інфекції, гормональних, анатомічних або ембріональних порушень. Захворювання простати частіше спостерігають у дорослих і старших тварин, що пояснюється гіпертрофією органа під впливом андрогенів. Серед захворювань передміхурової залози виділяють інфекційні (гострий та хронічний простатити, абсцеси), ендокринні (гіперплазія і метаплазія простати) та пухлини (аденокарцинома). Крім цього, описані кісти простати, які поділяють на вроджені (парапростатичні кісти), первинні (кісти простати) або вторинні (доброякісна гіперплазія і сквамозна метаплазія передміхурової залози) (Gobello and Corrada, 2002; Simpson et al., 2005). Більшість клінічних проявів захворювань простати носять неспецифічний характер (гематурія, анурія, болючість, закрепи, рухова дисфункція), тому першочергово ці клінічні ознаки пов'язують з ураженнями інших органів (сечового міхура, травного каналу, або опорно-рухового апарату) (Gobello and Corrada, 2002; Kharenko et al., 2005). Наявність перерахованих симптомів у некастрованих самців старших 4–5 років являється показанням до детального обстеження передміхурової залози. Практично у всіх псів старших 5 років спостерігається гіпертрофія простати різного ступеня, ураження якої в подальшому може проходити у формі доброякісної гіперплазії простати (ДГП). Вказане захворювання спостерігається у 60% псів старших 5 років і майже у 100% псів старших 10–12 років (Ivanov, 2005; Atamaniuk, 2010). Одним з найбільш поширеним захворюванням передміхурової залози після доброякісної гіперплазії (ДГП) є бактеріальний простатит. Серед мікроорганізмів, які викликають дане захворювання, найчастіше є *E. coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Brucella canis.*, *Mycobacterium spp.*, стафілокок, стрептокок, вірус

чуми собак і *Blastomyces dermatitidis* (Wierzbowski, 1999; Gobello and Corrada, 2002; Atamaniuk, 2010). При мікроскопічному дослідженні секрету передміхурової залози виявляють поряд з нормальними клітинами простат, багаточисельні поліморфноядерні клітини, еритроцити та іноді бактерії. Пухлини передміхурової залози зустрічаються відносно рідко, в основному діагностуються аденокарциноми. Пухлини спостерігаються у тварин будь-якого віку та етіологія їх виникнення напряму не пов'язана з рівнем андрогенів. Утворення і наступний ріст пухлини відрізняються інтенсивністю і, як правило, на момент встановлення діагнозу вже присутні метастази. Аденокарцинома метастазує через зовнішні і внутрішні пахові лімфатичні вузли в хребет, легені, а також може прорости у м'язи тазової частини тіла, уретру. Прогноз несприятливий, існуюче лікування неефективне. Терапія з призначенням анти-андрогенних препаратів, кастрація, часткова простатектомія або хіміотерапія не дають достатнього лікувального ефекту. Кісти передміхурової залози часто утворюються внаслідок її обструкції, пов'язаної з десквамацією клітин при метаплазії або гіперплазії, з наявністю конкрементів. При наявності неінфікованих кіст невеликого розміру симптоми відсутні. Інфіковані кісти лікують аналогічно, як абсцеси. Парапростатичні кісти діагностують латерально, відносно передміхурової залози і сечового міхура та іноді містять значний об'єм рідини. Походження кіст невідоме, однак можна припустити наявність рудиментів мюллерової протоки. Лікування полягає в хірургічному видаленні і оменталізації. У деяких випадках може розвиватись кальцифікація простати, цей процес не має клінічних ознак, якщо не ускладнюється наявністю кіст, абсцесів або інфікуванням її (Gobello and Corrada, 2002). Одними з ефективних методів лікування захворювань простати є хірургічні методи. Альтернативою хірургічним методам лікування є фармакологічна кастрація, а у випадку необхідності збереження репродуктивного потенціалу пса застосування прегестагенів, які блокують активність 5- α -редуктази та андрогенні рецептори. У ветеринарній медицині

знайшли застосування аналоги GnRH, які широко застосовуються у гуманній медицині та регулюють рівень тестостерону (Smith, 2008). Синтезовано понад кількисот аналогів GnRH, серед яких: бусерелін, нафарелін, деслорелін та інші. Вищеперелічені засоби характеризуються коротким періодом дії і вимагають постійного застосування. В наших дослідженнях ми використовували підшкірний імплант Suprelorin, який містить 4,7 мг деслореліну та забезпечує постійне його надходження у кров з пролонгованою дією протягом 6 місяців. Suprelorin – інноваційний препарат, що обмежує продукцію тестостерону. Його дію можна порівняти з результатами кастрації, однак власники тварини забезпечують своєму псові і, власне, самим собі, відсутність стресу та різноманітних проблем, пов'язаних з оперативним втручанням. Suprelorin – це нестероїдний, пептидний контрацептивний препарат в формі імпланту. Діючою речовиною виступає деслорелін (агоніст ГнРГ), який гальмує відтворювальну функцію на рівні гіпоталамо-гіпофізарної осі щонайменше протягом 6 місяців. Деслорелін є синтетичним аналогом ГнРГ менш схильним до розпаду, в сім разів сильнішої дії, ніж ендогенний ГнРГ, більш стабільним, а також з вищою чутливістю до рецепторів ГнРГ. ГнРГ виконує ключову роль в контролі статеві системи самок і самців. А у випадку довготривалого задавання маленьких доз деслореліну настає гальмування функціонування гіпофізарно-гонадальної осі. Центральне місце у якому займає блокування синтезу і/або виділення фолікулоstimулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормонів (ЛГ) у псів, яким ввели імплант. При цьому не спостерігається побічних стероїдних ефектів. Основними клінічними ознаками дії імпланту є редукція рівня тестостерону в крові, зниження статевого потягу, зменшення розміру сім'яників на одну третю, гальмування сперматогенезу, зменшення продукції спермій і вплив на їх рухливість, а також зниження об'єму еякуляту і частоти еякуляції. Трига встановив, що до 14 діб з моменту початку застосування імпланту у більшості псів рівень тестостерону знизився до величини 0 нг/мл і тримався на цьому рівні мінімум 180 діб. Романголі дослідив, що після 6 тижнів застосування імпланту величина передміхурової залози зменшується у розмірі на 50% (Johnston et al., 2000). При цьому не помічено жодних побічних наслідків (Romagnoli, 2006). Після 6 місяців лікування величина простати знову починає збільшуватись (Smith, 2008).

Таблиця 1

Рівень гормонів в організмі псів при нормі і патології простати, $M \pm m$, $n = 10$

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

Примітка: різниця статистично вірогідна порівняно з значенням контрольної групи: * – $P > 0,01$ ** – $P > 0,001$

При визначенні решти гормонів встановили зростання їх рівня у сироватці крові псів дослідної групи,

Метою роботи було вивчення структури простати і рівня статевих гормонів псів при патології простати та при застосуванні імпланту Suprelorin 4,7 mg.

Завдання – визначити зміни розмірів структури простати псів за допомогою ультразвукографії при її патології і під час застосування імпланту Suprelorin 4,7 mg. Визначити зміни рівня статевих гормонів в сироватці крові при дії імпланту.

Методи та матеріали досліджень

Дослідження проводились на базі клініки кафедри акушерства та штучного осіменіння с/г тварин Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. Матеріалом дослідження були 20 псів віком від 3 до 12 років і масою тіла від 12 до 65 кілограмів. Ультрасонографічне обстеження проводили апаратом Honda 2000 за допомогою мікроконвексного датчика з частотою 5 МГц, 7 МГц. За результатами УЗД було сформовано дослідні групи тварин і контрольну. Критерієм формування дослідних груп було збільшення розмірів простати і структурні зміни (підвищення або пониження ехогенності, гіпо- і анехогенні включення в паренхімі) у ній. Рівень гормонів визначали імуноферментним методом в сертифікованій спеціалізованій ветеринарній лабораторії «Бальд» м. Київ (Vlizio, 2012). Статистичну обробку даних проводили за допомогою SPSS (IBM, USA). Статистичну вірогідність показників оцінювали за t-критерієм Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності за $P > 0,01$.

Результати та їх обговорення

При обстеженні псів методом ультразвукографії було встановлено, що у тварин контрольної групи простата була в нормі, а у тварин дослідної групи були виявлені структурні зміни в ній, зокрема збільшення залози у розмірі, підвищення ехогенності та неоднорідність структури паренхіми, анехогенні включення різного розміру.

При оцінці рівня гормонів у псів (табл. 1) встановили достовірне зниження рівня тестостерону у дослідній групі псів з структурними змінами у простаті до $4,33 \pm 0,44$ нмоль/л порівняно з рівнем даного гормону у псів першої (контрольної) групи, який становив $28,84 \pm 3,65$ нмоль/л.

а саме: естрадіолу до $101,11 \pm 11,55$ пг/мл (контрольна група – $40,78 \pm 5,49$ пг/мл), лютеїнізуючого гормону

до $1,08 \pm 0,10$ мМО/мл (контрольна група – $0,17 \pm 0,04$ мМО/мл), тиреотропного гормону до $0,099 \pm 0,01$ нг/мл (контрольна група – $0,037 \pm 0,15$ нг/мл), Т3 загального до $1,67 \pm 0,04$ нмоль/л (контрольна група – $0,67 \pm 0,22$ нмоль/л).

Для лікування псів дослідних груп використовували імплант Suprelorin 4,7 mg, який вводили підшкірно в ділянці холки. Рівень гормонів моніторували щотижня і відобразили його зміни на графіку, де помітне зниження рівня прогестерону вже через 2 тижні після постановки імпланту і, починаючи з третього тижня, стабільне перебування його на базальному рівні.

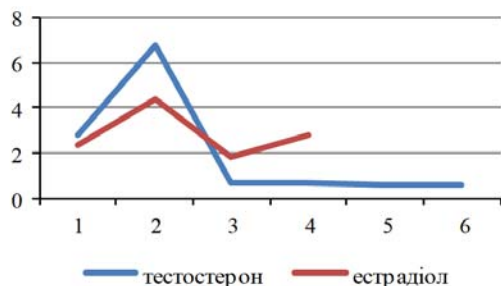


Рис. 1. Зміна рівня гормонів у сироватці крові псів при застосуванні Suprelorin 4,7 mg

При УЗ-дослідженні розміри передміхурової залози починали зменшуватись з 14 дня і цей процес тривав, в середньому, до 45 дня. Лібідо усіх тварин помітно знижувалось. Поведінка ставала спокійнішою. Апетит і активність були в нормі. Повністю відновлювалась статеві функція досліджених псів через 12 місяців.

Висновки

1. У результаті проведеного нами ультразвукового обстеження передміхурової залози у псів встановлено, що при гіперплазії простата збільшена у розмірах, а структура її візуалізується як однорідна та гіперехогенна.

2. Використання імпланту Suprelorin 4,7 mg у псів з патологічними змінами простати спричинило помітне зниження рівня прогестерону вже через 2 тижні після постановки імпланту і, починаючи з третього тижня, стабільне перебування його на базальному

рівні. Об'єм простати зменшувався до 45 дня, після чого 5 місяців залишався сталим, а ехокартина структури залози ставала одноріднішою.

References

- Simpson, Dzh., Inglanda, G., & Harvi, M. (2005). Rukovodstvo po reprodukcii i neonatologii sobak i koshek. Britanskaja asociacija po veterinarii melkih zhivotnyh. Moskva «Sofion». <http://flibusta.site/b/193788> (in Russian).
- Gobello, C., & Corrada, V. (2002). Noninfectious prostatic diseases in dogs. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 24(2), 99–107. <https://pdfs.semanticscholar.org/7029/0c6fbc7c2110291a4417c6fa7694b641de12.pdf>.
- Kharenko, M.I., Khomyn, S.P., & Koshovyi, V.P. (2005). Fiziologhiia ta patolohiia rozmnozhennia dribnykh tvryn. Sumy: «Kozatskyi val» (in Ukrainian).
- Ivanov, V. (2005). Klinicheskoe ul'trazvukovoe issledovanie organov brjushnoj i grudnoj polosti u sobak i koshek. Moskva: «Akvarium» (in Russian).
- Atamaniuk, W. (2010). Diagnostyka roznicowa chorob prostaty psow. Monografia «Rozrod psow». Kotowice: «Elamed».
- Wierzbowski, S. (1999). Andrologia. Krakow, 335–372.
- Atamaniuk, W. (2010). Diagnostyka roznicowa chorob prostaty psow. Monografia «Rozrod psow». Kotowice «Elamed», 54–56.
- Smith, J. (2008). Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and the treatment. Theriogenology. 70(3), 375–383. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.04.039.
- Johnston, S.D., Kamolpatana, K., Root-Kustritz, M.V., & Johnston, G.R. (2000). Prostatic disorders in the dog. Anim Reprod Sci. 60–61, 405–415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844211>.
- Romagnoli, S. (2006). Two common causes of infertility in the male dog. Proc. World Small Anim. Vet. Assoc., 687–690. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=11223&meta=Generic&catId=31441&id=3859257>.
- Vlizio, V.V. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarii medytsyni: dovidnyk. Lviv: Spolom (in Ukrainian).