

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОНДАР СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК: 636.2:618.619.615.015.4

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ ПСІВ ЗА ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ**

16.00.07 – ветеринарне акушерство

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 _____ **С.В. Бондар**

Науковий керівник:

Краєвський Аполлінарій Йосипович,

доктор ветеринарних наук, професор

Суми – 2020

АНОТАЦІЯ

Бондар С.В. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 «Ветеринарне акушерство» – Сумський національний аграрний університет, Суми, 2020.

Робота виконувалась протягом 2014–2018 років на базі клініки кафедри акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету та центру ветеринарної медицини «Хелс», м. Суми, на собаках, що поступали на прийом, амбулаторне і стаціонарне лікування.

В дисертації теоретично та експериментально описано патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту. На підставі клініко-експериментальних досліджень розроблено та оптимізовано патогенетично обґрунтований метод лікування псів із хронічними простатитами з використанням гетерогенної сироватки кордової крові. Доведена його висока клінічна ефективність, що є суттєвим внеском у вирішення проблеми відновлення репродуктивних якостей та фертильності псів у випадку патології передміхурової залози.

Серія клініко-експериментальних досліджень включала в себе шість етапів.

На першому етапі досліджень проводили визначення поширеності патології передміхурової залози в псів, узагалі та окремих форм простатитів у віковому аспекті, зокрема, що дозволило з'ясувати структуру андрологічної патології. Поширеність різних форм простатитів у псів та іншої патології передміхурової залози визначали з урахуванням статистичних даних, записів журналу реєстрації тварин, ураховуючи вік тварин (n=985).

На другому етапі, встановлювали клініко-сонографічні та рентгенологічні критерії діагностики простатитів у псів, їх диференціацію. Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за допомогою УЗД-апарату

Mindray Z6 Vet з використанням мікроконвексного датчику з частотою 8,5 МГц. З метою підготовки до обстеження тварин витримували на голодній дієті. Дослідження проводили в спинному положенні сагітальним, трансверсальним та поліпозиційним методом згідно з технікою виконання, описаною в рекомендаціях з використання сонографії у дрібних тварин. З метою додаткової оцінки розміру, топографічного положення самої залози та поруч розміщених органів, виконувалося рентгенологічне дослідження за допомогою апарату Актюбрентген 12П5 в правому латеральному положенні при наповненому сечовому міхурі з фокусною відстанню 60–70 см, робочою напругою на рентгенівській трубці 70–90 кВ та експозицією 6–10 мАс.

На третьому етапі, проводили визначення змін морфологічного, біохімічного складу крові та цитокінового профілю за хронічних простатитів у псів, з метою доповнення діагностичного етапу та відслідковування патогенетичних механізмів розвитку запальної реакції. Кров для морфологічних і біохімічних досліджень відбирали з підшкірної вени передпліччя за допомогою вакутайнера в пробірці для клінічного аналізу крові з антикоагулянтом K2 EDTA, а для отримання сироватки крові – з активатором згортання CLOT ACTIVATOR.

Кров для гемостазіологічних досліджень, стабілізували 3,8 % розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1 у пластикових пробірках. Отримані зразки крові підлягали центрифугуванню при 1500 об./хв протягом 12 хвилин, а для отримання тромбоцит-дефіцитної плазми при 3000 об./хв протягом 15 хв.

У пробах крові визначали: вміст еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів шляхом підрахунку у сітці камери Горяєва; показники лейкограми визначали шляхом фарбування мазків крові фарбою Лейкодиф LDF 200 з наступним підрахунком відсоткового співвідношення форм лейкоцитів крові за допомогою лабораторного лічильника С-5, концентрацію гемоглобіну – безціанідним геміхромним (HbChr) методом з лаурилсульфатом натрію із застосуванням наборів реактивів DAC-SpectroMed

(Молдова), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – за допомогою ШОЄ-МЕТРА ПР-3.

Біохімічні дослідження крові тварин проводили за допомогою фотометричного напівавтоматичного біохімічного аналізатора StatFax 1804+ (США) з використанням наборів реактивів для біохімічних досліджень виробництва Randox (Великобританія) та DAC-SpectroMed (Молдова). Визначення загального білка, холестерину, лужної фосфатази, аланінової (АлАТ), аспарагінової (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), амілази, глюкози, креатиніну, сечовини, білірубіну проводили згідно інструкції користувача.

Окремо, в плазмі крові визначали вміст фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК).

Уміст фібриногену визначали гравіметричним методом, а концентрацію розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) в плазмі крові визначали в тесті з 0,33 М (0,78 %) розчином ортофенантроліну гідрохлориду.

З метою оцінки інтенсивності прояву запальної реакції за хронічного простатиту в псів, у сироватці крові визначали вміст цитокінів – інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та фактору некрозу пухлин (TNF α) методом твердо фазного імуноферментного ELISA аналізу із використанням тест-системи Peninsula laboratories Inc (USA).

На четвертому етапі виконували дослідження мікрофлори сечостатевого каналу в клінічно здорових псів та мікрофлори уретральних виділень за хронічного простатиту, а також її чутливість до різних груп антибіотиків, з метою визначення домінуючої бактеріальної флори за простатиту та оптимального вибору антибактеріальних препаратів для здійснення етіотропної терапії.

З метою дослідження біологічних властивостей мікрофлори сечостатевого каналу та уретральних виділень за хронічного простатиту нами було відібрано 20 тварин, яких розділили на 2 групи. Першу групу склали

клінічно здорові тварини, (n=10), а другу – хворі на хронічний простатит, (n=10).

Як від хворих, так і від клінічно здорових псів відбирали мікробний матеріал, який висівали поверхневим та глибинним шляхом на агарові живильні середовища двох типів – МПА та середовище Ендо.

Родову приналежність виявляли за морфологічними, культуральними та біологічними властивостями (Бергі, 1997). Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків визначали методом дифузії в агарі з використанням паперових дисків за розмірами зон пригнічення росту навколо диску, за загально прийнятою методикою.

На п'ятому етапі – з'ясування зміни макро та мікроскопічних показників еякуляту та визначення фертильної здатності псів за хронічних простатитів для моніторингу за глибиною порушення репродуктивних властивостей та оцінки їх відновлення наприкінці лікувального періоду. Еякулят для досліджень нами отримувався методом мастурбації через механічне подразнення статевого члена в присутності самки. Отриманий еякулят збирали до пластикового посуду, після чого оцінювали його кількість, колір, консистенцію.

Для цитологічних досліджень краплю еякуляту наносили на предметне скло та готували мазок, який фіксували та фарбували з використанням набору для експрес-фарбування Лейкоциф LDF 200 згідно з інструкцією. Мікроскопію мазків із еякуляту проводили за допомогою мікроскопа зі збільшенням $\times 100$ та $\times 600$ для більшої деталізації та ідентифікації клітин.

На шостому етапі проводили оптимізацію комплексного патогенетично обґрунтованого методу лікування псів із хронічними простатитами з використанням сироватки кордової крові.

Відбір аутологічної кордової крові проводили одразу ж після народження цуценят або під час кесаревого розтину суки шляхом пункції судин пуповини за допомогою одноразового інсулінового шприца й

відповідної голки. Перед цим на відстані 1,5 – 2 см від пупка плода накладали гемостатичний пінцет, голку вводили в просвіт судини в напрямку плаценти і відтягуючи поршень набирали кров. В подальшому, після утворення згустку та його ретракції, відбирали сироватку з наступним центрифугуванням при 1500 об./хв. протягом 10 хвилин.

Гетерогенну кордову кров отримували від великої рогатої худоби. Для цього під час послідової стадії родів, після виведення плода відбирали кров з вени пупкового канатика за допомогою одноразових шприців великого об'єму. Перед цим накладали гемостатичний пінцет на відстані 3–5 см від пупка, а у випадку розриву пупкового канатика на нього накладали гемостатичний пінцет на 2–3 сантиметри вище від місця розриву, після чого проводили пункцію вени пупкового канатика. Або забір крові виконували від новонароджених телят протягом перших годин після закінчення другої стадії родів, до першого ссання молозива.

Удосконалено та обґрунтовано комплексний підхід щодо діагностики хронічних простатитів у псів на підставі клінічних ознак, сонографічних, рентгенологічних, біохімічних, гематологічних досліджень та дослідження макро та мікроскопічних показників еякуляту.

Розширено уяву про експресію прозапальних та протизапальних цитокінів за хронічного простатиту в псів.

Доведено доцільність комплексного використання енрофлоксацину та сироватки кордової крові за лікування псів із хронічним простатитом, як засобу, що володіє протизапальними, імуностимулювальними та імуномодельовальними властивостями, а також здатного підвищувати проникність гематопростатичного бар'єру для антибактеріальних препаратів і збільшувати депонування антибіотику в тканині простати.

Показано, що патологія передміхурової залози в псів складає 10,3 % від загального числа обстежених тварин. Серед захворювань простати найбільш поширеними є доброякісна гіперплазія – 47,5 %, простатити – 36,6 % та неоплазії – 10,1 %, від загального числа тварин із хворобами передміхурової

залози. У віковому аспекті частота виявлення простатитів досягає максимуму у віці 7–8 років та дещо менше в 5–6 і 9–12 років, складаючи 54,1 %, 18,9 % та 13,5 %, від загального числа тварин із запальними процесами передміхурової залози, відповідно. У віці 7–8 та 9–12 років домінуючою формою простатиту є хронічна, що складає 80 % та 100 % від загальної кількості діагностованих випадків запалення передміхурової залози для кожної групи, тоді як у віці 5–6 та 3–4 роки частота виявлення гострих і гнійних форм простатиту становить 40 % і 20 % та 50 % і 25 %, відповідно.

З'ясовано, що хронічний простатит у псів супроводжується розвитком лейкоцитозу, прискоренням, зростанням у плазмі крові активності амілази, концентрації фібриногену та РФМК, а також змінами цитокінового профілю: збільшенням умісту сироваткових ІЛ-1 та $\text{TNF}\alpha$ до $3,24\pm 1,08$ pg/ml та $5,16\pm 1,84$ pg/ml, відповідно, за одночасного зниження рівня ІЛ-4 до $0,63\pm 0,51$ pg/ml.

Виявлено, що перебіг хронічного простатиту в псів характеризується змінами показників спермограми, що полягають в зниженні об'єму еякуляту в усіх його фракціях, зміни кольору від рожевого до білувато-жовтого, набуття ним в'язкої консистенції, наявності додаткових включень, цитозом та зменшенням числа спермій і лецитинових зерен.

Встановлено, що змішана мікрофлора, виділена з сечостатевого каналу клінічно здорових псів та уретральних виділень за простатиту представлена стафілококами, стрептококами та кишковою паличкою, які проявляли високу активність до енрофлоксацину, тилозину, пенбексу, цефалексину, цефазоліну з утворенням зон затримки росту $37,6\pm 2,05$; $31,07\pm 1,12$; $28,22\pm 1,46$; $28,52\pm 0,40$; $22,53\pm 0,62$ мм, відповідно.

Досліджено, що використання енрофлоксацину та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів, супроводжується зниженням числа лейкоцитів крові вже на 5-у добу лікування, а на 10-у добу ШОЕ та зростанням числа еритроцитів і концентрації гемоглобіну. В плазмі крові відбувається зниження активності амілази, умісту фібриногену та

РФМК, тоді як уміст сироваткових ІЛ-1 та TNF α на 10-у добу лікування наближається до значень клінічно здорових тварин, знижуючись для ІЛ-1 та TNF α до $1,69\pm 0,82$ pg/ml та $3,06\pm 1,12$ pg/ml, а рівень ІЛ-4, навпаки зростає до $1,12\pm 0,74$ pg/ml.

Доведено, що комплексне використання енрофлоксацину та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів, дозволяє досягти зниження інтенсивності прояву запальної реакції на 5–6-у добу лікування, тоді як за використання аутологічної сироватки крові, позитивна динаміка реєструється починаючи з 8–9 доби, а терміни лікування скорочуються на 6–8 діб, складаючи для гетерогенної сироватки кордової крові $15,7\pm 2,4$ діб, проти $23,2\pm 3,8$ діб для аутологічної сироватки кордової крові.

Практичне значення одержаних результатів полягає в обґрунтуванні доцільності виконання ультразвукового дослідження передміхурової залози трансабдомінальним методом, що в разі необхідності слід доповнювати рентгенографічними дослідженнями, разом із визначенням спермограми та дослідженнями крові з визначенням окрім вмісту лейкоцитів, рівня ШОЕ.

Також, з метою моніторингу перебігу запальної реакції за простатитів у псів та оцінки ефективності лікування доцільно проводити визначення в плазмі крові активності амілази, вмісту фібриногену та РФМК, а у сироватці крові – концентрації інтерлейкінів 1 і 4 та фактору некрозу пухлин, як маркерів інтенсивності запалення.

Запропоновано для лікування псів із хронічним простатитом застосовувати внутрішньом'язові ін'єкції 5 % розчину енрофлоксацину в комплексі з внутрішньом'язовим введенням гетерогенної сироватки кордової крові, що дозволяє скоротити терміни лікування, сприяє прискоренню відновлення кількості лейкоцитів у крові, ШОЕ, зростанню концентрації гемоглобіну, відновленню ензиматичної активності плазми крові та забезпечує корекцію метаболізму фібриногену, через блокування утворення

фібрин-мономерних комплексів, а також, зменшує синтез прозапальних цитокінів.

Матеріали дисертації використовуються під час наукових досліджень, практичної діяльності і впроваджені у навчальний процес при викладанні навчального курсу дисциплін «Ветеринарне акушерство та гінекологія», «Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології» у Сумському національному аграрному університеті, Харківській державній зооветеринарній академії, Полтавській державній аграрній академії, Білоцерківському національному аграрному університеті, Житомирській агроекологічній академії.

Ключові слова: простатит, кордова кров, енрофлоксацин, ультрасонографія, рентгенографія, спермограма, ферменти, цитокіни, мікрофлора.

ANNOTATION

Bondar S.V. Pathogenetic substantiation of complex treatment of dogs for chronic prostatitis. – The manuscript.

The thesis for awarding the candidate degree in veterinary sciences by specialty 16.00.07 «Veterinary Obstetrics». Sumy National Agrarian University, Sumy, 2020.

In the dissertation the pathogenetic substantiation of the complex treatment of dogs for chronic prostatitis is described theoretically and experimentally. Based on clinical and experimental research, a pathogenetically grounded method of treatment of dogs with chronic prostatitis with the use of heterogeneous serum of cord blood has been developed and optimized. Its high clinical efficacy is proved, which is a significant contribution to solving the problem of restoration of reproductive qualities and fertility of dogs in the case of prostate pathology.

An integrated approach to the diagnosis of chronic prostatitis in dogs based on clinical signs, sonographic, radiological, biochemical, hematological

research and macro and microscopic indicators of ejaculate was improved and substantiated.

Expression of the expression of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines for chronic prostatitis in dogs is expanded.

The expediency of the comprehensive use of enrofloxacin and serum of cord blood for the treatment of dogs with chronic prostatitis, as a means that has anti-inflammatory, immunostimulatory and immunomodulating properties, as well as capable of increasing the permeability of the hematopoietic barrier for antibacterial drugs and increasing the deposit of an antibiotic in the prostate tissue is proved.

It has been shown that the pathology of the prostate in dogs is 10.3 % of the total number of examined animals. Among the diseases of the prostate, the most common are benign hyperplasia – 47.5 %, prostatitis – 36.6 % and neoplasia – 10.1%, from the total number of animals with diseases of the prostate. In the age-old aspect, the rate of detection of prostatitis reaches a maximum at the age of 7–8 years and slightly less in 5–6 and 9–12 years, accounting for 54.1 %, 18.9 % and 13.5 % of the total number of animals with inflammatory processes prostate gland, respectively. At the age of 7–8 and 9–12 years, the dominant form of prostatitis is chronic, accounting for 80 % and 100 % of the total number of diagnosed cases of prostate inflammation for each group, while at the age of 5–6 and 3-4 years the frequency of detection of acute and purulent forms of prostatitis is 40 % and 20 % and 50 % and 25 %, respectively.

It has been shown that chronic prostatitis in dogs is accompanied by the development of leukocytosis, acceleration, amylase activity in blood plasma growth, fibrinogen concentration and RFMC, as well as changes in the cytokine profile: an increase in the content of serum IL-1 and TNF α to 3.24 ± 1.08 pg/ml and 5.16 ± 1.84 pg/ml, respectively, while simultaneously reducing the IL-4 level to 0.63 ± 0.51 pg/ml.

It was found that the course of chronic prostatitis in dogs is characterized by changes in the parameters of spermogram, consisting of reducing the volume of

ejaculate in all its fractions, changing the color from pink to whitish-yellow, obtaining it viscous consistency, the presence of additional inclusions, cytolysis and a decrease in the number sperm and lecithin grains.

It was investigated that the use of enrofloxacin and heterogeneous serum of cord blood for chronic prostatitis in dogs was accompanied by a decrease in the number of blood leukocytes already at the 5th day of treatment, and on the 10th day of ESR and the increase in the number of erythrocytes and hemoglobin concentration. In the blood plasma, amylase activity, fibrinogen content and RFMK decrease, whereas serum IL-1 and TNF α concentrations at the 10th day of treatment are approaching the values of clinically healthy animals, decreasing for IL-1 and TNF α to 1.69 ± 0.82 pg/ml and 3.06 ± 1.12 pg/ml, while the level of IL-4, on the contrary, increases to 1.12 ± 0.74 pg/ml.

It is proved that the complex use of enrofloxacin and heterogeneous cord blood serum for chronic prostatitis in dogs results in a decrease in the intensity of an inflammatory reaction at the 5–6th day of treatment, whereas for the use of autologous serum, the positive dynamics is recorded starting from 8–9 days, and the terms of treatment are reduced for 6–8 days, making up 15.7 ± 2.4 days for the heterogeneous serum of cord blood, compared with 23.2 ± 3.8 days for the autologous serum of cord blood.

Key words: prostatitis, cord blood, enrofloxacin, ultrasonography, radiography, spermogram, enzymes, cytokines, microflora.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Бондар С.В. Зміни вмісту окремих цитокінів у сироватці крові псів за хронічного простатиту при використанні сироватки кордової крові. Наукові горизонти. Житомир, 2018. № 9–10 (71). С. 115–120.

Статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних

2. Бондар С.В. Поширення та структура патології передміхурової залози в псів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія «Ветеринарні науки». Львів, 2018. Т. 20. № 92. С. 186–189.

3. Бондар С.В. Обґрунтування використання сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів. Вісник Сумського національного аграрного університету. Суми, 2018. Вип. 11 (43). С. 153–157.

4. Бондар С.В. Мікрофлора сечостатевого каналу псів за простатиту та чутливість її до антибіотиків. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування. Харків, 2019. № 4. С. 19–22.

5. Бондар С.В. Стан макро- та мікроскопічних показників еякуляту псів за хронічного простатиту. Український часопис ветеринарних наук. Київ, 2019. Т. 10, № 4. С. 44–50.

Статті у закордонних виданнях

6. **Бондарь С.В.**, Краевский А.И. Гематологические и биохимические показатели кобелей при простатите. Ученые записки Витебской ордена «Знак почета» Госуд. академии ветеринарной медицины. Витебск, 2016. Т.52. Вип. 2.

С. 262–268. (Дисертант провів визначення гематологічних та біохімічних показників крові).

Тези наукових доповідей

7. Бондар С.В. Поширеність патології передміхурової залози у псів залежно від породи, віку та пори року. Збірник матеріалів XIII Міжнародної науково-практичної конференції професорсько-викладацького складу та аспірантів [«Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва»]. Київ, 2014. С. 105–106.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	22
1.1 Анатомо-морфологічні особливості, етіологія та патогенез патології передміхурової залози псів	22
1.2 Діагностика простатиту псів	31
1.3 Методи лікування за простатиту	34
1.4 Висновок до розділу 1	41
РОЗДІЛ 2 ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ	43
2.1. Загальна методика та основні методи досліджень.....	43
2.2. Матеріали і методи досліджень.....	45
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	50
3.1. Поширення та структура патології передміхурової залози у псів.....	50
3.2. Клінічний перебіг та діагностика простатитів у псів.....	53
3.2.1. Клінічний перебіг.....	53
3.2.2. Ультразвукове та рентгенологічне дослідження.....	54
3.2.3. Дослідження еякуляту псів.....	57
3.2.4. Зміни морфологічного складу та концентрації гемоглобіну в крові за хронічного простатиту.....	63
3.2.5. Зміни біохімічних показників плазми крові за хронічного простатиту.....	65
3.2.6. Цитокіновий профіль сироватки крові за хронічного простатиту.....	67
3.3. Обґрунтування використання ауто- та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів.....	68
3.3.1. Обґрунтування використання аутологічної сироватки крові за хронічного простатиту в псів.....	69

3.3.1.1. Морфологічні дослідження крові.....	69
3.3.1.2. Біохімічні дослідження.....	70
3.3.1.3. Дослідження цитокінового профілю.....	72
3.3.2. Обґрунтування використання гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту у псів.....	74
3.3.2.1. Морфологічні дослідження крові.....	74
3.3.2.2. Біохімічні дослідження.....	76
3.3.2.3. Дослідження цитокінового профілю.....	78
3.4. Мікрофлора сечостатевого каналу клінічно здорових і хворих на простатит псів та чутливість її до антибіотиків.....	80
3.5. Порівняльна ефективність використання гомо- та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту у псів.....	84
3.5.1. Клінічні дослідження.....	84
3.5.2. Ультразвукове та рентгенологічне дослідження.....	86
РОЗДІЛ 4 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	91
ВИСНОВКИ.....	115
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	119
ДОДАТКИ.....	144

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ІЛ-1 – інтерлейкін 1

ІЛ-4 – інтерлейкін 4

TNF α – фактор некрозу пухлин

АРФ – альфа фетопроутейн

АсАТ – аспарагінова амінотрансфераза

АлАТ – аланінова амінотрансфераза

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси

ЛФ – лужна фосфатаза

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Серед патологій репродуктивної системи, важливе місце посідають захворювання передміхурової залози, на долю яких припадає близько 30 % серед усіх хвороб сечостатевої системи (Беляев В.А., с соавт., 2014, Polisca A. et al., 2016). Простатити в псів є широко поширеною патологією, що в структурі різних захворювань передміхурової залози становлять до 37,5 % (Чвала А.В. с соавт., 2005). Здебільшого, запальні процеси в передміхуровій залозі виявляються у некастрованих та інтактних псів у віці 5-9 років (Івахів М.А., Стефаник В.Ю. зі співавт., 2011, Nizanski W. et al., 2014, Atamaniuk W. 2010).

Не зважаючи на істотне поширення простатитів у псів, на сьогодні питання обґрунтування патогенетичних методів лікування є маловивченими, що є актуальним з теоретичної та практичної точки зору.

В доступній літературі розповсюдження та клінічний прояв різних форм простатитів у псів є недостатньо висвітленими, поки що не розроблено достатньо ефективні та інформативні методи діагностики та комплексного лікування з урахуванням форми і ступеня тяжкості захворювання (Тельпухов В.И. с соавт., 2002; Никишина И.В. с соавт., 2003; Май В., 2004; Хоришко П.А., 2004). Простатити часто діагностуються на пізніх стадіях розвитку, що утруднює лікування та погіршує прогноз (Дэвидсон Ж.Р., 2003; Krawiec D.R., 1994; Johnston S.D. et al., 2000).

Вищенаведене свідчить про актуальність подальших досліджень та викликає необхідність пошуку нових діагностичних методик та лікувальних заходів, здатних підвищити ефективність ветеринарних заходів вцілому.

Одним із способів вирішення проблеми є використання сироватки кордової крові, що володіє протизапальними, імуностимулювальними та імуномодельовальними властивостями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є складовою частиною ініціативної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та хірургії факультету ветеринарної медицини Сумського

національного аграрного університету за темою «Вивчення клітинних, біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку інфекційних захворювань, метаболічних порушень та імунокомпенсаторних процесів протидії біотичних і абіотичних факторів за акушерсько-гінекологічної, андрологічної та хірургічної патології в тварин» (номер державної реєстрації 0116U005121).

Мета та завдання дослідження. Мета роботи – клініко-патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту з використанням сироватки кордової крові.

Для досягнення мети перед нами були поставлені наступні завдання:

- визначити розповсюдженість та структуру патології передміхурової залози псів у віковому аспекті;
- встановити клініко-сонографічні та рентгенологічні критерії діагностики хронічних простатитів у псів;
- визначити зміни морфологічного, біохімічного складу крові та цитокінового профілю за хронічних простатитів у псів;
- дослідити мікрофлору сечостатевого каналу в клінічно здорових псів та мікрофлору уретральних виділень за хронічного простатиту, а також її чутливість до різних груп антибіотиків;
- з'ясувати зміни макро- та мікроскопічних показників еякуляту та визначити фертильну здатність псів за хронічних простатитів;
- розробити комплексний патогенетично обґрунтований метод лікування псів із хронічними простатитами з використанням сироватки кордової крові.

Об'єкт дослідження – стан передміхурової залози псів за хронічного простатиту та патогенетичне обґрунтування схем їх лікування.

Предмет дослідження – клінічний стан псів, сонографічна, рентгенологічна картина передміхурової залози, морфологічні та біохімічні показники крові, макро- та мікроскопічні показники еякуляту, збудники простатиту, їх чутливість до антибіотиків та стан репродуктивної функції псів.

Методи дослідження: клінічні (огляд, пальпація, ректальне дослідження), сонографічні, рентгенологічні, цитологічні (клітини еякуляту), гематологічні

(визначення вмісту гемоглобіну, ШОЕ, підрахунок кількості еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, лейкограма), біохімічні (визначення загального білку, холестеролу, активності АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази, амілази, глюкози, креатиніну, сечовини, білірубіну), гемостазіологічні (визначення фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів), імуноферментні (рівень інтерлейкіну 1 і 4 та фактору некрозу пухлин), мікробіологічні (визначення родової належності, антибіотикограма), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі клініко-експериментальних досліджень було розроблено патогенетично обґрунтований метод лікування псів із хронічними простатитами з використанням гетерогенної сироватки кордової крові. Доведено його високу клінічну ефективність, що є суттєвим внеском у вирішення проблеми відновлення репродуктивних якостей та фертильності псів у випадку патології передміхурової залози.

Удосконалено та обґрунтовано комплексний підхід щодо діагностики хронічних простатитів у псів на підставі клінічних ознак, сонографічних, рентгенологічних, біохімічних, гематологічних досліджень та дослідження макро- та мікроскопічних показників еякуляту.

Розширено уяву про експресію прозапальних цитокінів за хронічного простатиту в псів.

Доведено доцільність комплексного використання енрофлораксацину та сироватки кордової крові за лікування псів із хронічним простатитом як засобу, що володіє протизапальними, імуностимулювальними та імуномодельовальними властивостями, а також здатного підвищувати проникність гематопростатичного бар'єру для антибактеріальних препаратів і збільшувати депонування антибіотика в тканинах простати.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано доцільність виконання ультразвукового дослідження передміхурової залози трансабдомінальним методом, що в разі необхідності слід доповнювати рентгенографією разом із визначенням спермограми та дослідженнями крові з визначенням, окрім вмісту лейкоцитів, рівня ШОЕ.

Встановлено, що з метою моніторингу перебігу запальної реакції за простатитів у псів та оцінки ефективності лікування доцільно проводити визначення в плазмі крові активності амілази, вмісту фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів, а у сироватці крові – концентрації інтерлейкінів – 1 і 4 та фактору некрозу пухлин як маркерів інтенсивності запалення.

Запропоновано для лікування псів із хронічним простатитом метод із застосуванням внутрішньом'язових ін'єкцій 5 % розчину енрофлоксацину в комплексі з внутрішньом'язовим введенням гетерогенної сироватки кордової крові, що дозволяє скоротити терміни лікування, сприяє прискоренню відновлення кількості лейкоцитів у крові, зниженню ШОЕ, зростанню концентрації гемоглобіну, відновленню ензиматичної активності плазми крові та забезпечує корекцію метаболізму фібриногену через блокування утворення фібрин-мономерних комплексів, а також зменшує синтез прозапальних цитокінів.

Матеріали дисертації використовуються під час наукових досліджень, практичної діяльності і впроваджені у освітній процес закладів вищої освіти при викладанні навчального курсу дисциплін «Ветеринарне акушерство та гінекологія», «Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології» у Сумському національному аграрному університеті, Харківській державній зооветеринарній академії, Полтавській державній аграрній академії, Білоцерківському національному аграрному університеті, Поліському національному університеті.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно здійснено підбір і опрацювання літературних джерел за темою дисертаційної роботи, освоєно використані у роботі методики досліджень: цитологічні, сонографічні, рентгенологічні, біохімічні. Проведено експериментальне дослідження, виконано статистичну обробку даних, інтерпретацію, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження.

Під керівництвом наукового керівника сформульовано тему дисертаційної роботи, мету та завдання дослідження, сплановано експериментальні дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, а також сформульовано висновки та пропозиції виробництву.

З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї та положення, які є результатом особистої роботи здобувача.

Апробація результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи доповідалися та отримали схвалення на щорічних звітах кафедри акушерства та хірургії факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету (2014–2018 рр.), наукових конференціях професорсько-викладацького складу Сумського національного аграрного університету (2014–2018 рр.). Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на: XIII Міжнародній науково-практичній конференції професорсько-викладацького складу та аспірантів «Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва» (м. Київ, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції «Репродуктивна патологія та сучасні методи діагностики, лікування та профілактики» (м. Харків, ХДЗВА, 9–10 жовтня 2019 р.).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 друкованих праць (6 статей написано одноосібно), із них 5 у наукових фахових виданнях України, 4 у виданнях, що індексуються в Міжнародних наукометричних базах, 1 у міжнародному науковому виданні, 1 в інших виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота містить анотації, вступ, огляд літератури, вибір напрямків дослідження, матеріали і методи виконання роботи, розділи результатів власних досліджень, їх узагальнення та аналіз, висновки та пропозиції виробництву, список використаної літератури та додатки. Робота викладена на 143 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 12 таблицями та 18 рисунками, містить 7 додатків. Список літератури включає 230 найменувань, з них 147 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Анатомо-морфологічні особливості, етіологія та патогенез патології передміхурової залози псів

Передміхурова залоза (простата) – *glandula prostata* – у псів є додатковою статевією залозією, яка відрізняється від інших додаткових статевих залоз значними розмірами, що дає змогу продукувати великий об'єм секрету, який є складовією частиною еякуляту [1]. У здорової собаки передміхурова залоза розташована біля краніального краю тазу і оточує кінцеву ділянку сім'япровода, проксимальну частину уретри і шийку сечового міхура. Простата є симетричною залозією, розмір якої 1,7–2 см в діаметрі та середньою вагою 6,8 г, хоча можливі коливання її величини в залежності від розміру тварини [2, 3].

Водночас, П.А. Хоришко, наводить наступні дані: у дорослих самців невеликих порід, з вагою близько 10 кг та віком 6 років, простата має довжину 1,8 – 2,4 см, ширину 0,8 – 1,2 см, з вагою 6,7 – 7,8 г [4].

Передміхурова залоза – єдина додаткова статевією залоза в псів. Дорсо-сагітальний жолоб та інтразалозиста перетинка, ділить залозу на дві долі – праву і ліву, які охоплюють шийку сечового міхура, сечовивідний канал у вигляді кола, з'єднуючись з вентрального боку [2, 3, 5]. Поверхня залози огортається сполучнотканинною капсулою, що вміщуючи у своєму складі волокна гладеньких м'язів, проникає в товщу органа та поділяє його на чисельні долі [6, 7].

Кровопостачання передміхурової залози забезпечується гілками артерії передміхурової залози, що відходять від внутрішньої соромітної артерії, а відтік крові забезпечується через вену простати. Дренування лімфи відбувається через крижові та тазові лімфатичні вузли, а через них у медіальні здухвинні лімфовузли [6–8,9].

За життя тварини, розвиток передміхурової залози проходить у три періоди: перший період відповідає ембріогенезу та натального розвитку і завершується, коли собака досягає 2–3 річного віку; другий період відповідає гіпертрофічній експоненті розвитку та є андрогено-залежним і закінчується у віці 12–15 років; третій період – період вікової (клімактеричної) інволюції залози, що супроводжується зниженням рівня андрогенних гормонів [2, 10].

Секрет залози рідкій молочною кольору, виділяється разом зі сперміями, розбавляючи їх густу масу. В секреті містяться цитрати, аскорбінова кислота, білки, ліпіди, цукор і велика кількість цинку, магнію, а також антиаглютиніни, багато протеолітичних ферментів. Крім цього в секреті наявні біологічно-активні речовини – простагландини і вазогландин, які викликають скорочення гладкої мускулатури матки. Реакція середовища секрету є слабо лужною. В результаті реакції нейтралізації при змішуванні секрету залози з секретом придатку, спермії переходять із неактивного (анабіотичного) в активний стан, позбавляючись при цьому протоплазматичної краплі. [1, 11, 12]. Вважається, що секрет простати нейтралізує кислу реакцію піхви, розбавляє сперму та активізує рух спермій [12, 13]. Кисле середовище секрету передміхурової залози забезпечує бактерицидну дію, перешкоджаючи розвитку висхідних інфекцій із сечового міхура, крім цього, секрет простати відіграє важливу роль у рефлексі еякуляції, оскільки складає більшу частину об'єму еякуляту (більше 90-95%) [14, 15]. Простата, також, виконує й механічну функцію – під час ерекції, перекриваючи уретру, не допускає розвитку ретроградної еякуляції в порожнину сечового міхура [12, 16].

Функціонування передміхурової залози знаходиться під контролем андрогенів, активність яких корелює з об'ємом еякуляту [10, 16].

Передміхурова залоза, як важливий орган внутрішньої статеві системи самця, часом зазнає негативного впливу, що призводить до виникнення різноманітних її захворювань.

Найбільш поширеною патологією передміхурової залози в псів є доброякісна гіперплазія передміхурової залози, різноманітні запальні процеси – простатити, кісти та аденокарциноми [17–21]. Здебільшого хвороби передміхурової залози виявляють в нерозв'язаних (інтактних) та некастрованих псів із середнім віком 8,9 років [9]. Подібні дані наводять Polisca A et al., за якими пік захворюваності припадає на $8,6 \pm 3,2$ роки [7].

Водночас, за дослідженнями Tsutsui T. et al., патологія простати в інтактних псів розподіляється наступним чином: хвороби передміхурової залози становлять 6,2 % від усіх захворювань самців віком до 4-х років, тоді як у віці від 4 до 7 років, вони складають 17,5 %, а у віці 7–9 та старше 10-и років – 32,8 % та 43,5 %, відповідно [22].

За даними інших авторів, до 80 % інтактних псів віком 5 років мають макро- та мікроскопічні зміни в передміхуровій залозі, а у віці старше 9-и років, цей показник сягає 90 % [23, 24]. Найчастіше патологія передміхурової залози реєструється у доберманів та німецьких вівчарок [9, 25]. Породна схильність до патології простати, також, була виявлена у ротвейлерів та стаффордширських тер'єрів, а за частотою виявлення, захворювання передміхурової залози в псів, можуть бути наведені в наступному порядку: доброякісна гіперплазія простати – 45,9 %, простатити – 38,5 %, абсцеси простати – 7,7 %, кісти – 5 %, неоплазії 2,6 %, плоскоклітинні метаплазії – 0,2 % [7]. За даними Кудашевої Е.Е., в структурі патології простати в псів, гіперплазії простати становлять 59 %, хронічні простатити – 12 %, кісти передміхурової залози – 10 %, а аденокарциноми та конгестивний простатит лише у 3 % і 8 % випадків [26]. Доброякісна гіперплазія простати (аденома простати) характеризується збільшенням передміхурової залози внаслідок аденоматозних розрощень в ній, або, рідше, інтерстиціальної фіброзної тканини. Збільшення розмірів залози відбувається як за гіперплазії, так і за рахунок гіпертрофії клітин [27, 28]. Розвиток доброякісної гіпертрофії передміхурової залози в псів, тісно корелює з концентрацією андрогенів і, зокрема, тестостерону та його активного метаболіту – дегідротестостерону. В

переважній більшості випадків, доброякісна гіпертрофія в псів, за даними чисельних авторів, пов'язана з постійною стимуляцією залозистої тканини дегідротестостероном, що індукує проліферацію та збільшення кількості залозистих клітин [29–32].

Тестостерон стимулює експресію генів, що забезпечують метаболізм тестостерону з утворенням дегідротестостерону, а також гени, що опосередковують ефект цих метаболітів на тканину передміхурової залози [31, 33]. За даними інших авторів, плоскоклітинна метаплазія, що локалізується в слизовому та підслизовому шарі, стромі передміхурової залози, а також у простатичній тканині уретри і периуретральній протоковій частині, є естроген-залежною, що реалізується через чисельні естрогенові рецептори в клітинах цих утворень [34, 35].

За даними Leeds E.B., Leav I., при застосуванні естрадіолу циклопентилпропіонату, плоскоклітинна метаплазія була діагностована у 67 % тварин [36]. Подібні зміни, також, спостерігаються за розвитку естроген-продукуючих пухлин клітин сертолітового епітелію сім'яників [37, 38].

Короткочасна, нетривала дія естрогенів супроводжується метаплазією ділянок навколо простатичної частини уретри та периуретральної протокової тканини, тоді як довготривалий вплив естрогенів стимулює метаплазію всієї передміхурової залози з втратою активності метаплазованими клітинами та застоювання простатичної рідини з утворенням кіст і абсцесів [39–42].

Другою, за частотою виявлення патологією простати в псів є запальні процеси – простатити, які можуть реєструватися незалежно від віку, хоча з віком ймовірність розвитку простатиту істотно зростає, особливо у інтактних тварин, що свідчить про залежність патології від гормональної стимуляції [43–45].

Простатити в псів поділяються на гострі та хронічні, що мають свої особливості розвитку, перебігу та етіології.

Гострі та хронічні простатити є наслідками інфікування різноманітними мікроорганізмами, серед яких провідне місце посідають *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Brucella canis.*, *Mycobacterium spp.*, рідше виявляються мікроміцети *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* [47, 48]. Хронічний простатит, здебільшого, виникає вторинно по відношенню до гострого процесу або доброякісної гіперплазії передміхурової залози [18, 26, 49]. Інфекційні агенти потрапляють до передміхурової залози гематогенним та лімфогенним шляхами або через систему вивідних протоків залози з уретрального каналу, а також ретроградно через рефлюкси з сечового міхура [50]. В клінічній урології домінує точка зору, щодо бактеріальної природи простатиту, тому експериментальні дослідження широко використовуються на моделях інфекційного простатиту.

В закордонних роботах широко використовується модель бактеріального простатиту розроблена Nickel J.C. et al. [51] та відтворена Goto T. et al. [52].

Автори вводили пацюкам-самцям лінії Вістар у простатичну частину уретри по 0,05 и 0,1 мл суспензії *E. coli NIHJ JC-2* в концентрації 108 КФЕ/мл. Через 48 год після введення *E. coli* тварин виводили з експерименту і в усіх пацюків за морфологічного дослідження було виявлено ознаки гострого ексудативного простатиту, а за бактеріологічними дослідженнями кишкова паличка виділялася з передміхурової залози у 100 % тварин.

В літературі, також, широко обговорюються причини та механізми розвитку абактеріальних простатитів – гемодинамічні, хронічні аутоімунні, спонтанні хронічні, гормональнозалежні.

Одним із головних факторів автори вважають порушення цілісності слизової оболонки уретри та вивідних протоків передміхурової залози. Порушення слизового бар'єру призводить до безпосереднього контакту епітелію з бактеріальною флорою а, також, з агресивними метаболітами,

такими як сечова кислота. Патогенасоційовані грампозитивні та грамнегативні молекули бактеріальної флори, активуючи толл-подібні рецептори (toll-like receptor) TLR-2 або TLR-4, ініціюють розвиток інфекційного запального процесу [53, 54].

У подальшому пошкодження епітелію, зумовлює транслокацію бактеріальної флори, що поглиблює перебіг запального процесу [55].

За даними клінічних праць, в патогенезі хронічного абактеріального простатиту одним із ключових механізмів розвитку патології є рефлюкси сечі в протоки передміхурової залози та постійне подразнення залозистої тканини [56].

Зокрема, Алешин Б.В. зі співавт. [57] прошивали простату шовковою лігатурою у статевозрілих кроликів, після чого видаляли її частину для гістологічних досліджень та визначення вмісту лимонної кислоти.

Встановлено, що поряд із зниженням рівня лимонної кислоти, спостерігаються ознаки ексудативного запалення, котрі через 1–2 місяці трансформуються в хронічний запальний процес із атрофією ацинусів та фіброзом стромы передміхурової залози.

Гемодинамічні моделі простатитів ґрунтуються на порушенні кровообігу та пошкодженні кровоносних судин простати.

Так, у експериментах на кроликах та пацюках, опрацьовано оперативний спосіб індукції простатиту шляхом аплікації метаксилолу на задню поверхню передміхурової залози. При цьому в тварин відмічалось розширення й тромбоз вен міхурово-простатичного венозного сплетення та лейкоцитарна паравазальна реакція, що в подальшому призводило до розвитку склеротичних змін і продуктивних васкулітів [58].

Інша модель хронічного гемодинамічного простатиту ґрунтується на ректальному введенні 10% розчину димексиду на терпентиновій олії. Через 28 днів, за мікроскопічного дослідження в 100 % випадків було виявлено морфологічні ознаки хронічного простатиту [59].

Чернышов В.П., Галанина И.К., [60], створили модель фіброзу та атрофії простати, що виникають внаслідок хронічного васкуліту. З метою моделювання хронічного простатиту автори вводили в артерії кожної долі передміхурової залози склерозуючі розчини йоду та 96 % етилового спирту.

Таким чином, наведені експериментальні моделі простатитів, свідчать про важливу роль гемодинамічних порушень в розвитку запалення передміхурової залози.

З метою вивчення аутоімунних процесів у патогенезі хронічного простатиту, використовуються моделі хронічного аутоімунного простатиту.

Головним методом індукції аутоімунних процесів є імунізація аутоантигенами в повному ад'юванті Фрейнда.

Так, імунізація собак та мурчаків аутологічним гомогенатом додаткових статевих залоз з ад'ювантом Фрейнда, дозволила виявити запальну інфільтрацію передміхурової залози у 7 із 42 імунізованих собак, тоді як у мурчаків, зміни в простаті не були визначені [50, 60].

За кордоном, широко використовується класична модель хронічного аутоімунного простатиту розроблена Orsilles M.A. et al. [61]. Пацюків триразово з інтервалом у 7 діб, імунізували підшкірним введенням гомогенату додаткових статевих залоз у суміші з повним ад'ювантом Фрейнда та виводили з досліду через 28 діб після першого введення. У 100 % тварин було виявлено запальну лімфоїдну інфільтрацію в міжацинарній сполучній тканині передміхурової залози та навколо кровоносних судин.

Також було доведено, що морфологічні зміни передміхурової залози за хронічного аутоімунного простатиту супроводжувалися генерацією вільних кисневих радикалів [61, 62].

Методика відтворення хронічного аутоімунного простатиту у пацюків, детально описана й у роботах Цветкова И.С. зі співавт. [63]. Автори виділяли уrogenітальний комплекс, подрібнювали в ультразвуковому гомогенізаторі, центрифугували та вводили підшкірно разом із ад'ювантом Фрейнда у

співвідношенні 1:1, триразово з інтервалом у 7 діб. Відтворюваність моделі склала 100 %.

За даними гістохімічного дослідження в запальному інфільтраті виявлялися CD4⁺ та CD8⁺ Т-клітини, макрофаги. Було встановлено, що хронічний аутоімунний простатит може бути адаптивно перенесений клітинами селезінки інтактним пацюкам. При видаленні з суспензії клітин селезінки Т-лімфоцитів перед адаптивним переносом сингенним пацюкам хронічний аутоімунний простатит не розвивався [64-66].

При відтворенні експериментального хронічного аутоімунного простатиту з використанням у якості антигену простатеїну, виявляються виражені гуморальні та клітинні імунологічні реакції, але хронічний запальний процес, як за введення гомогенатів статевих залоз з ад'ювантом Фрейнда, не розвивається [67, 68]. Відомо, що простатеїн у пацюків є головним секреторним білком вентральної долі передміхурової залози та здатен індукувати як гуморальну так і клітинну імунну відповідь. Імунна відповідь на введення простатеїну характеризується розвитком специфічних реакцій Т-клітинного імунітету та утворенням аутоантитіл Th-1 асоційованого ізотипу [69].

У розвитку хронічного аутоімунного простатиту, очевидно, бере участь не тільки простатеїн, але й комплекс досі не ідентифікованих аутоантигенів простати. Простатична кисла фосфотаза (PAP) є можливим аутоантигеном, що відповідає за розвиток хронічного аутоімунного простатиту [70–73]. Авторами було доведено, що імунізація рекомбінантним людським та пацюковим PAP викликає виражену аутоімунну гуморальну відповідь, але цитотоксичні клітинні реакції є відсутніми.

Модель аутоімунного простатиту з використанням екстракту додаткових статевих залоз із ад'ювантом Фрейнда, була відтворена й на мишах різних ліній. У мишей ліній Balb/c, SJL и A/J після введення екстракту додаткових статевих залоз у передміхуровій залозі було виявлено морфологічну картину хронічного простатиту [74, 75].

В літературі є повідомлення, що хронічні запальні процеси в передміхуровій залозі можуть ініціювати механізми канцерогенезу [76–79].

Дослідження біоптатів передміхурової залози з підозрою на аденокарциному простати дозволили виявити зв'язок між хронічним запаленням та диспластичними змінами епітелію. Подібний зв'язок, також було виявлено на моделях хронічного аутоімунного простатиту у пацюків Вістар. В одній з моделей контрольні та дослідні групи тварин отримували 7,12–диметилбензил (α) антрацен (DMBA) в комбінації з тестостероном. Карцинома простати виникала у тварин яким вводили DMBA на тлі хронічного простатиту, тоді як у контрольних тварин без простатиту, було виявлено інтраепітеліальну неоплазію [80].

В літературі описані випадки спонтанних хронічних простатитів у тварин, що характеризується помірно вираженою лімфоїдно-гістіоцитарною інфільтрацією переважно з CD4 Т клітин. Запальний інфільтрат локалізується в стромі латеральної долі передміхурової залози та навколо ацинусів [81–83].

За даними Naslund M.J. et al. [84], частота спонтанного хронічного простатиту значно збільшується у старих тварин, порівняно з молодими.

Розвиток спонтанного хронічного простатиту у старих тварин, очевидно, пов'язаний з порушенням механізмів імунологічної толерантності до власних антигенів передміхурової залози. Доведено, що в старих нокаутних за геном NOD тварин, виникають спонтанні аутоімунні реакції проти підшлункової, щитоподібної, наднирникових залоз [81].

Окрім цього, у 70 % NOD тварин виявлявся хронічний простатит, що проявлявся запальною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією в стромі залози та клітинними і гуморальними імунними реакціями до простатеїну [68, 85].

Доведено, що ІНФ- γ дефіцитних тварин спонтанний простатит виникає частіше, а запальна реакція є більш вираженою, тому ІНФ- γ вважається ключовим медіатором у патогенезі хронічного аутоімунного простатиту [86].

Генетичні особливості та порушення гормонального балансу статевих стероїдів є важливими факторами, що сприяють розвитку простатиту та визначають тяжкість його перебігу [30, 31].

Хронічний простатит був індукований введенням молодим тваринам 17- β естрадіолу з наступним введенням у статевозрілому віці тестостерону пропіонату [87–90]. В цих дослідженнях показано, що у 100 % тварин за дії статевих стероїдів порівняно з 27 % в контролі розвивається хронічний простатит, що характеризується лімфоїдно-гістіоцитарною інфільтрацією, набряком та фіброзом.

Застосування введення тестостерону та гомогенату додаткових статевих залоз разом із ад'ювантом Фрейнда призводило до більш виражених запальних змін у передміхуровій залозі, порівняно з фізіологічним рівнем андрогенів, через імуносупресивну дію тестостерону [91].

В результаті вивчення можливої ролі аутоімунних порушень в розвитку гормональноопосередкованого хронічного простатиту, було з'ясовано, що хронічний простатит викликаний введенням 17- β естрадіолу, адаптивно не переноситься. Тому питання ролі статевих гормонів у розвитку хронічного аутоімунного простатиту залишається відкритим і не зрозуміло – статеві гормони запускають чи прискорюють його виникнення [92].

Таким чином, як видно з літературних даних, розвиток хронічного простатиту є мультифакторним захворюванням, серед яких провідними слід вважати порушення імунологічної толерантності до простатичних антигенів, розлади гемодинаміки в тканинах простати, гіперандрогенемія та дія бактеріальної флори.

1.2 Діагностика простатиту псів

Діагностика хронічного простатиту включає в себе послідовне виконання загальноклінічних та спеціальних інструментальних і лабораторних досліджень.

Найчастіше захворювання передміхурової залози спостерігаються у дорослих інтактних псів. У деяких випадках дані анамнезу і результати загального обстеження викликають у ветеринарного лікаря підозру на ранню патологію простати. В інших випадках симптоматика захворювання нагадує ознаки хвороб шлунково-кишкового тракту або сечовивідних шляхів [26,27,34]. У цих випадках для диференціальної діагностики потрібне ретельне обстеження пацієнта. Тільки так можна встановити ураження простати і ідентифікувати характер її захворювання [33, 47].

Найбільш часто при захворюваннях передміхурової залози спостерігаються такі ознаки як: тенезми (хворобливі помилкові позиви до дефекації і сечовипускання), виділення з уретри, анорексія, сонливість. Якщо збільшена простата тисне на пряму кишку, спостерігаються позиви до дефекації і її порушення (закрепи, утруднення дефекації). При цьому фекалії мають вигляд стрічки [93, 94].

При інфікуванні простати інфекція може проникнути в сечовивідні шляхи і викликати відповідну симптоматику (гематурію, дизурії, полакурія). Оскільки передміхурова залоза примикає до уретри, її захворювання може викликати крововиливи в уретрі, а також гнійні або прозорі виділення з сечовивідного каналу [95, 96].

Странгурія або затримка сечі спостерігаються відносно рідко. Біль, спричинена захворюванням простати або супутнім перитонітом, проявляється у вигляді слабкості задніх кінцівок і кульгавості на задні лапи. Іноді при ураженнях простати розвивається і системна симптоматика – анорексія, сонливість, гарячковий стан, блювота, втрата ваги [96–98].

За даними більшості авторів, високоінформативним методом діагностики патології простати та простатитів зокрема, є ректальна пальпація у вентральній частині тазового каналу, що дозволяє виявити симетричність, болючість, рухливість, консистенцію та стан поверхні [1, 11, 18–22].

Найбільш безпечним і надійним діагностичним методом є застосування ультразвукової діагностики. Її можна виконувати ректально і

трансабдомінально. Для ректального способу необхідний спеціальний датчик. Трансабдомінальний спосіб в більшості випадків достатній, але поступається в інформативності ректальному. Наповнений сечовий міхур виступає в якості орієнтиру і акустичного вікна.

Для підтвердження ідентифікації простати пальцем в рукавичці через анус і ампулу прямої кишки пальпують простату і підводять її до датчика, добиваючись візуалізації на моніторі. Дослідження простати проводять у поздовжньому та поперечному розрізах. Ультразвукова картина в нормі має наступний вигляд: форма в поздовжньому розрізі сферична або грушоподібна, у поперечному – симетричне утворення круглої або грушоподібної форми, можлива візуалізація лівої та правої часток; контури рівні, капсула диференціюється товщиною 1–2 мм.; паренхіма помірно ехогенна, однорідна, у більшості випадків являється множиною невеликих точкових або лінійних структур [99–104].

У псів середніх та великих порід розміри простати складають від 2,5 до 4,0 см, паренхіма гіпоехогенна, візуалізується її часточкова будова та міждольова борозна [101–106].

Іншим, допоміжним методом діагностики хронічного простатиту є рентгенографія, що дозволяє оцінити локалізацію, розмір і форму передміхурової залози.

На рентгенограмах простата проглядається або в тазовому каналі, або в каудальній частині черевної порожнини, дещо краніальніше лонного горбика. Збільшена передміхурова залоза може змістити сечовий міхур в краніальному напрямку, а пряму кишку – в дорсальному [107–109].

Типовим для інтактною передміхурової залози є гомогенна рентгенологічна картина [108].

Простата вважається збільшеною якщо її діаметр на рентгенограмах у латеральній проекції складає більше 70 % відстані між сакральним виступом та лонним горбиком [106, 109].

Хибне тлумачення рентгенологічної картини, передусім залежить від неправильного розміщення пацієнта під час дослідження та переповненість прямої кишки фекальними масами [107].

Для кращої візуалізації сечового міхура та уретри при рентгенологічних дослідженнях деякі автори рекомендують виконання контрастної цистоуретрографії [108–111].

Останнім часом у практику ветеринарної медицини впроваджуються більш інформативні та об'єктивні методи інструментальних досліджень, що мають ряд переваг перед ультрасонографічним та рентгенологічним методами досліджень передміхурової залози – комп'ютерна томографія [112–114].

Перевагою комп'ютерної томографії є те, що зображення передміхурової залози може бути отримане без накладання супутніх тіней, а завдяки високій роздільній здатності дрібні структури можуть бути чітко візуалізовані, а також отримати реконструкцію зображення у кількох площинах [112, 115].

До інших високоінформативних методів диференційної діагностики відносять черезшкірну пункційну аспіраційну або хірургічну біопсію передміхурової залози [116], дослідження її секрету, що отримують шляхом масажу залози та промивання фізрозчином, дослідження еякуляту [117–120], визначення в біологічних рідинах концентрацій простатичної кислоти фосфатази та простатичного специфічного антигену [71, 118, 119].

Таким чином, запропоновані на сьогоднішній день чисельні діагностичні методики, дозволяють проводити ранню та диференційну діагностику патології передміхурової залози в псів.

1.3 Методи лікування за простатиту

В основі практично всіх захворювань передміхурової залози та простатитів, зокрема, лежить інфекційний чинник.

В якості радикальних методів лікування за патологій простати, частіше за все виконується орхідектомія хворих тварин. Однак, даний спосіб лікування є неприйнятним у цінних для розведення самців, також кастрація не може бути рекомендованою в разі загострення запального процесу [121, 122].

Альтернативою хірургічним методам лікування є фармакологічна кастрація, а у випадку необхідності збереження репродуктивного потенціалу пса застосування прегестагенів, які блокують активність 5-альфа-редуктази та андрогенні рецептори.

У минулому в якості фармакологічної кастрації використовували синтетичні аналоги естрадіолу, дія яких полягала у гальмуванні виділення GnRH, що призводило до зменшення концентрації тестостерону у крові і зменшення величини передміхурової залози. Серед інших лікарських засобів застосовують диетилстилбестрол (DES). Однак є певні застереження щодо застосування естрогенів. Ці препарати можуть викликати: тромбоцитопенії, лейкопенії, смертельне апластичне неокрів'я, збільшення передміхурової залози внаслідок метаплазії [1, 94, 123, 124]. У ветеринарній медицині знайшли застосування аналоги GnRH, які широко застосовуються у гуманній медицині та регулюють рівень тестостерону [1, 124]. Синтезовано понад кількисот аналогів GnRH, серед яких: бусерелін, нафарелін, деслорелін та інші. Вищеперелічені засоби характеризуються коротким періодом дії і вимагають постійного застосування. Зокрема, в Польщі застосовують підшкірний імплант, який містить 4,7 мг деслореліну та забезпечує постійне його надходження у кров з пролонгованою дією протягом 6 місяців [1]. При цьому не помічено жодних побічних наслідків [125]. Після 6 місяців лікування величина простати знову починає збільшуватись [1].

З метою прискорення зменшення розміру простати перед застосуванням, або одночасно з введенням аналогів GnRH можна використовувати лікарські засоби протиандрогенної і прогестагенної дії - октан озатерону, октан мегестролу, октан медроксипрогестерону, октан

делмадіону, октан хлормадіону, делмадіону ацетат, медроксипрогестерон [126–131].

Прогестагени зменшують виділення GnRH і цим редукують виділення тестостерону. Використання цих засобів протягом тривалого часу призводило до збільшення передміхурової залози. Вони запобігають зв'язуванню андрогенів з їх рецепторами в передміхуровій залозі та блокують транспорт тестостерону до залози, у результаті чого знижується рівень внутрішньоклітинних андрогенів без впливу на якість сперми [126, 127]. Октан озатерону застосовували у дозі 0,25–0,5 мг/кг маси тіла одноразово. Вже через 2 тижні після завершення терапії спостерігалось значне зменшення простати, а також зменшення внутрішньозалозових утворів супутніх доброякісній гіперплазії. Окрім підвищення апетиту інших побічних явищ не спостерігалось. Значною перевагою октану озатерону є короткий термін лікування і довготривала дія (щонайменше 5 місяців). Після повернення величини передміхурової залози до розмірів, які були до лікування, рекомендованим є повторний курс октану озатерону [1].

Водночас, деякі автори відмічають, що делмадіону ацетат в дозі 1,5–2 мг/кг маси тіла, проявляє вищу антиандрогенну активність порівняно з іншими гестагенами [127, 129, 130].

Фінастерид має інгібуючу дію до 5-альфа-редуктази типу 2, який часто використовується для лікування передміхурової залози у чоловіків, і який також застосовується у ветеринарній медицині [1, 132, 133]. Підвищуючи дію 5-альфа-редуктази, яка викликає перетворення тестостерону в дигідротестостерон (ДНТ) та призводить до зниження рівня ДНТ в спермі і в тканині простати, не викликаючи при цьому зміни рівня тестостерону в сироватці крові [132, 133]. Застосування фінастериду не припиняє виділення ДНТ, оскільки фінастерид є антагоністом 5-альфа-редуктази типу 2, в той час як тип 1 цього ензиму зберігає свої функції. Застосування в дозі 0,1–0,5 мг/кг маси тіла тварини що 24 години протягом 6–16 тижнів веде до зменшення величини передміхурової залози. Ефект спостерігався після 4 тижнів

лікування. Простата поверталась до своїх початкових розмірів через 2 місяці від закінчення лікування [1].

Флутамід є препаратом, що використовується у гуманній медицині, і який можна застосовувати у псів. Дія флутаміду полягає в сповільненні транслокації протеїнового рецептора до ядра [133]. Флутамід застосовують у дозі від 2,5 до 5 мг/кг маси тіла, що 24 години протягом 7 тижнів [134]. Після його застосування не виявлено змін лібідо у псів або якості сперми. Аналогічно, як і у випадку фінастериду, після двох місяців застосування цього лікарського засобу передміхурова залоза повертається до попередніх розмірів [133].

Продовжуються дослідження стосовно застосування антиестрогенів та інгібіторів ароматази – тамоксифену, кломіфену, анастрозолу, а також селективних до альфа 1-адренорецепторів – силодозину, урореку [135, 136].

Як засоби етіологічної терапії застосовуються й антибактеріальні препарати. Однак курс лікування ними становить від декількох тижнів до декількох місяців, так як антибактеріальні препарати недостатньо добре проникають через гематопростатичний бар'єр, внаслідок чого постійна терапевтична концентрація препарату в тканинах передміхурової залози підтримується тривалим курсом і частим введенням антибіотика, що негативно позначається на організмі в цілому [137, 138]. Впливаючи на проникність даного бар'єру, можна зменшити курс і кратність введення антибіотика.

Пов'язано це з тим, що передміхурова залоза є важкодоступним органом для проникнення в нього антибактеріальних засобів.

Порівняно недавно було доведено існування гістогематичного бар'єру передміхурової залози – гематопростатичний бар'єр. Виявлено наявність щільних з'єднань між прилеглими один до одного базальними клітинами, які формують єдиний шар на тубулярній базальній мембрані простати [139]. Також, важливим є наявність меншої кількості ендотеліальних щілин в порівнянні з органами, які не мають спеціальних гістогематичних бар'єрів.

Подібними особливостями володіють вже досить добре вивчені гематотестикулярний і гематоепідідимальний бар'єри [140, 141].

Крім того, в умовах експериментального запалення простати у щурів, незважаючи на дифузну лейкоцитарну інфільтрацію інтерстицію запаленої простати, penetрація запальних клітин у епітелій і просвіт протоків обмежені. Більш того, відбувається постійне селективне пригнічення проникнення інертних молекул з внутрішньосудинної або інтерстиціальної рідини в рідину проток – процес, аналогічний такому в гематотестикулярному і гематоепідідимальному бар'єрі [142, 143].

На думку Беляєва В.А. із співавт. [121], показниками, якими слід керуватися при виборі антибактеріального препарату для лікування простатиту в собак, є: чутливість ідентифікованого мікроорганізму до антибіотика, його здатність в достатній концентрації проникати через гематопростатичний бар'єр і накопичуватися в тканині простати, секреті передміхурової залози і спермі, а також, здатність препарату долати екстрацелюлярну полісахаридну оболонку, що формується мікроколоніями бактерій. Ідеальний антибактеріальний препарат для лікування хронічного простатиту повинен бути ліпофільним, мати слаболужну реакцію, з коефіцієнтом дисоціації, що сприяє максимальній концентрації препарату в передміхуровій залозі [137, 138].

Групою антибіотиків, що найкращим чином відповідає цим вимогам, на сьогоднішній день є фторхінолони III і IV поколінь [144].

В останні десятиліття було доведено, що на проникність гістогематичних бар'єрів плаценти, головного мозку, органів зору можливо впливати. Змінивши проникність інфікованого «забар'єрного органу», можна домогтися більш швидкого досягнення терапевтичної концентрації антибактеріального засобу в тканинах, тим самим скоротивши тривалість курсу лікування, кратність введення і дози препарату [145].

Однак питання фармакокорекції проникності конкретно для гематопростатичного бар'єру для антимікробних препаратів, швидкість

насичення ними передміхурової залози при різних стадіях запалення залишаються маловивченими і мають теоретичний і практичний інтерес.

Останнім часом, в літературі з'являються повідомлення про успішне використання за хронічного простатиту в собак системної ензимотерапії препаратом «Вобензим» по 3 драже 3 рази на добу, протягом 21–25 діб [146].

Ферменти, судячи з численних клінічних спостережень в гуманній медицині, послаблюють запальні зміни в тканинах і органах за рахунок підвищеної елімінації білкового детриту і депозитів фібрину в зоні запалення. Це, в свою чергу, сприяє поліпшенню мікрогемолімфоциркуляції, реологічних властивостей крові, зменшенню локального набряку та прискоренню репаративних процесів [147, 148].

Також, відмічено позитивні наслідки застосування за простатитів гомеопатичних засобів - кантарис композитум та берберис гомаккорд [149].

Наведені літературні дані свідчать про необхідність використання біологічно активних препаратів з метою стимулювання захисних можливостей організму. Відповідно до літературних даних, важливою ланкою патогенезу простатиту є порушення імунологічної реактивності організму. Провідного значення при цьому набуває використання засобів, що активують функції захисних систем організму й володіють імуностимулювальною дією, у тому числі й біологічних препаратів. Таким засобом може бути кордова кров і її компоненти.

Кордовою (плацентарною, пуповинною, фетальною) називається кров, що залишається в судинах плаценти і пуповини після народження тварини і відокремлення її від матері. Вона є, власне кажучи, частиною крові плоду [150, 151]. Кордова кров, будучи внутрішнім середовищем зростаючого організму, забезпечує транспорт до різних тканин і органів біологічно активних речовин, що продукуються тканинами фетоплацентарного комплексу. Ці сполуки, різні за своєю природою і джерелом походження, визначають ріст і диференціювання тканин плоду, регулюють його метаболізм.

Імунотолерантність кордової крові зумовлена особливостями фізіологічних і імунологічних характеристик клітин, що містяться в пуповинній крові. На сьогоднішній день кордова кров розглядається як джерело стовбурових клітин і, ймовірно, однією з найбільших переваг кордової крові, у порівнянні з іншими джерелами стовбурових клітин, є її менша імунологічна реактивність, що зумовлює зниження ризику реакції «трансплантат проти хазяїна» [152–154].

Однією з особливостей фенотипу лімфоцитів кордової крові, що характеризує їх як клітини зі специфічною імунореактивністю, є відсутність рецепторів до інтерлейкіну-2. Окрім того, близько 30 % лімфоцитів кордової крові віднесені до так званих «нульових» клітин через відсутність маркерів будь-яких імунокомпетентних клітин на їхній поверхні [155].

Вважається, що в пуповинній крові в більшій концентрації, в порівнянні з периферичною кров'ю, присутні CD4⁺ Т-хелпери типу 2, які продукують інтерлейкін-2. Даний медіатор, як відомо, виявляє інгібуючий вплив у відношенні до цитотоксичної активності Т-клітин, що також узгоджується зі зниженим цитотоксичним ефектом кордової крові [153–156].

На сьогоднішній день у науковій літературі та клінічній практиці гуманітарної медицини накопичено значну інформацію про позитивний вплив кордової крові, як на різні органи, системи і клітинні культури, так і на організм у цілому. На основі кордової крові створені і використовуються в клінічній практиці такі препарати, які відносять до групи біогенних стимуляторів. Основна відмінність кордової крові як біогенного стимулятора полягає в тому, що вона має у своєму складі збалансований комплекс біологічно активних речовин, що беруть участь в індукції, регресії, зворотного інгібування різних ферментів в органах і тканинах реципієнта, завдяки чому можливий вплив на метаболізм не тільки хворого, але і здорового організму без вираженої патології [156, 157].

Кордова кров та її складові компоненти активно використовуються в сучасних біотехнологічних програмах завдяки своїм

унікальним властивостям. Останнє десятиріччя характеризується інтенсивним розвитком нового напрямку в медицині – замісної регенеративно-пластичної терапії із використанням плюрипотентних стовбурових клітин кордової крові. Високий клінічний ефект застосування ядро утримуючих клітин і рідких субстратів ембріонального та фетоплацентарного походження зумовлений активним замісним та стимулювальним впливом на функціонально неповноцінні клітини і тканини у окремих органах систем, істотною ініціацією репаративних і метаболічних процесів, імуностимулюючою та імунокорегуючою дією.

Останнім часом у клінічну практику впроваджуються різноманітні методики використання із лікувальною метою не тільки цільної кордової крові, а й її плазми та сироватки. Сироватка та плазма пуповинної крові містить значну концентрацію комплексу репродуктивних імуномодуляторів, цитокінів, адгезивних компонентів, увесь спектр гормонів, що притаманний організму новонародженої тварини, ростові та антипроліферативні фактори, гемопоетини і адаптогени, опіюїдні пептиди – ендорфіни, енкефаліни, мікроелементи, вітаміни. Однак, незважаючи на підвищений вміст багатьох біо- і імуностимуляторів у кордовій крові, ці речовини знаходяться в збалансованих концентраціях і являють собою біологічно активний комплекс, необхідний для організму, що розвивається та нормалізує обмін речовин при введенні в дорослий організм [155, 157–161].

Таким чином, кордова кров, що містить набір специфічних плацентарних білків, гормонів, ростових факторів, цитокінів, гемопоетичних факторів, інтерлейкінів, опіюїдних пептидів, ферментів і проферментів, вітамінів, мікроелементів та репродуктивних імуномодуляторів, може також знайти широке застосування в практиці ветеринарної медицини при тих захворюваннях, традиційна комплексна терапія яких передбачає застосування різних біологічних та антибактеріальних препаратів.

1.4 Висновок до розділу 1

Актуальність розроблення та оптимізації нових комплексних патогенетично обґрунтованих методів лікування псів із хронічними простатитами визначається низкою обставин. Передусім, це істотне поширення патології простати в псів узагалі, та простатитів, зокрема, що в структурі різних захворювань передміхурової залози становлять до 37,5 % [146].

Іншою обставиною є те, що не зважаючи на істотне поширення простатитів у псів, на сьогодні питання обґрунтування патогенетичних методів лікування є маловивченими, що є актуальним із теоретичної та практичної точки зору.

Труднощі в здійсненні ефективних терапевтичних заходів пов'язані з тим, що передміхурова залоза є важкодоступним органом для проникнення в нього лікарських, і в тому числі антибактеріальних засобів, через наявний гематопростатичний бар'єр.

Тому, курс лікування антибіотиками становить від декількох тижнів до декількох місяців, так як антибактеріальні препарати недостатньо добре проникають через гематопростатичний бар'єр, внаслідок чого постійна терапевтична концентрація препарату в тканинах передміхурової залози підтримується тривалим курсом і частим введенням антибіотика, що негативно позначається на організмі в цілому [137, 138].

Впливаючи на проникність даного бар'єру, можна зменшити курс і кратність введення антибіотика.

Вищеперераховане свідчить про актуальність подальших досліджень та викликає необхідність пошуку нових діагностичних методик та лікувальних заходів здатних підвищити ефективність ветеринарних заходів.

Одним із варіантів вирішення проблеми, є використання сироватки кордової крові, що володіє протизапальними, імуностимулювальними та імуномодельовальними властивостями.

РОЗДІЛ 2

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

2.1. Загальна методика та основні методи досліджень

Робота виконувалась протягом 2014–2018 років на базі клініки кафедри акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету та центру ветеринарної медицини «Хелс», м. Суми, на собаках, що поступали на прийом, амбулаторне і стаціонарне лікування.

Для наукового розкриття клініко-патогенетичного обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту з використанням сироватки кордової крові та завдань дисертаційної роботи, нами було проведено наступні етапи досліджень (рис. 2.1).

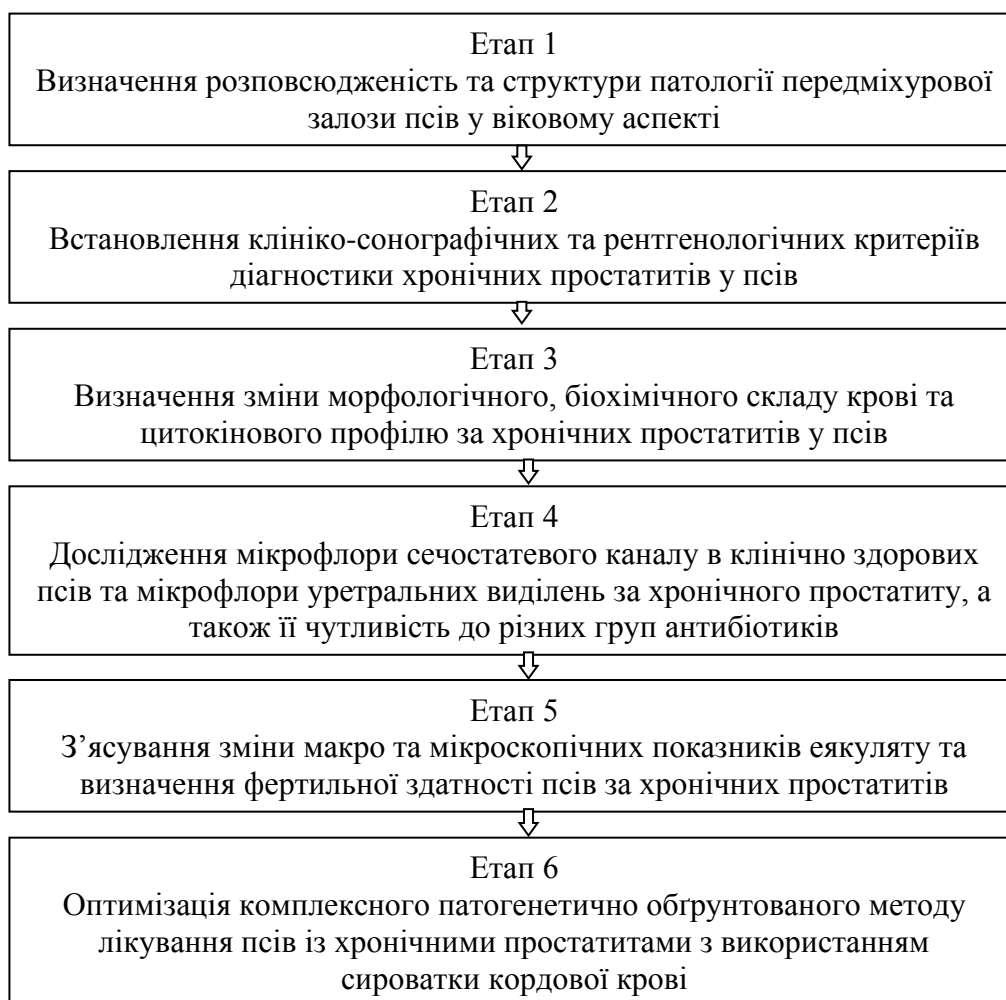


Рис. 2.1. Загальна схема та етапи проведення досліджень

На першому етапі досліджень проводили визначення поширеності патології передміхурової залози в псів, узагалі та окремих форм простатитів у віковому аспекті, зокрема, що дозволило з'ясувати структуру андрологічної патології.

На другому етапі, встановлювали клініко-сонографічні та рентгенологічні критерії діагностики простатитів у псів, їх диференціацію.

На третьому етапі, проводили визначення змін морфологічного, біохімічного складу крові та цитокінового профілю за хронічних простатитів у псів, з метою доповнення діагностичного етапу та відслідковування патогенетичних механізмів розвитку запальної реакції.

На четвертому етапі виконували дослідження мікрофлори сечостатевого каналу в клінічно здорових псів та мікрофлори уретральних виділень за хронічного простатиту, а також її чутливість до різних груп антибіотиків, з метою визначення домінуючої бактеріальної флори за простатиту та оптимального вибору антибактеріальних препаратів для здійснення етіотропної терапії.

На п'ятому етапі – з'ясування зміни макро та мікроскопічних показників еякуляту та визначення фертильної здатності псів за хронічних простатитів для моніторингу за глибиною порушення репродуктивних властивостей та оцінки їх відновлення наприкінці лікувального періоду.

На шостому етапі проводили оптимізацію комплексного патогенетично обґрунтованого методу лікування псів із хронічними простатитами з використанням сироватки кордової крові.

Реєстрація тварин, які поступали на амбулаторний прийом із патологією сечостатевої системи, поєднувалася із з'ясуванням анамнестичних даних, загального клінічного огляду, пальпації живота, трансректального пальцевого дослідження простати, визначення загальної температури тіла, частоти пульсу та дихальних рухів.

Беручи до уваги, що простатит діагностувався у тварин не одночасно, а в різні періоди, то клініко-інструментальні та лабораторні дослідження

проводились в кожному конкретному випадку окремо, які надалі систематизувались, узагальнювались та підлягали статистичному аналізу.

В усіх випадках наступним кроком для підтвердження попереднього діагнозу проводилося ультразвуграфічні, рентгенологічні та комплексні лабораторні дослідження.

За змінами клінічних, ультразвуграфічних, рентгенологічних, морфологічних і біохімічних показників крові, а також показників еякуляту, проводили моніторинг за ефективністю лікування хворих псів.

З метою оцінки клінічної ефективності, комплексного застосування гомо та гетерогенної сироватки кордової крові на тлі базисної антибіотикотерапії (енрофлоксацин 5 %, KRKA, Словенія), в дозі 5 мг на 1 кг маси тіла з інтервалом у 48 годин до одужання, тварин із хронічним простатитом, було поділено на дві групи – дослідну (n=9) та контрольну (n=9). В дослідній групі, додатково застосовували внутрішньом'язове введення гетерогенної сироватки кордової крові по 0,3 мл на на 1 кг маси тіла з інтервалом у 7 діб, всього 2 ін'єкції, а в контрольній - аутологічну сироватку крові за внутрішньом'язових ін'єкцій в аналогічній дозі та кратності введення.

Терапевтичний ефект запропонованих схем лікування оцінювали за допомогою змін загального стану тварин, клінічних ознак, результатів ультразвуграфічних, рентгенологічних досліджень, досліджень еякуляту, морфологічних та біохімічних показників крові на 5-у та 10-у добу спостережень.

2.2. Матеріали і методи досліджень

Поширеність різних форм простатитів у псів та іншої патології передміхурової залози визначали з урахуванням статистичних даних, записів журналу реєстрації тварин, ураховуючи вік тварин.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за допомогою УЗД-апарату Mindray Z6Vet з використанням мікроконвексного датчику з частотою 8,5 МГц. З метою підготовки до обстеження тварин витримували на голодній дієті. Дослідження проводили в спинному положенні сагітальним, трансверсальним та поліпозиційним методом згідно з технікою виконання, описаною в рекомендаціях з використання сонографії у дрібних тварин [162].

З метою додаткової оцінки розміру, топографічного положення самої залози та поруч розміщених органів, виконувалося рентгенологічне дослідження за допомогою апарату Актюбрентген 12П5 в правому латеральному положенні при наповненому сечовому міхурі з фокусною відстанню 60–70 см, робочою напругою на рентгенівській трубці 70–90 кВ та експозицією 6–10 мАс. Рентгенографічний метод дозволяє, також визначити співвідношення діаметру простати до лонно-сакрального розміру.

Еякулят для досліджень, нами отримувався методом мастурбації, через механічне подразнення статевого члена, в присутності самки. Отриманий еякулят збирали до пластикового посуду, після чого оцінювали його кількість, колір, консистенцію.

Для цитологічних досліджень еякуляту наносили його на предметне скло шляхом виконання мазку, фіксували та фарбували з використанням набору для експрес-фарбування Лейкодиф LDF 200 згідно з інструкцією (Dobry E., 1987, Hrubisko M., 1983).

Мікроскопію мазків із еякуляту проводили за допомогою мікроскопа зі збільшенням $\times 100$ та $\times 600$ для більшої деталізації та ідентифікації клітин.

За даними ряду авторів, інформативними показниками перебігу запальної реакції в тварин є морфологічний та біохімічний склад крові [163–167].

Виходячи з результатів клінічних досліджень перебігу хронічних простатитів, кров для лабораторних досліджень відбирали у клінічно здорових тварин, до початку лікування, а також 5 та 10 добу лікування в дослідній та контрольній групах, відповідно.

У пробах крові визначали: вміст еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів шляхом підрахунку у сітці камери Горяєва; показники лейкограми визначали шляхом фарбування мазків крові фарбою Лейкоциф LDF 200 з наступним підрахунком відсоткового співвідношення форм лейкоцитів крові за допомогою лабораторного лічильника С-5, концентрацію гемоглобіну – безціанідним геміхромним (HbChr) методом з лаурил-сульфатом натрію із застосуванням наборів реактивів DAC-SpectroMed (Молдова), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – за допомогою ШОЕ-МЕТРА ПР-3.

Біохімічні дослідження крові тварин проводили за допомогою фотометричного напівавтоматичного біохімічного аналізатора StatFax 1804+ (США) з використанням наборів реактивів для біохімічних досліджень виробництва Randox (Великобританія) та DAC-SpectroMed (Молдова). Визначення загального білка, холестерину, лужної фосфатази, аланінової (АлАт), аспарагінової (АсАт), лужної фосфатази (ЛФ), амілази, глюкози, креатиніну, сечовини, білірубіну проводили згідно інструкції користувача.

Окремо, в плазмі крові визначали вміст фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК).

Уміст фібриногену визначали гравіметричним методом за Р.А. Рутберг з використанням наборів реагентів НВО «Ренам» (Росія) [168].

Принцип методу полягає у додаванні до плазми крові тромбіну та 5 % розчину кальцію хлориду. Після формування згустку, його висушують між обеззоленими фільтрами та визначається його вага.

Концентрацію розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) в плазмі крові визначали в тесті з 0,33 М (0,78 %) розчином ортофенантроліну гідрохлориду, виробництва НВО «Ренам» (Росія) за методом Елікомова В.А., Момота А.П. (1987), [169].

Принцип методу полягає у визначенні часу появи в дослідній системі (тромбоцитдефіцитна плазма крові + ортофенантролін) зерен паракуагуляту. Показник тесту в секундах переводять в кількісну концентрацію комплексів

фібрин-мономеру за допомогою таблиці, котра складена на підставі каліброваної кривої для очищеного фібрин-мономеру за способом Чирятьєва Є.А. із співавторами (1982) [170].

З метою оцінки інтенсивності прояву запальної реакції за хронічного простатиту в псів, у сироватці крові визначали вміст цитокінів – інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-4 (IL-4) та фактору некрозу пухлин (TNF α) методом твердо фазного імуноферментного ELISA аналізу із використанням тест-системи Peninsula laboratories Inc (USA).

Кров для морфологічних і біохімічних досліджень відбирали з підшкірної вени передпліччя за допомогою вакутайнера в пробірки для клінічного аналізу крові з антикоагулянтом K2 EDTA, а для отримання сироватки крові – з активатором згортання CLOT ACTIVATOR.

Кров для гемостазіологічних досліджень, стабілізували 3,8 % розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1 у пластикових пробірках. Отримані зразки крові підлягали центрифугуванню при 1500 об./хв. протягом 12 хвилин, а для отримання тромбоцит-дефіцитної плазми при 3000 об./хв. протягом 15 хв. При необхідності зразки плазми крові заморожували при температурі – 20° С в мікропробірках по 1–1,5 мл.

Відбір аутологічної кордової крові проводили одразу ж після народження цуценят або під час кесаревого розтину суки шляхом пункції судин пуповини за допомогою одноразового інсулінового шприца й відповідної голки. Перед цим на відстані 1,5 – 2 см від пупка плода накладали гемостатичний пінцет, голку вводили в просвіт судини в напрямку плаценти і відтягуючи поршень набирали кров. В подальшому, після утворення згустку та його ретракції, відбирали сироватку з наступним центрифугуванням при 1500 об./хв протягом 10 хвилин [171].

Гетерогенну кордову кров отримували за способом описаним Краєвським С.А. зі співав., [172].

Для цього під час послідової стадії родів, після виведення плода відбирали кров з вени пупкового канатика за допомогою одноразових

шприців великого об'єму. Перед цим накладали гемостатичний пінцет на відстані 3–5 см від пупка, а у випадку розриву пупкового канатика на нього накладали гемостатичний пінцет на 2–3 сантиметри вище від місця розриву, після чого проводили пункцію вени пупкового канатика. Або забір крові виконували від новонароджених телят протягом перших годин після закінчення другої стадії родів, до першого ссання молозива.

З метою дослідження біологічних властивостей мікрофлори сечостатевого каналу та уретральних виділень за хронічного простатиту нами було відібрано 20 тварин, яких розділили на 2 групи. Першу групу склали клінічно здорові тварини, (n=10), а другу – хворі на хронічний простатит, (n=10).

Як від хворих, так і від клінічно здорових псів відбирали мікробний матеріал, який висівали поверхневим та глибинним шляхом на агарові живильні середовища двох типів – МПА та середовище Ендо.

Родову приналежність виявляли за морфологічними, культуральними та біологічними властивостями (Бергі, 1997). Чутливість мікроорганізмів до антибіотиків визначали методом дифузії в агарі з використанням паперових дисків за розмірами зон пригнічення росту навколо диску, за загально прийнятою методикою.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері із використанням табличного процесора MicrosoftExcel 2010. Оцінку вірогідності різниці середніх показників двох варіаційних рядів проводили за t-критерієм Ст'юдента [173].

Дослідження на тваринах проводили згідно правил «Європейської конвенції захисту тварин, яких використовують у наукових цілях» (Страсбург, 1985 р.).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Поширення та структура патології передміхурової залози у псів

Вивчення поширення патології передміхурової залози у псів проводилося на базі центру ветеринарної медицини «Хелс», м. Суми та клініки кафедри акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету протягом 2014–2018 років. При цьому за даний період було обстежено 985 псів різного віку та породи, з яких виділено 101 тварину з патологією простати (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Поширеність патології передміхурової залози у псів

Показник	Кількість, тварин (n)	%, від числа обстежених
Обстежено, всього	985	100
Патологія простати, всього	101	10,3
Доброякісна гіперплазія	48	4,9
Неоплазії	11	1,1
Простатит всього, із них:	37	3,8
– гострий	7	0,7
– хронічний	26	2,6
– гнійний (абсцеси)	4	0,4
Кісти простати	5	0,5

Як видно з даних наведених у таблиці серед патології передміхурової залози в псів найбільш поширеними є доброякісні гіперплазії, простатити та

неоплазії, що складають 47,5 %, 36,6 % та 10,1 %, від загального числа тварин із хворобами простати. Серед загальної кількості тварин із простатитом, на долю хронічного запалення припадає 2,6 %, а на гостру та гнійну форму – 0,7 % та 0,4 %, відповідно до загального числа обстежених.

Основними причинами та сприяючими факторами виникнення простатитів у псів слід вважати вторинне поширення запального процесу на передміхурову залозу при циститах, уретритах, пієлонефритах, баланопоститах, травмах статевого члена, а також ожиріння тварин, зменшення рухової активності.

Дослідження вікової динаміки простатитів у псів свідчать, що частота даної патології зростає з віком, досягаючи максимуму у віці 7–8 років та дещо менше в 5–6 і 9–12 років, складаючи 54,1 %, 18,9 % та 13,5 %, від загального числа тварин з простатитом, відповідно (рис. 3.1).

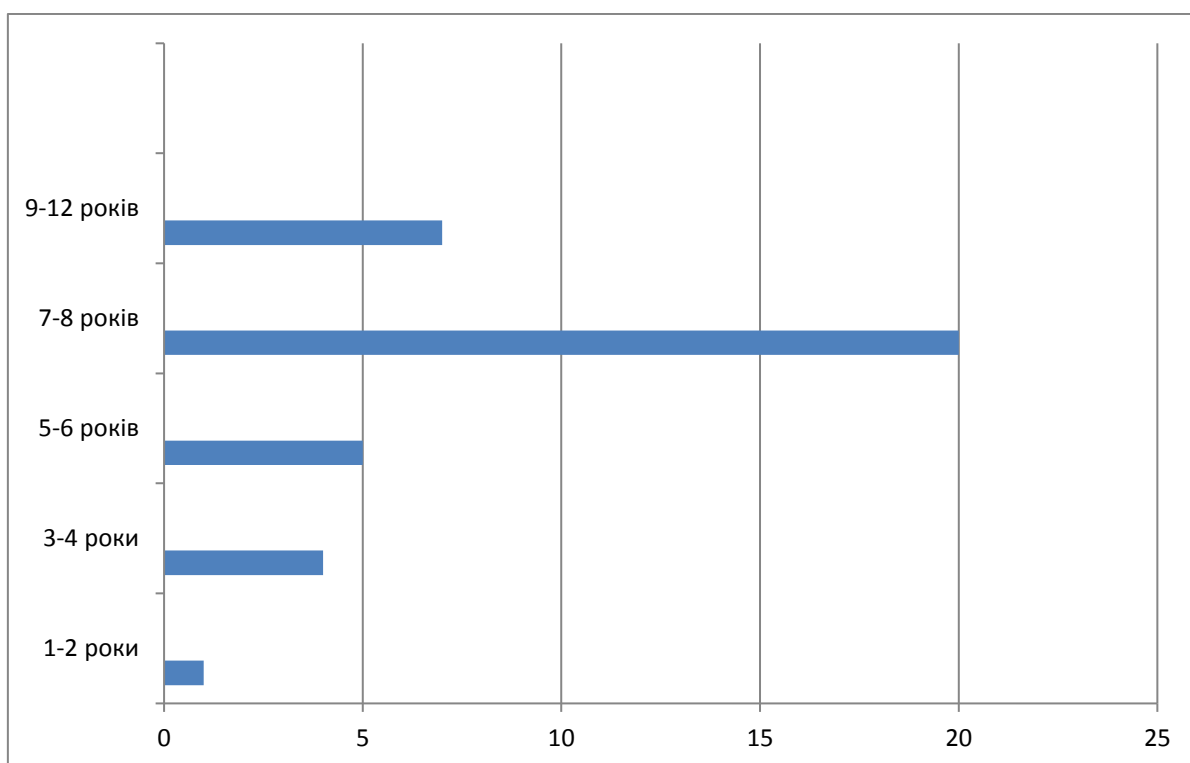


Рис. 3.1. Частота виявлення простатиту в псів у віковому аспекті

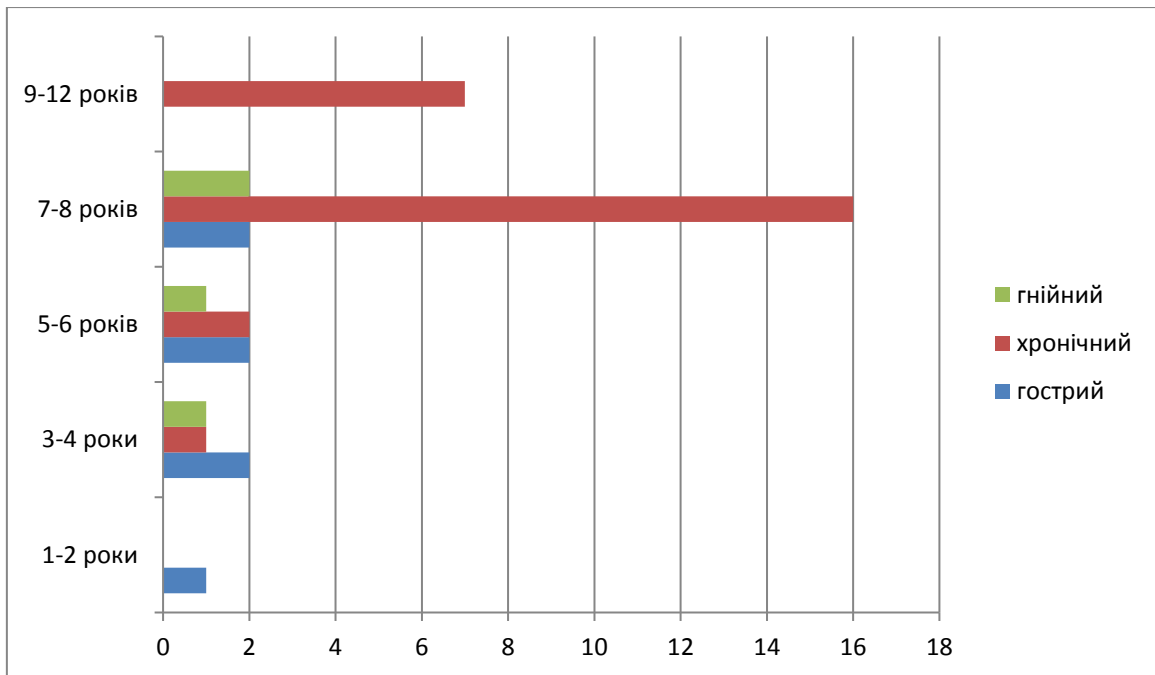


Рис. 3.2. Частота виявлення окремих форм простатиту в псів у віковому аспекті

Як видно з даних, наведених на рис. 3.2, в старших вікових групах (7–8 та 9–12 років), домінуючою формою простатиту є хронічна, що складає 80 % та 100 % від загальної кількості діагностованих випадків запалення передміхурової залози для кожної групи, відповідно. Водночас, у молодих тварин, більш поширеними є гострі та гнійні форми. Зокрема у віці 5–6 та 3–4 роки частота виявлення гострих і гнійних форм простатиту становить 40 % і 20 % та 50 % і 25 %, відповідно.

Найчастіше патологія передміхурової залози (доброякісна гіперплазія та простатити) реєструються у некастрованих та інтактних псів (не мали жодної в'язки) та старшими 7–8 років.

Таким чином, найбільш поширеними нозологічними формами патології передміхурової залози в псів є доброякісні гіперплазії та простатит, який найчастіше діагностується у тварин віком 7–8 років та здебільшого перебігає в хронічній формі, тоді як гіперплазія простати реєструється близько у 90 % тварин старших 8–9 років.

Основні наукові результати дослідження щодо поширення та структури патології передміхурової залози в псів викладено в публікації автора (Бондар С.В. Поширення та структура патології передміхурової залози в псів. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького, 2018. т 20. № 92. С. 186–189.; Бондар С.В. Поширеність патології передміхурової залози у псів залежно від породи, віку та пори року. Збірник матеріалів XIII Міжнародної науково-практичної конференції професорсько-викладацького складу та аспірантів «Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва». Київ, 2014. С. 105–106.).

3.2. Клінічний перебіг та діагностика простатитів у псів

3.2.1. Клінічний перебіг

Діагностика простатиту в псів, ґрунтується на визначенні клінічної картини захворювання та використанні низки спеціальних інструментальних досліджень, досліджень крові, з метою об'єктивної оцінки стану передміхурової залози та інтенсивності запальної реакції.

В зв'язку з цим нами було проведено комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, спрямованих на визначення інформативних діагностичних критеріїв та алгоритмів диференційної діагностики за простатитів.

В наших дослідженнях у тварин із гострою формою простатиту відмічалось зростання температури тіла до 39,6–40,5 °С, частоти пульсу та дихання до 80–112 уд./хв та 18–42 дих. рухів/хв, тоді як за хронічного простатиту показники температури тіла, пульсу та дихання знаходились на верхніх фізіологічних межах.

Тварини, за гострого простатиту були мляві, малорухливі, під час прогулянки вони переміщувалися з обережністю, намагаючись якомога менше рухатись, спостерігався неохочий прийом корму. У більшості хворих

тварин спостерігалися тенезми та дизурія, з уретральним виділенням у 30,4 % тварин каламутного в'язкого секрету, часто з кров'янистими домішками. При пальпації ділянки промежини виявлялася больова реакція.

За хронічного перебігу простатиту клінічні симптоми були менш вираженими, але зберігалися ознаки дизурії (неповне випорожнення сечового міхура, затримка сечовиділення), порушення акту дефекації (тенезми, закрепи), виділення стрічкоподібних фекальних мас.

Для визначення розмірів, контурів, симетричності, консистенції, рухливості та чутливості передміхурової залози, проводили її пальпацію через стінку прямої кишки, одночасно фіксуючи вільною рукою саму залозу через черевну стінку.

За пальцевого ректального дослідження, при хронічному простатиті виявляли збільшення розмірів передміхурової залози, однорідність та гладкість її поверхні, рухливість, помірну больову реакцію та пружно-щільну консистенцію.

3.2.2.Ультразвукове та рентгенологічне дослідження

З метою візуалізації, топічної діагностики та уточнення діагнозу нами використовувався ультрасонографічний метод досліджень, який в ряді випадків доповнювався рентгенографічними методиками.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за допомогою УЗД-апарату Mindray Z6 Vet з використанням мікроконвексного датчику з частотою 8,5 МГц. З метою підготовки до обстеження тварин витримували на голодній дієті. Дослідження проводили в спинному положенні сагітальним, трансверсальним та поліпозиційним методом.

Головними сонографічними ознаками за гострого простатиту були: збільшення розмірів залози, збільшення її ехогенності через ущільнення паренхіми або, навпаки, зниження ехогенності (ефузія запального ексудату), тоді як за хронічного перебігу – незначне збільшення розмірів залози, її гетероехогенність, асиметричність (рис. 3.3, 3.4).



Рис. 3.3. Збільшення передміхурової залози, виражена гетероехогенність паренхіми з вогнищами зниження ехогенності за гострого простатиту



Рис. 3.4. Дифузне збільшення передміхурової залози, гіперехогенність паренхіми за хронічного простатиту

Рентгенографічний метод за гострого простатиту (рис. 3.5, 3.6) дозволяє чітко диференціювати передміхурову залозу від інших органів та визначити співвідношення діаметру простати до лонно-сакрального розміру, яке в наших спостереженнях коливалося в межах 1,0–1,35, за референтного рентгеноморфометричного значення 0,7.

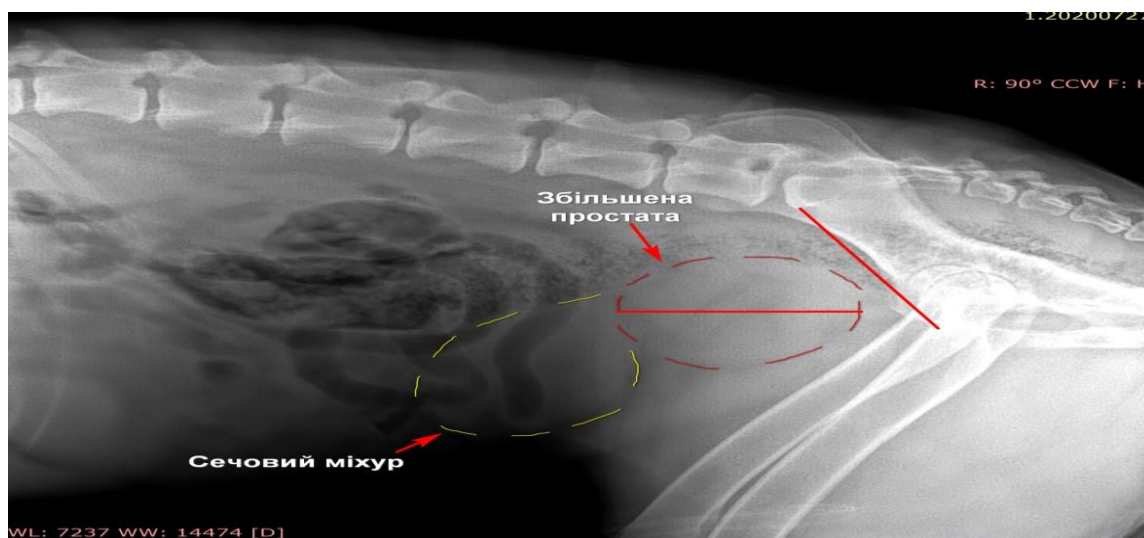


Рис. 3.5. Виділення передміхурової залози, визначення її довжини (краніо-каудальний розмір) та співвідношення до лонно-сакрального розміру

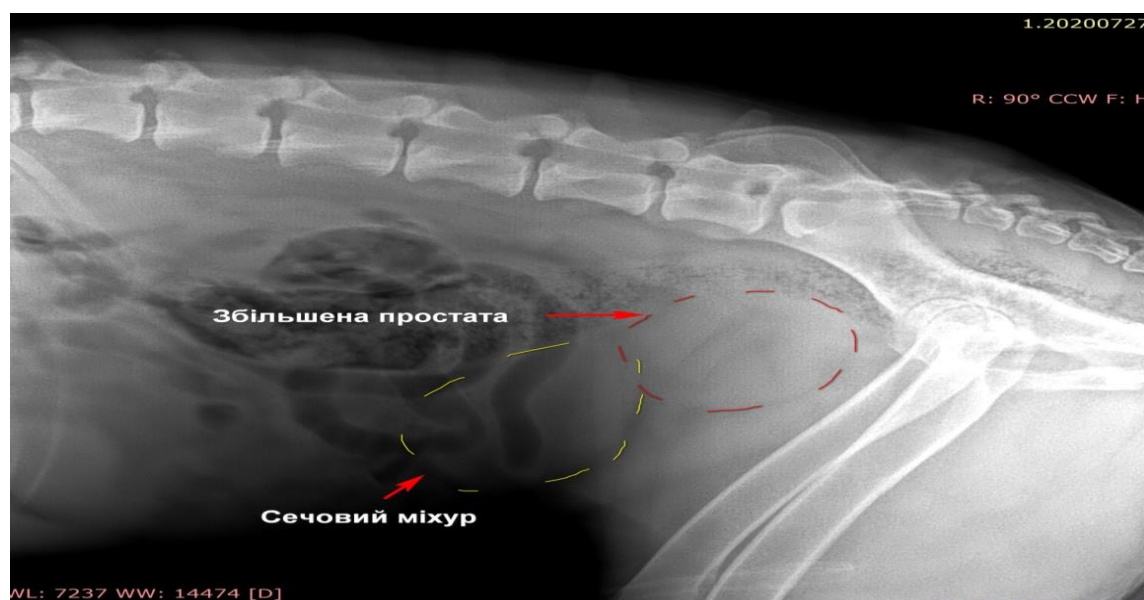


Рис. 3.6. Рентгенконтрастна, збільшена простата, неправильної форми з чіткими контурами. Пряма кишка зміщена дорсально, а сечовий міхур – краніально

Таким чином, поруч із урахуванням клінічної семіотики різних форм простатиту, вирішальне значення при проведенні діагностики є використання ультрасонографічних та рентгенологічних методів дослідження, що дозволяють з'ясувати ступінь збільшення залози, структуру її поверхні, топографію та компресійні ефекти по відношенню до поруч розміщених органів.

3.2.3. Дослідження еякуляту псів

Дослідження сперми є головним критерієм при визначенні репродуктивних можливостей самця та цінним у діагностичному відношенні, щодо наявності патологічних процесів у статевих органах. Відомо, що 90-95% об'єму еякуляту в псів, забезпечується секретом передміхурової залози, тому зміна його макро- та мікроскопічних показників, відображає функціональний стан самої залози та дозволяє істотно розширити діагностичні можливості при патології простати [118,119].

Еякулят для досліджень, нами отримувався методом мастурбації, через механічне подразнення статевого члена, в присутності самки. Руки попередньо зволожували водою та зігрівали. Тертям головки статевого члена по стінкам препуціального мішку, викликали ерекцію з оголенням статевого члена. Надалі, ритмічно стискували пальцями через препуцій цибулину статевого члена. Відразу після початку еякуляції, статевий член відводили назад та збирали еякулят у пластикову ємкість (рис. 3.7, 3.8).

За хронічного простатиту в псів спостерігаються зміни якісних показників сперми в усіх фазах еякуляту, що пов'язані з дисфункцією передміхурової залози та домішуванням до сім'яної рідини продуктів запальної реакції.

Зокрема, при дещо зменшеному, порівняно із клінічно здоровими тваринами, об'ємі еякуляту попередньої фази (0,2–0,4 мл), спостерігається

зміна кольору від рожевого до білувато-жовтого, консистенція в'язка, у більшості хворих тварин – слизоподібна, мутна.

Найбільш істотними були зміни макроскопічних показників еякуляту другої (основної фази) за хронічного простатиту.

Так, за об'єму еякуляту основної фази 0,5–3 мл, колір його набував білого або коричневого мутного відтінку, в'язкої консистенції. Зміни еякуляту третьої (кінцевої фази), полягали, передусім, у зменшенні об'єму до 0,5–2 мл, без кольору, мутнуватий (рис. 3.9).

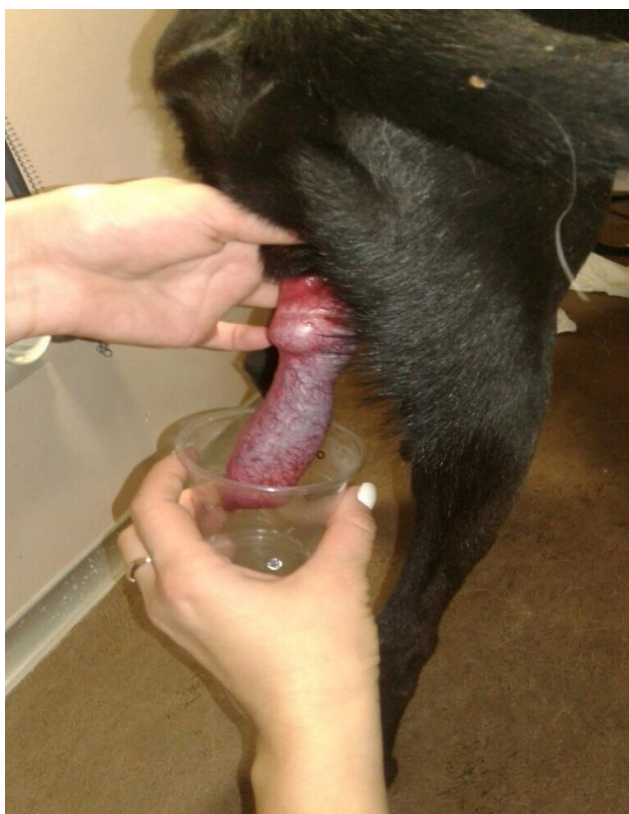


Рис. 3.7. Оголення статевого члена, відведення назад та стискування цибулини

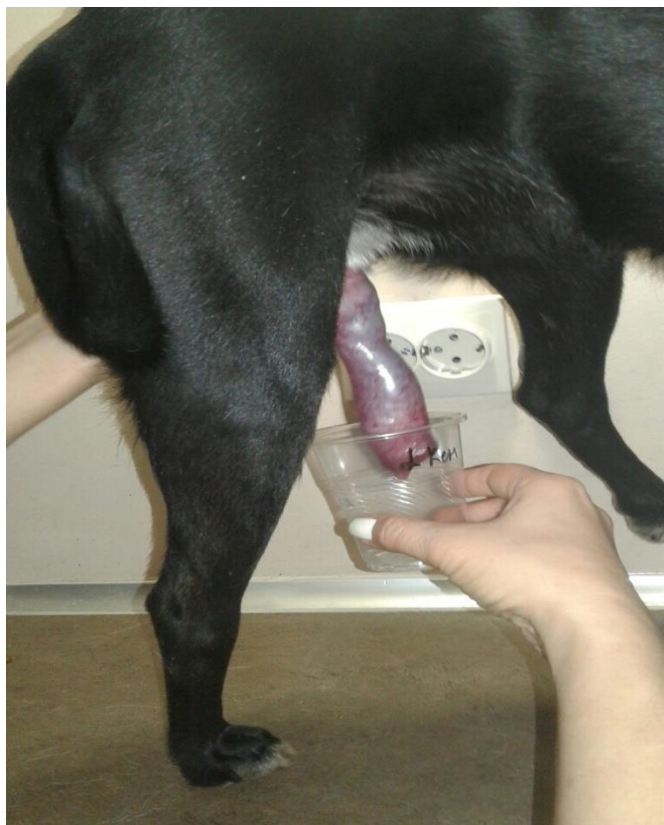


Рис. 3.8. Отримання еякуляту

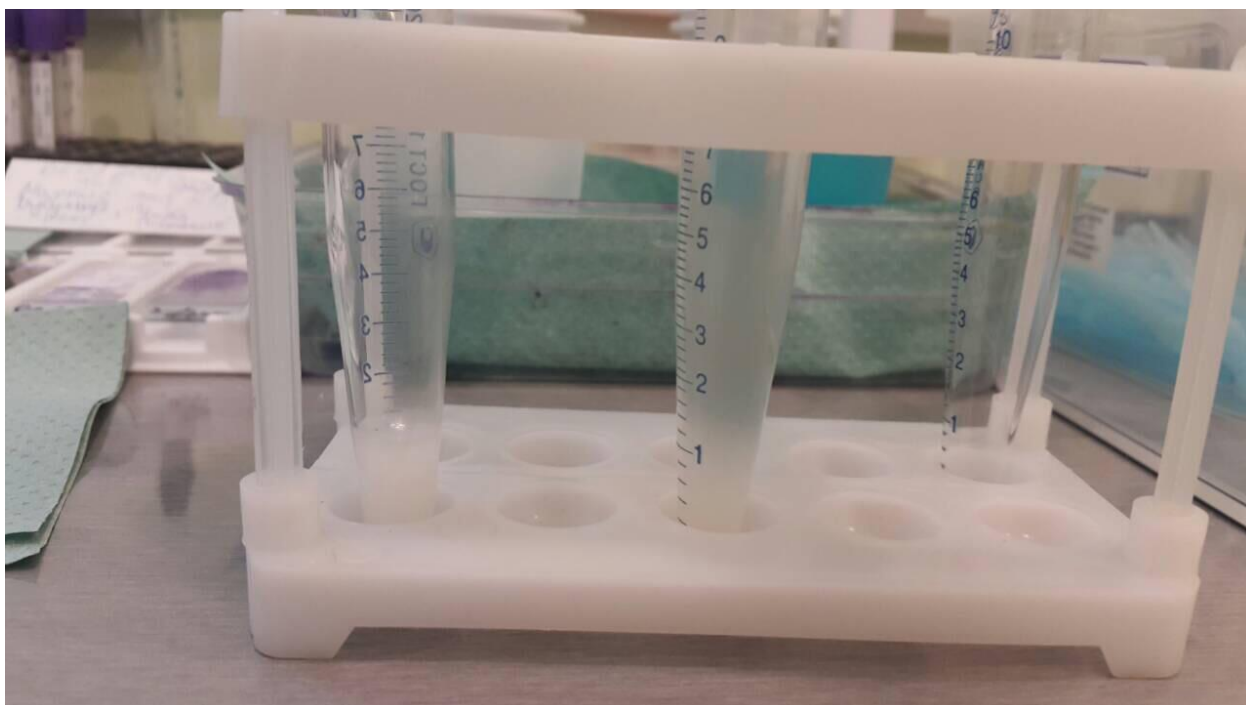


Рис. 3.9. Зменшення об'єму та зміна кольору еякуляту першої, другої та третьої фаз за хронічного простатиту в псів

Більш вираженими за хронічного простатиту в псів, були зміни мікроскопічних показників еякуляту першої та другої фаз.

Зокрема, за хронічного простатиту в псів, в еякуляті першої фази виявлялися еритроцити від 8 до 30 у полі зору, лейкоцити, представлені нейтрофілами та макрофагами від 6 до 50 в полі зору мікроскопу, що засвідчувало наявність запальної реакції в простаті та домішування прозапальних клітин до сім'яної рідини (рис. 3.10, 3.11).

Поряд із прозапальним цитозом, в спермі псів хворих на простатит виявлялися десквамовані епітеліальні клітини, грудочкоподібні коагуляційні включення та зменшення в полі зору лецитинових зерен, а також, змішана мікрофлора (рис. 3.12–3.14).

Подібні зміни спостерігалися й у основній фракції еякуляту псів за простатиту. Число еритроцитів коливалося від 3–5 до 10–15 в полі зору, тоді як кількість лейкоцитів знаходилась в діапазоні 3–5 – 15–20 в полі зору мікроскопу, були присутніми коагуляційні включення, зниження числа в полі зору лецитинових зерен, поодинокі змішана мікрофлора.



Рис. 3.10. Загальний цитоз, олігоспермія еякуляту псів за хронічного простатиту, х 100

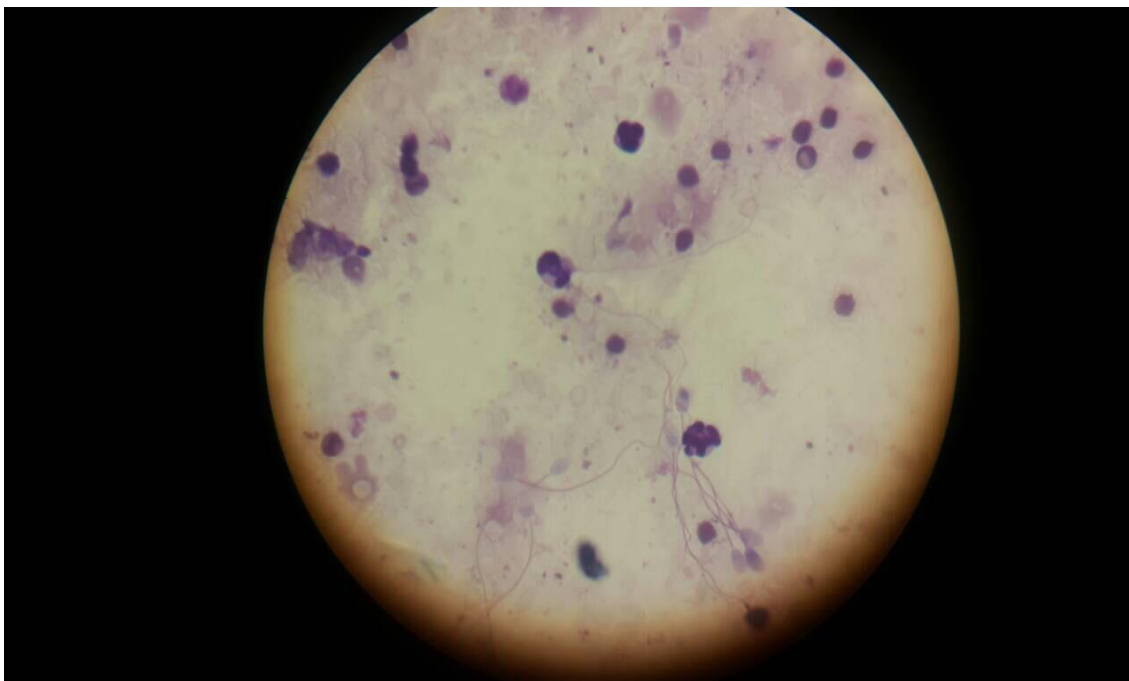


Рис. 3.11. Нейтрофіли та макрофаги еякуляту псів за хронічного простатиту, х 100 (зabarвлення лейкоциф LDF 200)

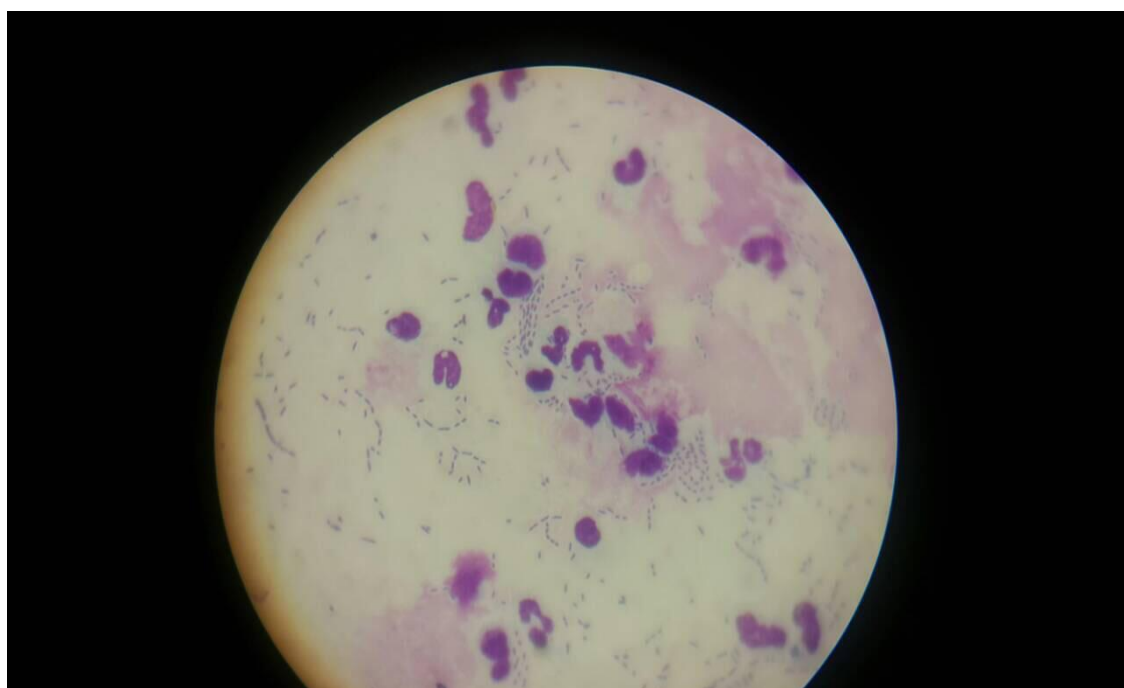


Рис. 3.12. Нейтрофільно-макрофагальна реакція, рясне обсіменіння змішаною мікрофлорою еякуляту псів за хронічного простатиту, х 600 (зabarвлення лейкоциф LDF 200)



Рис. 3.13. Фагуючий макрофаг та чисельні нейтрофіли еякуляту псів другої фази за хронічного простатиту, x 100 (зabarвлення лейкодиф LDF 200)

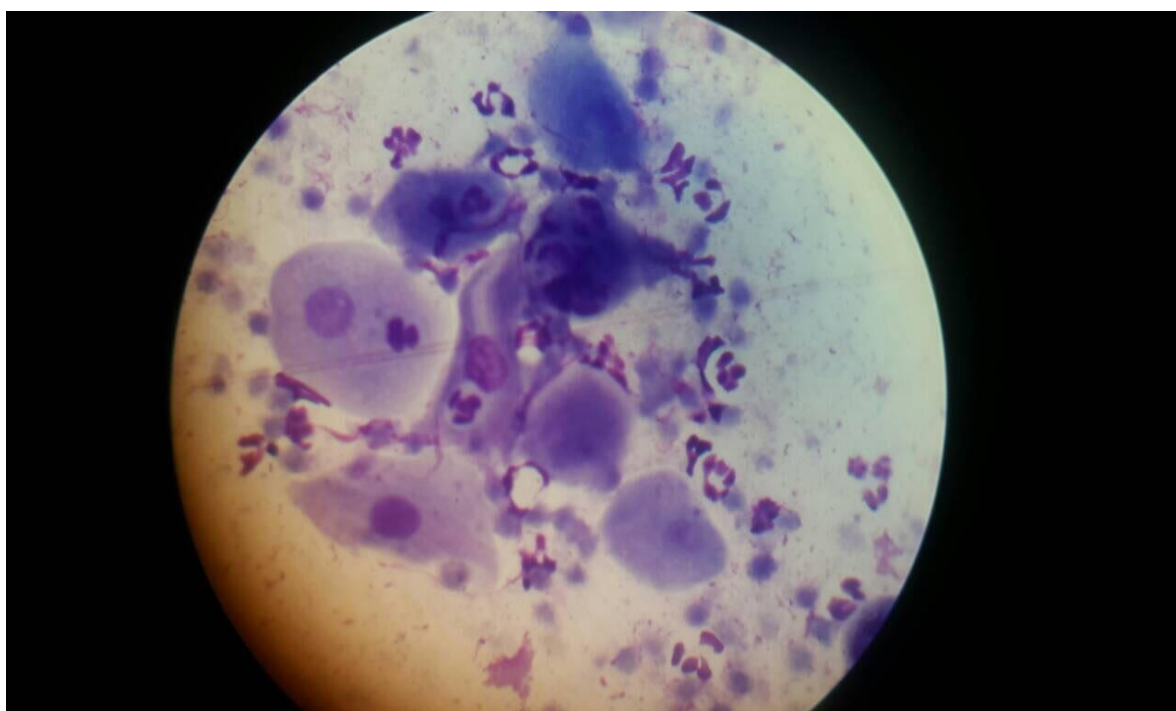


Рис. 3.14. Розруйновані нейтрофіли, десквамовані епітеліальні клітини та коагуляційні включення еякуляту псів за хронічного простатиту, x 600 (зabarвлення лейкодиф LDF 200)

Окрім цитозу та домішку до сім'яної рідини запальних продуктів за хронічного простатиту в псів, спостерігалися й супутні зміни в концентрації та якості сперміїв.

Олігоспермія (концентрація сперміїв $92-158 \times 10^6/\text{мл}$), виявлялася у 69,2 % тварин із хронічним простатитом, аспермія – 7,7 %, нормоспермія 23,1 % тварин із хронічним простатитом (рис. 3.13).

При цьому, число активних сперміїв коливалось від 55–76 % у 76,9 % хворих на простатит тварин, а в решти псів рухливі спермії становили 85–96 %, тоді як кількість морфологічно незмінених сперміїв, знаходилась в межах референтних величин і становила 86–92 %.

Таким чином, хронічний простатит у псів, супроводжується якісними та кількісними змінами еякуляту: зменшенням об'єму, зміною кольору, наявністю додаткових включень, цитозом та зменшенням числа сперміїв.

Результати досліджень висвітлено у статті (Бондар С.В. Стан макро- та мікроскопічних показників еякуляту псів за хронічного простатиту. Український часопис ветеринарних наук. 2019. Т. 10, № 4. С.)

3.2.4. Зміни морфологічного складу та концентрації гемоглобіну в крові за хронічного простатиту

Зміни з боку периферичної крові та кровотворних органів зустрічаються досить часто за різноманітних патологічних станів, що супроводжуються розвитком запальної реакції. Гематологічні зрушення, а саме лейкоцитарна реакція при запаленні передміхурової залози у псів, відображає динаміку патологічного процесу та реактивний стан організму, враховуючи, що однією з особливостей реактивності даного виду тварин є нейтрофільний профіль білої крові.

Як видно з даних, наведених в таблиці 3.2, концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та тромбоцитів у тварин хворих на хронічний простатит, лише проявляли тенденцію до зниження, вірогідно не

відрізняючись від показника клінічно здорових псів, тоді як кількість лейкоцитів зростала на 34,1 %, ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2

Зміни гематологічних показників псів за хронічного простатиту

Показники	Групи тварин		p<
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	
Гемоглобін, г/л	164,1±3,7	160,3±3,8	0,1
Еритроцити, Т/л	7,8±0,19	7,6±0,17	0,1
Лейкоцити, Г/л	9,1±0,4	12,2±0,7	0,01
ШОЕ, мм/год	2,1±0,5	7,0±0,9	0,001
Паличкоядерні нейтрофіли,%	2,5±0,3	4,7±0,4	0,001
Сегментоядерні нейтрофіли,%	64,5±1,2	67,0±1,2	0,1
Еозинофіли,%	6,3±0,7	5,0±1,2	0,1
Моноцити,%	4,5±0,4	5,5±0,4	0,1
Лімфоцити,%	22,2±1,0	17,8±1,1	0,01
Тромбоцити, Г/л	398,7±17,5	396,3±10,6	0,1

Зростання числа лейкоцитів за хронічного простатиту в псів, відбувалося за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, кількість яких збільшувалася майже у 2 рази, за одночасного зниження лімфоцитів у 1,3 рази, порівняно із інтактними тваринами, відповідно. Водночас, кількість сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів у крові псів із простатитом лише проявляли тенденцію до зниження.

Поряд із розвитком лейкоцитозу та різноспрямованими зрушеннями лейкоцитарної формули за простатиту, відмічалось прискорення ШОЕ, майже у 3,3 рази, ($p < 0,001$), порівняно із клінічно здоровими тваринами.

Таким чином, за хронічного простатиту в псів, виявляється розвиток нейтрофільного лейкоцитозу, лімфоцитопенії та прискорення ШОЕ, що може бути використано при проведенні комплексної діагностики запалення передміхурової залози.

Результати викладено у статті (Бондар С.В., Краевский А.И. Гематологические и биохимические показатели кобелей при простатите. Ученые записки Витебской ордена «Знак почета» Госуд. академии вет. медицины. 2016. Т.52. вип. 2. С. 262–268.).

3.2.5. Зміни біохімічних показників плазми крові за хронічного простатиту

Основою органічних речовин плазми крові є протеїни, азотисті сполуки, чисельні ензими, котрі виконують в організмі ряд життєво важливих функцій. Концентрація органічних речовин у плазмі крові зазнає істотних зрушень як в бік зростання, так і зниження за різних патологічних станів організму, в зв'язку з чим вивчення їх вмісту при запальних процесах передміхурової залози є важливим в діагностично-прогностичному відношенні.

Дані, наведені в таблиці 3.3, свідчать про неістотне зростання концентрації загальних протеїнів та глюкози в плазмі крові псів за простатиту майже в 1,1 рази, а також активності АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази у 1,2; 1,4 та 1,3 рази, $p < 0,1$ відносно інтактних тварин, відповідно.

В той же час, активність амілази в крові псів із простатитом, вірогідно зростає майже у 1,5 рази, $p < 0,01$ порівняно з показником клінічно здорових тварин, що свідчить про ймовірні супутні ураження шлунково-кишкового тракту, а також затримку виведення ензиму з кровоносного русла через сечостатеву систему в умовах запального процесу передміхурової залози.

Слід відмітити, що за хронічного простатиту в псів, нами не було виявлено вірогідних відхилень показників глюкози, сечовини, креатиніну та білірубину, відносно значень клінічно здорових тварин.

За хронічного перебігу простатиту в псів, більш істотними були зрушення в гемостазіологічних показниках – зростанні концентрації

фібриногену у 1,3 рази та накопиченні розчинних фібрин-мономерних комплексів до 6,2 мг%, в плазмі крові.

Таблиця 3.3

Зміни біохімічних показників плазми крові псів за хронічного простатиту

Показники	Групи тварин		p<
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	
Загальний білок, г/л	65,6 ± 0,7	68,8 ± 1,4	0,1
Сечовина, ммоль/л	5,5 ± 0,4	5,3 ± 0,3	0,1
Креатинін, мкмоль/л	89,9 ± 4,3	86,8 ± 3,5	0,1
Білірубін, мкмоль/л	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	0,1
АлАТ, Од/л	40,7 ± 3,8	48,8 ± 4,8	0,1
АсАТ, Од/л	39,9 ± 2,9	54,7 ± 6,6	0,1
Лужна фосфатаза, Од/л	40,7 ± 3,7	53,7 ± 10,1	0,1
Амілаза, Од/л	535,1 ± 45,8	794,8 ± 68,3	0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,4 ± 0,2	4,9 ± 0,2	0,1
Фібриноген, г/л	3,2 ± 0,1	4,3 ± 0,3	0,01
РФМК, мг%	0	6,2 ± 0,8	0,001

Розвиток гіперфібриногенемії у разі хронічного простатиту в псів супроводжувався й накопиченням у плазмі крові продуктів тромбінового протеолізу фібриногену – РФМК, що засвідчує внутрішньосудинну гемокоагуляцію та порушення метаболізму фібриногену.

Таким чином, за хронічного простатиту відбувається зростання активності амілази, гіперфібриногенемія та розлади метаболізму фібриногену з порушенням процесів його полімеризації та накопиченням у плазмі крові маркера внутрішньосудинного згортання крові – РФМК.

Результати викладено у статті (Бондар С.В., Краевский А.И. Гематологические и биохимические показатели кобелей при простатите. Ученые записки Витебской ордена «Знак почета» Госуд. академии вет. медицины. 2016. Т.52. вип. 2. С. 262–268.).

3.2.6. Цитокиновий профіль сироватки крові за хронічного простатиту

Розвиток запальної реакції як патогенетичної основи простатиту зумовлюється кінетикою міжклітинних взаємодій, що ініціюються та опосередковується через синтез різних груп медіаторів, особливо пептидної природи, серед яких ключове місце займають короткодистантні білково-пептидні фактори – цитокіни [174–177].

Серед прозапальних і протизапальних цитокінів одними з ключових індукторів запальної реакції та регенерації є інтерлейкін–1 (IL-1) та фактор некрозу пухлин (TNF α), а також інтерлейкін–4 (IL-4).

Як видно з даних наведених у таблиці 3.4., концентрація прозапальних цитокінів – IL-1 та TNF α у сироватці крові тварин за простатиту, зазнає істотного зростання у 2,9 та 2,2 рази, порівняно із інтактними тваринами, відповідно. Водночас, уміст IL-4, як протизапального цитокіну, навпаки, знижується, в 1,5 рази, відносно клінічно здорових тварин.

Отже, за простатиту в псів, спостерігається виражений цитокиновий дисбаланс, що проявляється зростанням рівня прозапальних компонентів цитокинової системи, за одночасного зниження вмісту функціонального антагоністу IL-4.

Порушення продукції IL-1 клітинами моноцитарного походження в бік його збільшеного синтезу супроводжується надлишковими симптомами запалення та є центральною ланкою розвитку глибоких деструктивних процесів у запальному осередку [175].

Таблиця 3.4

Зміни цитокінового профілю крові псів за хронічного простатиту

Показники	Групи тварин		p<
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	
IL-1, pg/ml	1,12±0,11	3,24±1,08	0,01
IL-4, pg/ml	0,95±0,09	0,63±0,51	0,1
TNFα, pg/ml	2,37±1,23	5,16±1,84	0,01

Отже, гіперпродукція IL-1 та TNFα, їх деструктивні ефекти в передміхуровій залозі, пов'язані з їх медіаторними властивостями, як прозапальних цитокінів, поглиблюються істотним зниженням концентрації опозитного до нього IL-4, що засвідчує низькі можливості інгібування продукції прозапальних цитокінів у запальному осередку.

Основні результати дослідження викладено в статті (Бондар С.В. Зміни вмісту окремих цитокінів у сироватці крові псів за хронічного простатиту при використанні сироватки кордової крові. Наукові горизонти. 2018. № 9–10 (71). С. 115–120.)

3.3. Обґрунтування використання ауто- та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів

З метою обґрунтування та оптимізації застосування сироваток кордової крові з різним походженням, дослідження проводилися в два етапи. Першим етапом досліджень було з'ясування стимулювального патогенетичного ефекту при застосуванні аутологічної сироватки крові за внутрішньом'язового введення. На другому етапі досліджень, нами було використано гетерогенну сироватку кордової крові, що відбиралася від телят та судин фето-плацентарного комплексу під час отелення корів.

3.3.1. Обґрунтування використання аутологічної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів

3.3.1.1. Морфологічні дослідження крові

Згідно із планом досліджень нами, проводились дослідження морфологічного складу крові псів з хронічним простатитом при різних методах їх лікування.

Як видно з даних наведених у таблиці 3.5, застосування внутрішньом'язового введення аутологічної сироватки крові в дозі 0,3 мл на 1 кг маси тіла, з інтервалом у 7 діб, сприяє зниженню ШОЕ вже на 5-у добу лікування 1,3 рази, а на 10-у добу в 1,6 рази, порівняно з показником до лікування, відповідно.

Таблиця 3.5

Зміни гематологічних показників псів за хронічного простатиту при використанні аутологічної сироватки кордової крові

Показники	Групи тварин		Перебіг лікування	
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	5-а доба, n=9	10-а доба, n=9
Гемоглобін, г/л	164,1±3,7	160,3±3,8	166,8±4,48	168,2±5,12
Еритроцити, Т/л	7,8±0,19	7,6±0,17	7,85±0,43	7,96±0,33
Лейкоцити, Г/л	9,1±0,4	12,2±0,7	11,4±1,12	10,1±0,96
ШОЕ, мм/год	2,1±0,5	7,0±0,9	5,42±1,76	4,4±1,12
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,5±0,3	4,7±0,4	5,5±0,6	3,9±0,3
Сегментоядерні нейтрофіли, %	64,5±1,2	67,0±1,2	62,8±1,4	61,4±1,4
Еозинофіли, %	6,3±0,7	5,0±1,2	8,4±1,3	8,4±0,8
Моноцити, %	4,5±0,4	5,5±0,4	7,1±0,5	6,6±0,6
Лімфоцити, %	22,2±1,0	17,8±1,1	16,7±0,9	19,7±0,6
Тромбоцити, Г/л	398,7±17,5	396,3±10,6	442,7±23,5	426,2 ± 20,7

Водночас, концентрація гемоглобіну та кількість еритроцитів у крові, динамічно проявляють тенденцію до зростання, досягаючи найбільших значень на 10-у добу спостережень. Подібне спрямування має, також, і кількість тромбоцитів у крові, не вірогідно зростаючи вже після першої ін'єкції аутологічної сироватки, (5-а доба лікування).

Слід зазначити, що застосування ін'єкцій аутологічної сироватки крові, сприяє зниженню числа лейкоцитів у 1,2 рази, на 10-у добу лікування, що наближає значення цього показника до фізіологічних меж.

Подібна тенденція відмічалася в лейкоцитарній формулі, що проявлялося невірогідним зниженням кількості сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів на 5-у добу спостережень у 1,1 рази, відповідно а, також, зростанням числа паличко ядерних нейтрофілів, моноцитів і еозинофілів, відносно показника до лікування у 1,2; 1,3 та 1,7 рази.

3.3.1.2. Біохімічні дослідження

Окрім формених елементів, кров містить значну кількість органічних речовин, котрим належить важлива роль в процесах життєдіяльності організму. Органічні речовини плазми крові приймають участь у підтриманні реологічних властивостей та онкотичного тиску крові, стабільності рН, транспорті гормонів, вітамінів, метаболітів і інших інгредієнтів, в захисній функції організму, регуляції біохімічних процесів у клітинах та органах.

Зважаючи на вищезгадане вивчення динаміки вмісту та активності органічних речовин крові є цікавим з науково-практичної точки зору.

Дані, наведені в таблиці 3.6., свідчать, що використання аутологічної сироватки крові за простатиту в псів, сприяє виразній корекції активності амілази в крові, активність якої зменшується порівняно із показником до лікування у 1,2 рази, наближаючись до значень інтактних тварин, вже на 10-у добу лікування.

Між тим, уміст загального білку, сечовини, креатиніну, білірубіну, лише проявляли тенденцію до зростання на 10-у добу лікувального періоду, порівняно із значеннями до початку терапії.

Активність АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази в сироватці крові хворих на простатит псів на 10-у добу лікування мають спрямування до зниження, відносно показників хворих тварин, наближаючись до значень клінічно здорових тварин.

Таблиця 3.6

Зміни біохімічних показників сироватки та плазми крові псів за хронічного простатиту при використанні аутологічної сироватки кордової крові

Показники	Групи тварин		Перебіг лікування	
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	5-а доба, n=9	10-а доба, n=9
Загальний білок, г/л	65,6±0,7	68,8±1,4	63,4±1,3	69,4±1,6
Сечовина, ммоль/л	5,5±0,4	5,3±0,3	5,2±0,4	5,6±0,2
Креатинін, мкмоль/л	89,9±4,3	86,8±3,5	84,5±5,1	89,4 ± 4,6
Білірубін, мкмоль/л	2,8±0,2	2,7±0,2	3,1 ± 0,4	3,3 ± 0,3
АлАТ, Од/л	40,7±3,8	48,8±4,8	51,6±5,3	40,2 ± 4,4
АсАТ, Од/л	39,9±2,9	54,7±6,6	58,4 ± 7,4	46,3 ± 6,1
Лужна фосфатаза, Од/л	40,7±3,7	53,7±10,1	67,8±12,7	44,5±4,2
Амілаза, Од/л	535,1±45,8	794,8±68,3	789,4±102,8	687,5±75,4
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,2	4,9±0,2	4,4±0,3	4,5±0,2
Фібриноген, г/л	3,2±0,1	4,3±0,3	4,6±0,5	4,0±0,2
РФМК, мг%	0	6,2±0,8	12,0±0,7	4,8±0,9

Тенденція до зростання активності АлАТ, АсАТ та лужної фосфатази в сироватці крові псів, очевидно, є наслідками пошкодження мембранної, цитозольної та мітохондріальної структур клітин.

Більш вагомими були зміни в метаболізмі фібриногену, рівень якого в плазмі крові наближався до показника клінічно здорових тварин на 10-у добу лікування. Одночасно зі зниженням концентрації фібриногену, спостерігалось й зменшення рівня його метаболітів – РФМК, майже у 1,3 рази, відносно показника до лікування.

Водночас, навіть на 10-у добу лікування концентрація фібриногену у плазмі крові ще перевищував значення контрольних тварин майже у 1,3 рази, а рівень РФМК у 4,8 рази, відповідно, що свідчило про наявну запальну реакцію у тканинах передміхурової залози.

3.3.1.3. Дослідження цитокінового профілю

Окрім білкових, азотистих сполук, пігментів та ензимів у крові присутні коротко-дистантні регулюючі фактори пептидної природи – цитокіни, що можуть розглядатися в якості маркерів запальної реакції.

Дія цитокінів на клітини здійснюється різними шляхами: аутокринно – на клітину, що синтезує й секретує даний цитокін; паракринно – на клітини розміщені поруч із клітиною-продуцентом; ендокринно-дистанційно – на клітини будь-яких органів та тканин після потрапляння цитокіну в кровообіг [175, 177].

Протизапальні цитокіни посилюють гуморальний та пригнічують клітинний імунітет за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокінів, тоді як останні є медіаторами запалення та деструкції тканин, посилюють клітинний та пригнічують гуморальний імунітет, стимулюють продукцію факторів росту [178].

Дослідження цитокінового профілю у псів із простатитом, при застосуванні аутологічної сироватки крові вказують на різноспрямовані

зрушення в співвідношенні прозапальних і протизапальних цитокінів (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Зміни цитокінового профілю крові псів за хронічного простатиту при використанні аутологічної сироватки кордової крові

Показники	Групи тварин		Перебіг лікування	
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	5-а доба, n=9	10-а доба, n=9
IL-1, pg/ml	1,12±0,11	3,24±1,08	5,13±1,48	2,71±0,59
IL-4, pg/ml	0,95±0,09	0,63±0,51	0,56±0,72	0,72±0,34
TNF α , pg/ml	2,37±1,23	5,16±1,84	6,85±2,03	4,24±1,05

Так, уміст прозапальних цитокінів IL-1 та TNF α вже після першого введення аутосироватки (5-а доба спостережень), зазнають зростання у 1,6 та 1,3 рази, порівняно з показником до лікування, що свідчить про загострення запальної реакції та мобілізацію флогогенного потенціалу. Зростання концентрації прозапальних цитокінів, відбувалося за одночасного зниження рівня опозитного до них IL-4, майже в 1,3 рази, порівняно з показником до лікування.

Однак, вже на 10-у добу лікування рівні IL-1 та TNF α , відносно показника 5-ї доби та до лікування знизився в 1,9 і 1,2 рази та 1,6 і 1,2 рази, відповідно.

В цей же час, відбувалося й зростання вмісту IL-4, відносно показника 3-ї доби та до лікування, що склало 1,2 та 1,3 рази, відповідно.

Таким чином, наведені вище різноспрямовані зрушення у цитокіновому профілі крові свідчать про зниження експресії прозапальних та активації синтезу протизапальних цитокінів на 10-у добу лікування

ін'екціями аутосироватки кордової крові, що в цілому обмежує прояв запальної реакції.

3.3.2. Обґрунтування використання гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів

Біологічні методи лікування за гострих та хронічних запальних процесах, передбачають використання препаратів, виготовлених з різних мікроорганізмів, бактеріофагів або продуктів їх життєдіяльності, а також органів і тканин [179–181], що здатні підвищувати захисні можливості організму, неспецифічну реактивність, активувати обмін речовин.

Одним із перспективних біологічно активних препаратів є компоненти кордової крові.

Властивість кордової крові чинити загальностимулюючий вплив давно привернула увагу клініцистів. Сироватка кордової крові містить понад 60 специфічних плацентарних білків, що відіграють роль ферментів, адаптогенів, рецепторів, факторів росту, імунорегуляторних агентів; цілий ряд пептидів - структурних аналогів нейропептидів головного мозку; гормонів; вітамінів; мікроелементів [182]. У зв'язку з цим сироватка кордової крові є унікальною біологічно активною субстанцією.

3.3.2.1. Морфологічні дослідження крові

Зміни морфологічного складу крові в динаміці лікування псів за хронічного простатиту з використанням гетерогенної сироватки кордової крові характеризуються динамічним зростанням на 10-у добу спостережень, числа еритроцитів та концентрації гемоглобіну на 9,4 % та 9,5 %, порівняно з показником до лікування, відповідно.

Кількість лейкоцитів та ШОЕ зазнали зниження наприкінці досліджень порівняно з показниками до лікування на 45,7 % ($p < 0,001$) та 23,8 % ($p < 0,01$), досягши рівня інтактних тварин, відповідно.

Зміни лейкоцитарної формули при застосуванні гетерогенної сироватки кордової крові, на 10-у добу досліджень, характеризувалися зниженням числа паличко ядерних та сегментоядерних нейтрофілів відносно показника на початку лікування на 46,8 % ($p < 0,001$) та 11,2 % (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Зміни гематологічних показників псів за хронічного простатиту при використанні гетерогенної сироватки кордової крові

Показники	Групи тварин		Перебіг лікування	
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	5-а доба, n=9	10-а доба, n=9
Гемоглобін, г/л	164,1±3,7	160,3±3,8	168,5±3,1	175,6±4,2
Еритроцити, Т/л	7,8±0,19	7,6±0,17	7,96±0,24	8,32±0,65
Лейкоцити, Г/л	9,1±0,4	12,2±0,7	9,4±0,5	9,3±0,4
ШОЕ, мм/год	2,1±0,5	7,0±0,9	6,3±2,2	3,8±1,7
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,5±0,3	4,7±0,4	3,8±0,4	2,5±0,2
Сегментоядерні нейтрофіли, %	64,5±1,2	67,0±1,2	54,8±1,3	59,5±1,2
Еозинофіли, %	6,3±0,7	5,0±1,2	20,0±1,6	7,3±1,9
Моноцити, %	4,5±0,4	5,5±0,4	7,3±0,4	6,3±0,4
Лімфоцити, %	22,2±1,0	17,8±1,1	14,5±0,6	24,5±1,2
Тромбоцити, Г/л	398,7±17,5	396,3±10,6	408,5±14,5	386,0±13,3

Водночас, кількість еозинофілів та моноцитів у крові хворих тварин, після першого введення гетерогенної сироватки кордової крові (5-а доба),

зазнавала істотного зростання в 4 рази ($p < 0,001$), для еозинофілів та 32,7 % ($p < 0,01$) для моноцитів, відповідно, з наближенням показників протягом 10-ї доби до фізіологічних меж.

Число інших мононуклеарних клітин крові – лімфоцитів, мало різноспрямовані зрушення, що залежали від кратності введення гетерогенної сироватки кордової крові: тенденцію до зниження на 18,5 % після одноразового застосування та зростання після другої ін'єкції на 10-у добу лікування на 37,6 % ($p < 0,01$), відносно показників хворих тварин.

3.3.2.2. Біохімічні дослідження

В зв'язку з тим, що дослідження змін біохімічного складу крові на тлі використання ін'єкцій гетерогенної сироватки кордової крові є цікавим з науково-практичної точки зору, оскільки дають можливість патогенетично обґрунтувати доцільність застосування даного методу за хронічного простатиту в псів, нами було проведено визначення низки показників.

Парентеральне використання гетерогенної сироватки кордової крові за простатиту (табл. 3.9), на 5-у добу досліджень призводить до зростання ензиматичної активності крові, тоді як білково-азотистий обмін лише проявляє тенденцію до зростання.

Зокрема, активність печінкових трансаміназ, лужної фосфатази та амілази зростає, порівняно з показниками до лікування на 28,5 % для АлАТ, 23,2 % для АсАТ, 83,2 % ($p < 0,001$) для лужної фосфатази та 20,3 % для амілази, відповідно. Слід зазначити, що наведене вище зростання ферментної активності крові, наприкінці досліджень (10-а доба), динамічно знижувалась та наближалася до значень клінічно здорових тварин.

Різка активація ферментів у крові, після першого введення гетерогенної сироватки кордової крові, очевидно, пов'язана з істотним стимулювальним впливом ферментної системи організму, тоді як з

наступними ін'єкціями відбувається адаптація до гетерогенних протеїнів сироватки та зберігаються виключно коригувальні антифлогогенні ефекти.

Особливу роль у формуванні адаптивних реакцій організму при запальному процесі відіграє глікопротеїн плазми крові – фібриноген, котрий окрім фіксації і локалізації флогогенних агентів, забезпечує модуляцію реакції нейтрофілів та посилення їх антимікробної і цитотоксичної дії [183].

Таблиця 3.9

Зміни біохімічних показників плазми крові псів за хронічного простатиту при використанні гетерогенної сироватки кордової крові

Показники	Групи тварин		Перебіг лікування	
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	5-а доба, n=9	10-а доба, n=9
Загальний білок, г/л	65,6±0,7	68,8±1,4	74,2±3,7	70,3±2,5
Сечовина, ммоль/л	5,5±0,4	5,3±0,3	5,8±0,6	4,2±0,1
Креатинін, мкмоль/л	89,9±4,3	86,8±3,5	91,9±2,3	88,6±4,4
Білірубін, мкмоль/л	2,8±0,2	2,7±0,2	3,3±0,1	2,9±0,3
АлАТ, Од/л	40,7±3,8	48,8±4,8	62,7±5,3	43,5±3,6
АсАТ, Од/л	39,9±2,9	54,7±6,6	67,4±3,2	51,4±3,8
Лужна фосфатаза, Од/л	40,7±3,7	53,7±10,1	98,4±24,5	47,6±8,7
Амілаза, Од/л	535,1±45,8	794,8±68,3	956,4±78,7	615,3±61,4
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,2	4,9±0,2	4,2±0,3	3,9±0,1
Фібриноген, г/л	3,2±0,1	4,3±0,3	4,5±0,4	3,5±0,3
РФМК, мг%	0	6,2±0,8	7,6±0,9	2,5±0,7

В наших дослідженнях, концентрація фібриногену в плазмі крові псів із хронічним простатитом, на тлі застосування гетерогенної сироватки кордової крові зазнавала зниження на 10-у добу спостережень, відносно показника до лікування на 18,6 %, досягаючи значень інтактних тварин.

Поряд зі сприятливими для організму наслідками активації процесів депонування фібрину в запальних тканинах, що попереджує поширення мікрофлори, ауто- та гетеротоксинів, може спостерігатися блокування регіонарної мікроциркуляції за рахунок посиленого утворення мікрозгустків даного протеїну та його метаболітів у кінцевих розгалуженнях капілярів, що в свою чергу стимулює некробіоз і ішемію [184].

Після одноразового введення гетерогенної сироватки кордової крові (5-а доба), відмічалось незначне зростання рівня РФМК в плазмі крові на 22,6 %, відносно показника до лікування, тоді як на 10-у добу їх уміст, навпаки зазнав істотного зниження майже в 2,5 рази, що свідчить про корегуючий вплив серотерапії на процеси комплексації фібрину, інтраваскулярного мікротромбоутворення та гальмування розвитку запальної реакції.

Результати викладено в статті (Бондар С.В. Обґрунтування використання сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів. Вісник Сумськ. нац. аграр. ун-ту. 2018. Вип. 11 (43). С. 153–157.)

3.3.2.3. Дослідження цитокінового профілю

Вивчення маркерів резистентності та реактивності макроорганізму, що визначається станом імунної системи і реалізується через систему цитокінів, в умовах деструктивно-регенеративних процесів та використання біологічно активних препаратів слід вважати актуальним напрямком у ветеринарній медицині.

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.10, використання гетерогенної сироватки кордової крові за простатиту в псів, призводить до зростання вмісту в крові прозапальних та протизапальних цитокінів вже на 5-у добу досліджень.

Зокрема, рівень прозапальних цитокінів – ІЛ-1 та TNF α зростає відносно показника до лікування на 42,7 % ($p < 0,001$) та 9,5 %, відповідно. Зростання вмісту ІЛ-1 та TNF α , було контрольованим з боку протизапальних цитокінів, про що свідчило зростання рівня ІЛ-4, яке склало майже 17,5 %.

На 10-у добу спостережень, відмічалось істотне зниження концентрації прозапальних ІЛ-1 та TNF α , порівняно з показником на початку лікування на 47,8 % ($p < 0,001$) та 40,7 % ($p < 0,001$), відповідно. Водночас, рівень протизапального ІЛ-4 й надалі зазнавав зростання по відношенню до попередньої доби досліджень та показника до лікування на 51,4 % ($p < 0,001$) та 77,8 % ($p < 0,001$), відповідно.

Таблиця 3.10

Зміни цитокінового профілю крові псів за хронічного простатиту при використанні гетерогенної сироватки кордової крові

Показники	Групи тварин		Перебіг лікування	
	Клінічно здорові тварини, n=10	Хворі на простатит, n=18	5-а доба, n=9	10-а доба, n=9
ІЛ-1, pg/ml	1,12 \pm 0,11	3,24 \pm 1,08	4,88 \pm 1,17	1,69 \pm 0,82
ІЛ-4, pg/ml	0,95 \pm 0,09	0,63 \pm 0,51	0,74 \pm 0,36	1,12 \pm 0,74
TNF α , pg/ml	2,37 \pm 1,23	5,16 \pm 1,84	5,65 \pm 1,23	3,06 \pm 1,12

Таким чином, сироватка гетерогенної кордової крові за простатиту в псів сприяє прискоренню корекції запальної реакції через гальмування

експресії прозапальних цитокінів та стимуляції синтезу протизапальних, що реалізується через низку специфічних плацентарних білків, гормонів, ростових факторів, цитокінів, гемопоетичних факторів, опіюйдних пептидів, ферментів і проферментів, вітамінів, мікроелементів та репродуктивних імуномодуляторів, що входять до складу кордової крові.

3.4. Мікрофлора сечостатевого каналу клінічно здорових і хворих на простатит псів та чутливість її до антибіотиків.

Розвиток гострих та хронічних простатитів у псів має в більшості випадків інфекційний характер. Патогенна мікрофлора здебільшого потрапляє до передміхурової залози шляхом рефлюкса інфікованої сечі за уретритів, циститів через уретру в протоки простати або як наслідок надходження порцій еякуляту за орхоепідідімітів [47].

Частіше за все простатити в псів ініціюються змішаною мікрофлорою, серед якої домінують *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, а також, рідше приєднуються *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* [50].

Для дослідження видового складу мікрофлори сечостатевого каналу та уретральних виділень за хронічного простатиту нами було відібрано 20 тварин, котрих поділили на 2 групи. Першу групу склали клінічно здорові тварини, (n=10), а другу – хворі на хронічний простатит, (n=10).

Від псів обох груп відбирали бактеріовмісний матеріал, що висівали на МПА та агар Ендо. В результаті культивування мікрофлори було визначено, що мікробні асоціації уретрального каналу в клінічно здорових псів та уретральних виділень за хронічного простатиту істотно не відрізнялися за видовим складом.

До даних асоціацій входили такі умовно-патогенні мікроорганізми, як кишкова паличка, стафілококи, стрептококи.

Зокрема, типові колонії, характерні для виду *Escherichia coli*. отримували при глибинних висівах на агарі Ендо. Колонії мали вигляд

пласких, червоних, середньої величини дисків з темно-зеленим металевим блиском.

Колонії стафілококів виділяли на кров'яному та жовтково-сольовому агарі. На МПА з додаванням крові колонії стафілококів мали вигляд округлих, плоских дисків білого або жовтуватого кольору, з рівними краями, блискучою поверхнею, з гемолізом навкруги колоній, тоді як колонії стрептококів були дрібні і прозорі з блакитним відтінком.

Чутливість виділеної змішаної мікрофлори із сечостатевого каналу псів досліджували методом дифузії в агарі за допомогою паперових дисків з антибіотиками.

Достовірність методу паперових дисків для клінічного використання заслуговує на увагу, бо розміри зон пригнічення росту навкруги диску відображають ступінь впливу антибіотика на змішану мікробну культуру [185].

Для дослідження використовували 10 препаратів: цефтріаксон, цефазолін, цефалексин, тилозин, гентаміцин, тетрациклін, енрофлоксацин, еритроміцин, амоксицилін та пенбекс (табл. 3.11).

Аналіз отриманих даних дає підставу стверджувати, що змішана уретральна мікрофлора, виділена від псів із простатитами, проявляла незначну чутливість до гентаміцину та тетрацикліну, оскільки діаметр зони затримання росту мікроорганізмів змішаної культури був дуже малий або зовсім відсутній, тому доцільність їх використання є питанням спірним та, очевидно, невиправданим, ураховуючи значну тривалість курсу антибіотикотерапії за хронічного простатиту.

Імовірно, що це пов'язано з наявністю в популяціях мікроорганізмів сечостатевих шляхів антибіотикорезистентних штамів. При регулярному використанні зазначених препаратів у майбутньому можливе поширення стійких мікробних популяцій в собак, що призведе до формування полірезистентності.

Серед антибіотиків, здатних чинити бактерицидну та бактеріостатичну дію, що були виділені із уретральних виділень псів за хронічного простатиту, слід виділити в порядку зменшення активності: енрофлоксацин, тилозин, пенбекс, цефалексин, цефазолін.

Таблиця 3.11

Чутливість змішаної мікрофлори сечостатевого каналу до антибіотиків у клінічно здорових та хворих на простатит псів

Антибіотики	Діаметр зони затримки росту (мм)		
	тварини хворі на простатит, n=10	нормативні значення (мм)	
		помірно чутливі	чутливі
Цефтріаксон	13,41 ± 0,91	12-16	≥ 17
Цефазолін	22,53±0,62	15-18	≥ 19
Цефалексин	28,52±0,40	15-18	≥ 19
Тилозин	31,07±1,12	15-18	≥ 19
Гентаміцин	3,9±1,26	20-23	≥ 24
Тетрациклін	3,15±0,63	17-21	≥ 22
Енрофлоксацин	37,6±2,05	20-23	≥ 24
Еритроміцин	3,8±0,62	17-22	≥ 22
Амоксицилін	15,5±0,75	16-21	≥ 22
Пенбекс	28,22±1,46	11-16	≥ 17

Виділена мікрофлора не реагувала на цефтріаксон, гентаміцин, тетрациклін, еритроміцин, амоксицилін.

Отримані дані свідчать, що застосування наведених антибіотиків собакам слід виконувати тільки після проведення відповідних

мікробіологічних тестів та ідентифікації патогенних мікроорганізмів у складі мікробної асоціації.

Аналіз отриманих результатів дозволяє припустити, що до виникнення запальних процесів у передміхуровій залозі призводить зниження антибактеріальної активності секрету простати, порушення секреторної здатності залозистих клітин та, очевидно, набуття ендогенною мікрофлорою резистентності до антибактеріальних препаратів.

Показниками, якими слід керуватись при виборі антибактеріального препарату для лікування псів із хронічним простатитом є: чутливість ідентифікованої мікрофлори до антибіотику, його здатність проникати через гематопростатичний бар'єр та накопичуватись у тканинах простати, секреті передміхурової залози та спермі, а також, здатність препарату долати екстрацелюлярну оболонку, що формується мікроколоніями бактерій [137].

Ідеальний препарат за хронічного простатиту має бути ліпофільним, мати слабо лужну реакцію, з коефіцієнтом дисоціації, що сприяє максимальній концентрації препарату в передміхуровій залозі. За даними Беляєва В.А. із співав., групою, що найкращим чином відповідають цим вимогам є фторхінолони III та IV поколінь [121].

Таким чином, урахувуючи результати власних досліджень та даних літературних джерел, нами, для проведення антибіотикотерапії, було обрано фторхінолоновий препарат III покоління – енрофлокс, як той, що відповідає необхідним вимогам і може бути використаним тривалий період часу.

Результати досліджень викладено в статті (Бондар С.В. Мікрофлора сечостатевого каналу псів за простатиту та чутливість її до антибіотиків. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування. 2019. №4. С. 19–22.)

3.5. Порівняльна ефективність використання гомо- та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів

3.5.1. Клінічні дослідження

З метою оцінки клінічної ефективності, комплексного застосування гомо та гетерогенної сироватки кордової крові на тлі базисної антибіотикотерапії (енрофлоксацин 5 %, KRKA, Словенія), тварин із хронічним простатитом, було поділено на дві групи – дослідну (n=9) та контрольну (n=9), що отримували базисну антибіотикотерапію енрофлоксацином. В дослідній групі, додатково застосовували внутрішньом'язове введення гетерогенної сироватки кордової крові, а в контрольній - аутологічну сироватку крові за внутрішньом'язових ін'єкцій по 0,3 мл на кг маси тіла з інтервалом у 7 діб.

На початку досліджень, у тварин обох груп спостерігалися загальна слабкість, зниження апетиту, больова реакція при зміні положення або під час руху, виділення з уретрального каналу слизово-гнійного характеру, інколи з домішками крові. У більшості хворих тварин реєстрували дизурію, порушення акту дефекації (тенезми, закрепи), виділення стрічкоподібних фекальних мас. При пальпації ділянки промежини виявлялася больова реакція.

За пальцевого ректального дослідження, при хронічному простатиті виявляли однорідне збільшення розмірів передміхурової залози, однорідність та гладкість її поверхні, рухливість, помірну больову реакцію та пружно-щільну консистенцію.

При цьому в псів, на тлі загального пригнічення, реєстрували субфібрильну лихоманку, незначне зростання пульсу та дихання (табл. 3.12).

Як видно з даних, наведених у таблиці 3.12, на 12-у добу спостережень, у тварин контрольної та дослідної груп відбувається зниження температурної реакції порівняно з показником на початку лікування з

досягненням значень клінічно здорових тварин. Показники пульсу та дихання, також наближались до рівня клінічно здорових псів, зменшившись порівняно зі значеннями до лікування в дослідній групі на 22,3 % та 44,2 %, тоді як у контрольній групі дане зниження склало 16,2 % та 37,4 %, відповідно.

Таблиця 3.12

Показники клінічного статусу псів за хронічного простатиту при різних методах лікування

Показники	Групи тварин		Перебіг лікування		
		клінічно здорові тварини, n=10	хворі на простатит, n=18	5-я доба, n=9	12-а доба, n=9
Температура °С	д	38,3±0,2	39,8±0,3	39,3±0,4	38,2±0,3
	к			39,5±0,2	38,7±0,4
Пульс, уд./хв	д	94,5±2,6	116,4±3,9	103,2±3,7	90,5±2,5
	к			108,8±2,8	97,6±3,8
Дихання, дих. рух./хв	д	22,4±1,2	32,6±1,84	26,7±1,23	18,2±0,6
	к			28,1±0,9	20,4±0,5

Примітка. д – дослідна група, к – контрольна група.

За клінічною симптоматикою, в тварин дослідної групи, покращення загального стану відмічали вже на 5–6-у добу лікувального періоду, тоді як у контрольній групі позитивна динаміка відмічалася починаючи з 8–9 доби.

За початок позитивної динаміки вважали збільшення рухової активності тварин, охочий прийом корму, зменшення виділень або їх припинення з сечостатевого каналу, зниження больової реакції п ділянці промежини та за пальцевого ректального дослідження передміхурової залози, нівелювання дизурії та відсутність тенезмів і неспокою під час акту дефекації.

Таким чином, починаючи з 5–6-ї доби лікування в дослідній та 8–9 доби в контрольній групі, відбувається зниження інтенсивності прояву запальної реакції в тканинах передміхурової залози. Слід відмітити, що клінічне одужання псів із хронічним простатитом в дослідній групі відмічали на 14–17-у добу лікування, ($15,7 \pm 2,4$), а в контрольній на 20–25-у добу ($23,2 \pm 3,8$).

Відповідно, застосування антибіотикотерапії енрофлоксацином, разом із внутрішньом'язовим введенням гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів дозволяє скоротити терміни лікування на 6–8 діб, порівняно з контролем (енрофлоксацин та аутологічна сироватка кордової крові).

3.5.2. Ультразвукове та рентгенологічне дослідження

З метою об'єктивності моніторингу за ефективністю лікування псів із хронічним простатитом, визначення клінічної динаміки доповнювалося проведенням ультразвукового та рентгенологічного дослідження простати.

За проведення сонографічних досліджень при хронічному простатиті на початку лікування виявляли збільшення розмірів залози при збереженні її контурів і конфігурації, її однорідну гіперехогенність через ущільнення паренхіми або неоднорідність ехогенності (гетероехогенність).

Малюнок паренхіми та міждольова борозна були згладженими. В деяких випадках спостерігалось утворення кавернозних порожнин у паренхімі анехогенного (рідинного) характеру з нерівними контурами, різного розміру. За тривалого перебігу хронічного простатиту у 2-х тварин виявляли кальцифікати з утворенням акустичної тіні.

З початком позитивної клінічної динаміки (5–6-а доба) лікувального періоду в дослідній групі та 8–9-а доба в контрольній, відмічали, також, зміни за проведення сонографічних досліджень в хворих на простатит псів.

Зміни сонографічної картини полягали в незначному збільшенні розміру передміхурової залози, гетероехогенності її паренхіми.

Наприкінці лікувального періоду – $15,7 \pm 2,4$ доба в дослідній та $23,2 \pm 3,8$ доба в контрольній групах тварин, спостерігали гетероехогенність передміхурової залози, її однорідність, істотне зменшення розмірів, чіткість поділу на долі та візуалізацію її міждольової борозни у 89 % (8 тварин) дослідної групи та 67 % (6 тварин) контрольної групи, що засвідчувало гальмування запальної реакції, її зворотній розвиток та настання ремісії простатиту (рис. 3.15, 3.16).

Слід зазначити, що у решти тварин – 11 % дослідної та 23 % контрольної груп, при повторному сонографічному дослідженні передміхурової залози на 45–60 добу після припинення лікування та настання стійкої ремісії, розміри простати залишались збільшеними, зберігалися ділянки гіперехогенності, що, очевидно, пов'язане зі стійкими вогнищевими фібро-склеротичними формуваннями в залозі на тлі хронічного запалення.

Ультрасонографічні дослідження за моніторингу ефективності різних методів лікування псів із хронічними простатитами, вибірково доповнювали рентгенологічними методиками з метою додаткової оцінки розміру, топографічного положення самої залози та поруч розміщених органів.

На рентгенограмах за хронічного простатиту виявляється збільшення розмірів передміхурової залози, зростання її рентгеноконтрастності, зміщення прямої кишки в дорсальному напрямі, звуження її просвіту за рахунок компресійного впливу збільшеної простати та дислокацію сечового міхура краніальніше з різним ступенем зменшенням об'єму останнього (рис. 3.17, 3.18).

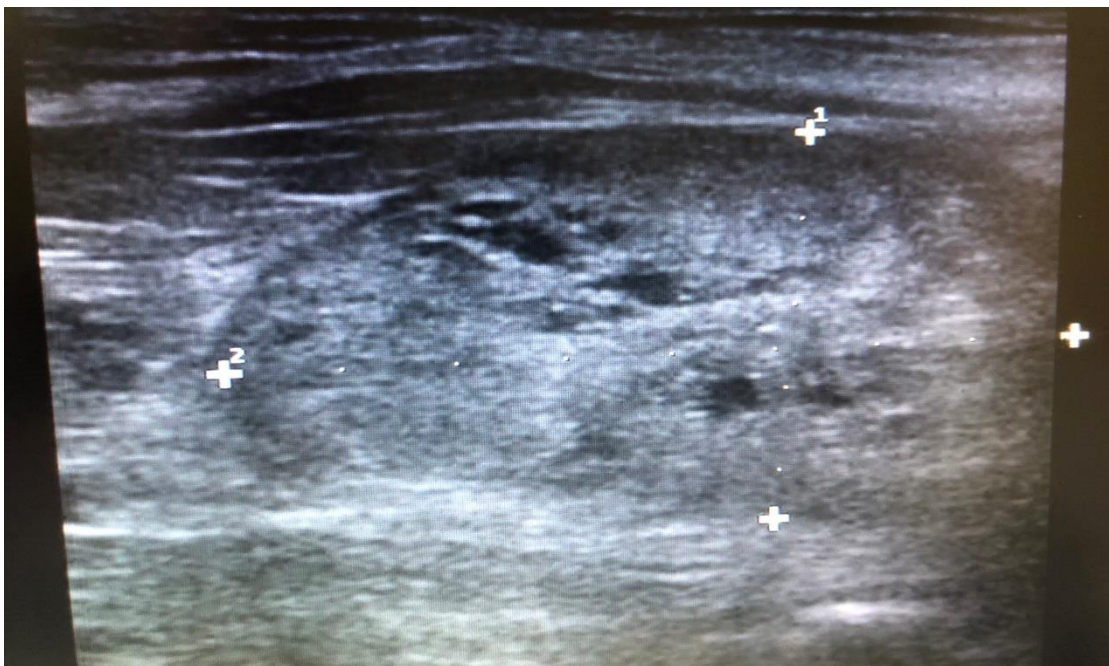


Рис. 3.15. Збільшення розмірів передміхурової залози, виражена гетероехогенність паренхіми, асиметричність, бугристість капсули, ділянки фіброзу за хронічного простатиту на початку лікування



Рис. 3.16. Зменшення розмірів передміхурової залози, зниження гетероехогенності, помірна асиметричність (15-а доба лікування, дослідна група)

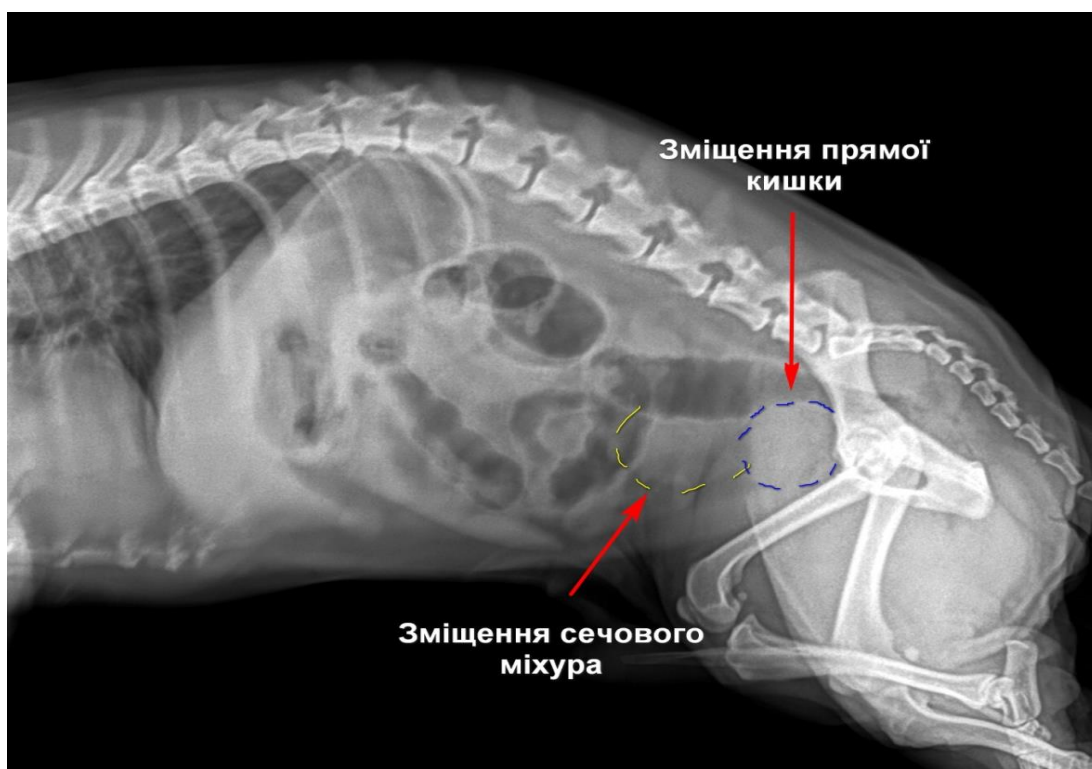


Рис. 3.17. Зменшення розмірів передміхурової залози, зміщення прямої кишки в дорсальному а сечового міхура в краніальному напрямі за хронічного простатиту на початку лікування

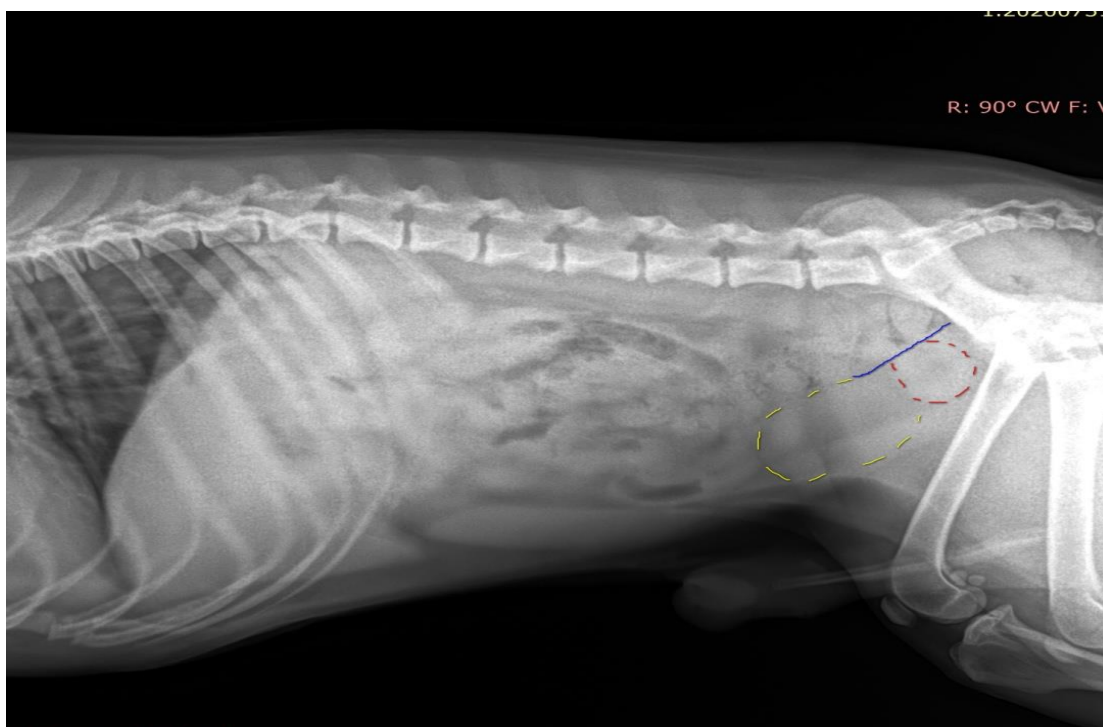


Рис. 3.18. Зменшення розмірів та анатомічна локація простати, (15-а доба лікування, дослідна група)

Позитивна рентгенологічна картина, що характеризувалася зменшенням розмірів передміхурової залози, компресійного впливу на пряму кишку та сечовий міхур, а також, набуття простатою анатомічного положення по відношенню до оточуючих структур співпадало в часі з початком позитивної клінічної динаміки (5–6-а доба лікувального періоду в дослідній групі) та 8–9-а доба в контрольній.

Тобто, інволюція розвитку запальної реакції в передміхуровій залозі за її хронічного запалення, що підтверджується клінічними та ультрасонографічними даними, відбувається синхронно до змін у рентгенологічній симптоматиці.

Результати викладено в статті (Бондар С.В. Обґрунтування використання сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів. Вісник Сумськ. нац. аграр. ун-ту. 2018. Вип. 11 (43). С. 153–157.)

РОЗДІЛ 4

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Передміхурова залоза, як важливий орган внутрішньої статевої системи самця, часом зазнає негативного впливу, що призводить до виникнення різноманітних її захворювань. Серед патологій репродуктивної системи, важливе місце посідають захворювання передміхурової залози, на долю яких припадає близько 30 % серед усіх хвороб сечостатевої системи.

Найбільш поширеною патологією передміхурової залози в псів є доброякісна гіперплазія передміхурової залози, різноманітні запальні процеси – простатити, кісти та аденокарциноми [17, 19, 20, 21]. Здебільшого хвороби передміхурової залози виявляють в нерозв'язаних (інтактних) та некастрованих псів із середнім віком 8–9 років [32].

За даними інших авторів, до 80 % інтактних псів віком 5 років мають макро- та мікроскопічні зміни в передміхуровій залозі, а у віці старше 9-и років, цей показник сягає 90 % [117, 132].

Другою, за частотою виявлення патологією простати в псів є запальні процеси – простатити, які можуть реєструватися незалежно від віку, хоча з віком ймовірність розвитку простатиту істотно зростає, особливо у інтактних тварин, що свідчить про залежність патології від андрогенної стимуляції [44].

Простатити в псів поділяються на гострі та хронічні, що мають свої особливості розвитку, перебігу та етіології. Простатити в псів є широко поширеною патологією, що в структурі різних захворювань передміхурової залози становлять до 37,5 % [7, 9].

Здебільшого, запальні процеси в передміхуровій залозі виявляються у некастрованих та інтактних псів у віці 5–9 років [121].

Проведені нами дослідження частоти розвитку патології простати у псів за чотирирічний період, свідчать, що захворюваність становить

10,3 %, серед яких найбільш поширеними є доброякісна гіпертрофія простати, простатити та пухлини.

Серед загальної кількості тварин із простатитом, на долю хронічного запалення припадає 2,6 %, а на гостру та гнійну форму – 0,7 % та 0,4 %, відповідно до загального числа обстежених.

Можемо стверджувати, що патологія передміхурової залози найчастіше виявляється у тварин віком 7–8 років та дещо менше в 5–6 і 9–12 років, складаючи 54,1 %, 18,9 % та 13,5 %, від загального числа тварин з простатитом, відповідно, що в цілому співпадає з даними інших авторів, щодо вікового аспекту хвороб простати.

Слід відмітити, що перебіг запальних процесів передміхурової залози, залежав від віку тварин. Зокрема, в старших вікових групах (7–8 та 9–12 років), найпоширенішою формою простатиту була хронічна, тоді як у молодих тварин, більш поширеними були гострі та абсцедуючі форми.

На нашу думку, це пов'язане з віковим зниженням секреторної функції простати, що відповідає гіпертрофічній експоненті розвитку та є андрогено-залежним, закінчуючись, за даними різних авторів, у віці 12–15 років, а також, періоду вікової інволюції залози, що супроводжується зниженням рівня андрогенних гормонів [2, 10].

В наших дослідженнях, патологія передміхурової залози (доброякісна гіперплазія та простатити) найчастіше реєструвалися у некастрованих та інтактних псів (не мали жодної в'язки), що були старшими 7–8 років.

Подібні дані, наводяться й більшістю інших дослідників, що вказують на вікову залежність частоти прояву хвороб передміхурової залози [44, 51, 77, 117, 132]

Таким чином, найбільш поширеними нозологічними формами патології передміхурової залози в псів були доброякісні гіперплазії та простатит, який найчастіше діагностується у тварин віком старше 7–8

років та здебільшого перебігав у хронічній формі, тоді як гіперплазія простати реєструвався близько у 90 % тварин старших 8–9 років.

За ствердженням більшості дослідників, хронічний простатит, здебільшого, виникає вторинно по відношенню до гострого процесу або доброякісної гіперплазії передміхурової залози, що підтверджує істотне поширення запалення простати у старших тварин [18, 26, 49].

Інфекційні агенти можуть потрапляти до передміхурової залози гематогенним та лімфогенним шляхами або через систему вивідних протоків залози з уретрального каналу, а також ретроградно через рефлюкси з сечового міхура [50].

За нашими даними, основними причинами та сприяючими факторами виникнення простатитів у псів слід вважати вторинне поширення запального процесу на передміхурову залозу при циститах, уретритах, пієлонефритах, баланопоститах, травмах статевого члена, а також ожиріння тварин, зменшення рухової активності.

Незважаючи на причину, що викликала захворювання псів на простатит, його перебіг супроводжується змінами всього організму, які охоплюють окремі органи і їх системи.

В наших дослідженнях, у тварин із гострою формою простатиту відмічалось зростання температури тіла, частоти пульсу та дихання, тоді як за хронічного простатиту показники температури тіла, пульсу та дихання знаходились на верхніх фізіологічних межах.

Серед клінічної симптоматики за гострого простатиту відмічали млявість, малорухливість, обережність переміщення, намагання якомога менше рухатись, неохочий прийом корму. У більшості хворих тварин спостерігалися тенезми та дизурія, з уретральним виділенням у 30,4 % тварин каламутного в'язкого секрету, часто з кров'янистими домішками. При пальпації ділянки промежини виявлялася больова реакція.

Водночас, за хронічного перебігу простатиту клінічні симптоми були менш вираженими, але зберігалися ознаки дизурії (неповне

випорожнення сечового міхура, затримка сечовиділення), порушення акту дефекації (тенезми, закрепи), виділення стрічкоподібних фекальних мас.

Інші автори вказують на можливість появи за простатиту гематурії, дизурії, полакурії, а також, крововиливів в уретрі, гнійних або прозорих виділень з сечовивідного каналу [95, 96].

В зв'язку з цим нами було проведено комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, спрямованих на визначення інформативних діагностичних критеріїв та алгоритмів диференційної діагностики за простатитів.

За даними більшості авторів, високоінформативним методом діагностики патології простати та простатитів зокрема, є ректальна пальпація у вентральній частині тазового каналу, що дозволяє виявити симетричність, болючість, рухливість, консистенцію та стан поверхні [1, 11, 18–22].

Нами, також, для визначення розмірів, контурів, симетричності, консистенції, рухливості та чутливості передміхурової залози, проводилася її пальпація через стінку прямої кишки, одночасно фіксуючи вільною рукою саму залозу через черевну стінку. За пальцевого ректального дослідження, при хронічному простатиті виявляли збільшення розмірів передміхурової залози, однорідність та гладкість її поверхні, рухливість, помірну больову реакцію та пружно-щільну консистенцію.

Проведені нами дослідження показали, що в кожному випадку захворювання за підозри запального процесу в передміхуровій залозі, необхідно проводити комплексний аналіз і оцінку виявленого симптомокомплексу з урахуванням віку, часу захворювання, наявності супутньої гіпертрофії простати, стану сечостатевих органів.

Не зважаючи на інформативність клінічних методів дослідження псів із підозрою на простатит, найбільш безпечним і надійним діагностичним методом є застосування ультразвукової діагностики, що виконувати ректально і трансабдомінально. Дослідження простати

проводять у поздовжньому та поперечному розрізах. Ультразвукова картина неураженої передміхурової залози має наступний вигляд: форма в поздовжньому розрізі сферична або грушоподібна, у поперечному – симетричний утворення круглої або грушоподібної форми, можлива візуалізація лівої та правої часток; контури рівні, капсула диференціюється товщиною 1–2 мм.; паренхіма помірно ехогенна, однорідна, у більшості випадків являється множиною невеликих точкових або лінійних структур [99–104].

У псів середніх та великих порід розміри простати складають від 2,5 до 4,0 см, паренхіма гіпоехогенна, візуалізується її часточкова будова та міждольова борозна [101–106].

В наших дослідженнях, головними сонографічними ознаками за гострого простатиту були: збільшення розмірів залози, збільшення її ехогенності через ущільнення паренхіми або, навпаки, зниження ехогенності з появою гіперехогенних вогнищ, бугристість, тоді як за хронічного перебігу – збільшення розмірів залози, її гіперехогенність.

Іншим, допоміжним методом діагностики хронічного простатиту є рентгенографія, що дозволяє оцінити локалізацію, розмір і форму передміхурової залози.

За даними різних авторів, на рентгенограмах неуражена простата проглядається або в тазовому каналі, або в каудальній частині черевної порожнини, дещо краніальніше лонного горбика. Збільшена передміхурова залоза може зміщувати сечовий міхур в краніальному напрямку, а пряму кишку - в дорсальному [107–109]. Типовим для інтактної передміхурової залози є гомогенна рентгенологічна картина [108].

Простата вважається збільшеною якщо її діаметр на рентгенограмах у латеральній проекції складає більше 70 % відстані між сакральним виступом та лонним горбиком [106, 109].

Нами було встановлено, що на рентгенограмах як за гострого та хронічного простатиту, виявляється збільшення залози, зростання її

рентгеноконтрастності, зміщення прямої кишки в дорсальному напрямі, а сечового міхура краніально.

Рентгенографічний метод за гострого простатиту дозволяв чітко диференціювати передміхурову залозу від інших органів та визначати співвідношення діаметру простати до лонно-сакрального розміру, яке в наших спостереженнях коливалося в межах 1,0–1,35, за референтного рентгеноморфометричного значення 0,7.

Таким чином, вважаємо, що діагностика хронічного простатиту ґрунтується на аналізі клінічної картини захворювання, даних ректальної пальпації передміхурової залози та використанні ультрасонографічних і рентгенологічних методів досліджень, з метою об'єктивної оцінки стану передміхурової залози.

Нами було встановлено, що за хронічного простатиту в псів спостерігалися зміни якісних показників сперми в усіх фазах еякуляту, що, очевидно, пов'язано з дисфункцією передміхурової залози та домішуванням до сім'яної рідини продуктів запальної реакції – зменшення об'єму еякуляту, зміна кольору від рожевого до білувато-жовтого, набуття в'язкої консистенції.

Істотними, за хронічного простатиту в псів, були й зміни мікроскопічних показників еякуляту. Зокрема, в еякуляті першої фази виявлялися еритроцити, лейкоцити, представлені нейтрофілами та макрофагами, що засвідчувало наявність запальної реакції в простаті та домішування прозапальних клітин до сім'яної рідини.

Поряд із прозапальним цитозом, в спермі псів хворих на простатит виявлялися десквамовані епітеліальні клітини, грудочкоподібні коагуляційні включення та зменшення в полі зору лецитинових зерен, а також, змішана мікрофлора.

Окрім цитозу та домішку до сім'яної рідини запальних продуктів за хронічного простатиту в псів, спостерігалися й супутні зміни в концентрації та якості сперміїв.

Олігоспермія, виявлялася у 69,2 % тварин, аспермія – 7,7 %, нормоспермія 23,1 % тварин із хронічним простатитом, з числом активних сперміїв від 55–76 % у 76,9 % хворих на простатит тварин, а в решти псів рухливі спермії становили 85–96 %, тоді як кількість морфологічно незмінених сперміїв, знаходилась в межах референтних величин і становила 86–92 %.

Можемо стверджувати, що хронічний простатит у псів, супроводжується якісними та кількісними змінами еякуляту: зменшенням об'єму, зміною кольору, наявністю додаткових включень, цитозом та зменшенням числа сперміїв.

Отже, дослідження еякуляту у псів за хронічного простатиту є інформативним методом дослідження для визначення діагностичних критеріїв функціонального стану передміхурової залози.

Разом із клінічними, проводили морфологічні дослідження крові.

Зміни з боку периферичної крові та кровотворних органів зустрічаються досить часто за різноманітних патологічних станів, що супроводжуються розвитком запальної реакції. Гематологічні зрушення, а саме лейкоцитарна реакція при запаленні передміхурової залози у псів, відображає динаміку патологічного процесу та реактивний стан організму, враховуючи, що однією з особливостей реактивності даного виду тварин є нейтрофільний профіль білої крові.

За хронічного простати в псів, найбільш інформативними діагностичними критеріями були зростання ШОЕ, що наступало внаслідок зменшення альбуміно – глобулінового співвідношення і підвищення вмісту фракції глобулінів та лейкоцитоз із зрушенням ядра вліво, тоді як концентрація гемоглобіну, числа еритроцитів та тромбоцитів, вірогідно не відрізнялися від показника клінічно здорових тварин.

Зростання числа лейкоцитів за хронічного простатиту в псів, відбувалося за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, за одночасного зниження лімфоцитів, порівняно із інтактними тваринами. Водночас,

кількість сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів у крові псів із простатитом лише проявляли тенденцію до зниження. Отже, за хронічного простатиту в псів, виявляється розвиток нейтрофільного лейкоцитозу, лімфоцитопенії та прискорення ШОЕ, що може бути використано як доповнення при проведенні комплексної діагностики запалення передміхурової залози.

Основою органічних речовин плазми крові є протеїни, азотисті сполуки, чисельні ензими, котрі виконують в організмі ряд життєво важливих функцій. Концентрація органічних речовин у плазмі крові зазнає істотних зрушень як в бік зростання, так і зниження за різних патологічних станів організму, в зв'язку з чим вивчення їх вмісту при запальних процесах передміхурової залози є важливим в діагностично-прогностичному відношенні.

Дослідження біохімічного складу крові псів із хронічним простатитом узгоджуються зі змінами морфологічних показників і свідчать про розвиток запального процесу.

Серед низки біохімічних показників, що визначалися нами в сироватці крові псів із хронічним простатитом, вірогідне зростання було виявлено лише щодо активності амілази, тоді як АсАТ, АлАТ, ЛФ, уміст загального білку та глюкози, лише проявляли тенденцію до зростання.

Амілаза – гідролітичний фермент, що розщеплює крохмаль або глікоген до декстринів і мальтози. Найбільший вміст амілази концентрується в підшлунковій та слинних залозах [186]. Зростання активності даного ензиму в сироватці крові хворих псів свідчить про загострення простатиту та, очевидно, ураження підшлункової залози, викликане токсичним пресингом продуктами розпаду тканин та життєдіяльності патогенних мікроорганізмів [186, 187].

За хронічного перебігу простатиту в псів, більш істотними були зрушення в гемостазіологічних показниках – зростанні концентрації

фібриногену та накопиченні розчинних фібрин-мономерних комплексів в плазмі крові.

Особливу роль у формуванні адаптивних реакцій організму при рановому процесі відіграє глікопротеїн плазми крові – фібриноген.

На початку запального процесу, внаслідок порушень в капілярній стінці фібриноген частково переходить в міжклітинний простір, формуючи фібринозні депозити, які сприяють затримці і локалізації інфекта та уповільненню всмоктування токсичних субстанцій в кровоносне русло [183]. Реактивна гіперфібриногенемія розвивається внаслідок виділення цитокінів (інтерлейкін-1 і 6 та фактору некрозу пухлин) із макрофагів і моноцитів в місцях запалення, а, надалі, і системного виділення цитокінів, які стимулюють гострофазну реакцію печінки [184].

Роль фібриногену при запаленні полягає, окрім фіксації і локалізації флогогенних агентів, у модуляції реакції нейтрофілів та посиленні їх антимікробної і цитотоксичної дії [190].

На зростання концентрації фібриногену при гнійно-запальних процесах у тварин вказують більшість авторів [191–194].

Фібриноген при гострогнійному запаленні здатен не тільки створювати матрицю для формування демаркаційної зони, а й блокувати регіонарну мікроциркуляцію за рахунок посиленого утворення мікрозгустків даного протеїну в кінцевих розгалудженнях капілярів, що в свою чергу стимулює некробіоз та ішемію [192, 194].

Розвиток гіперфібриногенемії у разі хронічного простатиту в псів супроводжувався й накопиченням у плазмі крові продуктів тромбінового протеолізу фібриногену – РФМК, що засвідчує внутрішньосудинну гемокоагуляцію та порушення метаболізму фібриногену.

Поряд зі сприятливими для організму наслідками активації процесів депонування фібрину в тканинах, що попереджує поширення мікрофлори, ауто- та гетеротоксинів, відмічається суттєвий дисбаланс в системі

гемостазу у бік гіперкоагуляції з формуванням передумов до розвитку інтраваскулярного мікрозсідання крові [194].

В зв'язку з цим, нами виявлено значне накопичення в плазмі крові псів із простатитом метаболітів фібриногену – РФМК, котрі утворюються внаслідок протеолітичного розщеплення молекули фібриногену тромбіном з утворенням фібрин-мономерів і тому є непрямим свідченням гіпертромбінемії [194, 195].

Гіперкоагуляція є проміжною ланкою патогенезу багатьох захворювань, зокрема інфекційно-запальних процесів. Зокрема, перебіг гнійних ран у свиней та собак супроводжується значним зростанням концентрації РФМК та ПДФ в плазмі крові хворих тварин [191, 196], що прискорює трансформацію фібриногену у фібрин під дією тромбіну, підвищує толерантність плазми крові до гепарин-антитромбінових комплексів, спонукає до тромботичних явищ не тільки в межах мікроциркуляторного ложа вогнища запалення, а й за його межами.

Джерелом РФМК при запаленні, окрім комплексації фібрин-мономерів з ПДФ, є утворення комплексів заблокованого фібрину разом з фібронектином, котрий будучи гострофазним протеїном, посилено синтезується рановими макрофагами та фібробластами. Плазменний фібронектин відіграє важливу роль в адгезії макрофагів до елементів, що підлягають фагоцитозу та в здійсненні специфічного зв'язування з молекулами фібрину, фібриногену, колагену-III, C₁ і C₃ компонентів комплементу [197–199].

Таким чином, за хронічного простатиту відбувається зростання активності амілази, гіперфібриногенемія та розлади метаболізму фібриногену з порушенням процесів його полімеризації та накопиченням у плазмі крові маркеру внутрішньосудинного згортання крові – РФМК.

Розвиток запальної реакції як патогенетичної основи простатиту зумовлюється кінетикою міжклітинних взаємодій, що ініціюються та опосередковується через синтез різних груп медіаторів, особливо

пептидної природи, серед яких ключове місце займають короткодистантні білково-пептидні фактори – цитокіни [174–177].

Класифікація цитокінів проводиться за їх хімічними та біологічними властивостями, а також типами рецепторів, за допомогою яких вони виконують свої біологічні функції. В залежності від того, які клітини імунної системи переважно синтезують той чи інший цитокін, розрізняють лімфокіни, монокіни та інтерлейкіни. Вони, в свою чергу, можуть бути розподілені на прозапальні і протизапальні, ростові та диференціюючі фактори, регуляторні цитокіни. Дія цитокінів на клітини здійснюється різними шляхами: аутокринно – на клітину, що синтезує й секретує даний цитокін; паракринно – на клітини розміщені поруч із клітиною-продуцентом; ендокринно-дистанційно – на клітини будь-яких органів та тканин після потрапляння цитокіну в кровообіг [200–206]. Протизапальні цитокіни посилюють гуморальний та пригнічують клітинний імунітет за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокінів, тоді як останні є медіаторами запалення та деструкції тканин, посилюють клітинний та пригнічують гуморальний імунітет, стимулюють продукцію факторів росту [204].

Серед прозапальних і протизапальних цитокінів одними з ключових індукторів запальної реакції та регенерації є інтерлейкін–1 (IL-1) та інтерлейкін–4 (IL-4). Інтерлейкін–1 є прозапальним цитокіном та медіатором гострого і хронічного запалення. Головними продуцентами IL-1 є фагоцитуючі мононуклеари – макрофаги та моноцити [200, 208].

Окрім цього, здатністю до секреції IL-1 володіють Т і В-лімфоцити, кератиноцити, фібробласти та нейтрофіли. IL-1 ініціює та регулює запальну реакцію через активацію нейтрофілів, Т і В-лімфоцитів, стимуляцію синтезу протеїнів гострої фази гепатоцитами, інших цитокінів клітинами запального осередку, молекул адгезії, прокоагулянтів, простагландинів, підвищення хемотаксису, фагоцитозу, ексудації та цитотоксичну активність. Відомо, що IL-1, також здатен викликати

затримку спонтанного апоптозу активованих нейтрофілів чим поглиблюється перебіг запально-деструктивних процесів, а також синтез сироваткового амілоїдного протеїну [200, 207–209].

Іншим, одним із основних медіаторів запалення та найбільш поліфункціональних прозапальних цитокінів є фактор некрозу пухлин (TNF α), що продукується макрофагами, моноцитами, кератиноцитами, Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, НК-клітинами, нейтрофілами та клітинами ендотелію. TNF α володіє множинними ефектами на різні типи клітин за рахунок модуляції експресії генів ростових факторів, цитокінів, факторів транскрипції, рецепторів клітинної поверхні та гострофазних протеїнів, стимулює катаболізм, активує синтез лізосомальних протеїназ та дегрануляцію нейтрофілів, пригнічує колагенсинтетичну активність фібробластів, справляє прокоагуляційний, цитотоксичний ефекти [210–214].

Останнім часом, з'являються повідомлення про ще одну важливу функцію TNF α – здатність індукувати процес апоптозу імунокомпетентних клітин, клітин сполучної тканини, а також циркулюючих та ексудативних нейтрофілів через активацію клітинних каспаз, які виконують руйнацію внутрішньоклітинних компонентів [211–216] та ініціювати у зв'язку із цим розвиток імунозалежного запалення і аутоімунних захворювань через продукцію аутоантитіл до структурних компонентів клітин, що зазнали апоптозу.

Інтерлейкін-4 є протизапальним цитокіном, продукується активованими Т-клітинами (Th2) та є фактором диференціювання для Т і В-лімфоцитів. Окрім цього, обмежена здатність до синтезу ІЛ-4 виявлена в тучних клітинах, базофілах та стромальних клітинах кісткового мозку [213].

Як функціональний антагоніст прозапальних цитокінів, ІЛ-4 гальмує секрецію макрофагами та моноцитами ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактору некрозу пухлин, утворення активних метаболітів кисню й азоту,

простагландинів, одночасно підвищуючи продукцію ними гранулоцитарного та моноцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактору, тим самим здійснюючи протизапальну дію.

Водночас, IL-4 підвищує цитотоксичну активність макрофагів, посилює їх міграцію у вогнище запалення, поглиблює токсичність фактору некрозу пухлин, що призводить до фіброзних змін у тканині [205].

Дисрегуляція секреції IL-4 є ключовим фактором у розвитку алергічних реакцій, що пов'язане із здатністю останнього змінювати синтез імуноглобулінів класу G на E та стимуляції росту тканинних базофілів і синтезу ними прозапальних алергогенних інтерлейкінів – 5 і 6 [201, 206].

В наших дослідженнях, концентрація прозапальних цитокінів – IL-1 та TNF α у сироватці крові тварин за простатиту, істотно зростала, тоді як уміст IL-4, як протизапального цитокіну, навпаки, знижувався.

Порушення продукції IL-1 клітинами моноцитарного походження в бік його збільшеного синтезу супроводжується надлишковими симптомами запалення та є центральною ланкою розвитку глибоких деструктивних процесів у запальному осередку [175].

Отже, гіперпродукція IL-1 та TNF α , їх деструктивні ефекти в передміхуровій залозі, пов'язані з їх медіаторними властивостями, як прозапальних цитокінів, поглиблюються істотним зниженням концентрації опозитного до нього IL-4, що засвідчує низькі можливості інгібування продукції прозапальних цитокінів у запальному осередку.

З метою обґрунтування та оптимізації застосування сироваток кордової крові з різним походженням, дослідження проводилися в два етапи.

Першим етапом досліджень було з'ясування стимулювального патогенетичного ефекту при застосуванні аутологічної сироватки крові за внутрішньом'язового введення.

На другому етапі досліджень, нами було використано гетерогенну сироватку кордової крові, що відбиралася від телят та судин фетоплацентарного комплексу під час отелення корів.

За використання аутологічної сироватки кордової крові в дозі 0,3 мл на 1 кг маси тіла, з інтервалом у 7 діб, сприяє зниженню ШОЕ вже на 10-у добу лікування, тоді як концентрація гемоглобіну та кількість еритроцитів у крові, динамічно проявляють тенденцію до зростання, досягаючи найбільших значень в даний період спостережень.

Слід зазначити, що застосування ін'єкцій аутологічної сироватки крові, сприяє зниженню числа лейкоцитів на 10-у добу лікування, що наближає значення цього показника до фізіологічних меж, а у лейкоцитарній формулі супроводжується зниженням кількості сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів на 5-ю добу спостережень та зростанням числа паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів і еозинофілів.

Наведені зрушення гематологічних показників, очевидно, є свідченням стимулювального впливу сироватки кордової крові на неспецифічну реактивність організму, через складний механізм дії комплексу біологічно активних речовин.

Однією з характерних відмінностей кордової крові від крові дорослої людини є вміст плацентарних білків-гормонів і факторів росту.

Відомо, що до моменту народження, рівні в кордовій крові ретинолу, тіаміну, піридоксину, токоферолу, нікотинової кислоти відповідають їх значенню в крові дорослих, а вміст аскорбінової кислоти і рибофлавіну знаходиться на більш високому рівні, ніж при вагітності [217].

Для кордової крові характерний більш високий вміст ряду мікроелементів, що беруть участь у різних процесах клітинного метаболізму: калію, кальцію, магнію, фосфору, заліза. Вміст нікелю, хлору, цинку в кордовій та материнській крові майже однаковий [217, 218].

Використання аутологічної сироватки крові за простатиту в псів, сприяє виразній корекції активності амілази в крові, активність якої зменшується порівняно із показником до лікування вже на 10-у добу, наближаючись до значень інтактних тварин, що може бути пояснено зниженням токсичного пресингу на підшлункову залозу.

Оскільки, відомо, що серед групи плацентарних білків, які потрапляють у кордову кров, важливе значення мають мембранозв'язані ферменти, такі як лужна фосфатаза, гуанілатциклаза, ароматаза, трансферин, аденілатциклаза, цамф-фосфодіестераза, фібронектин, а також гіалуронідази і глутатіон-трансферази, що відіграють важливу роль у процесах детоксикації шкідливих речовин, у тому числі зв'язуванні лікарських препаратів і білірубіну [217–220].

Водночас, активність інших ензимів – АлАТ, АсАТ та ЛФ в сироватці крові хворих на простатит псів на 10-у добу лікування мають спрямування до зниження, відносно показників хворих тварин, наближаючись до значень клінічно здорових тварин.

Подібна тенденція спостерігалася й відносно вмісту загального білку, сечовини, креатиніну та білірубіну, які мали спрямування до зростання на 10-у добу лікувального періоду, порівняно із значеннями до початку терапії.

Більш вагомими були зміни в метаболізмі фібриногену, рівень якого в плазмі крові наближався до показника клінічно здорових тварин на 10-у добу лікування. Одночасно зі зниженням концентрації фібриногену, спостерігалася й зменшення рівня його метаболітів – РФМК, майже у 1,3 рази, відносно показника до лікування.

Однак, не зважаючи на позитивну динаміку гемостазіологічних показників, навіть на 10-у добу лікування концентрація фібриногену та РФМК в плазмі крові ще перевищувала значення контрольних тварин, що свідчило про наявну запальну реакцію в тканинах передміхурової залози.

Таким чином, можемо стверджувати, що використання аутологічної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів, дозволяє прискорювати корекцію ензиматичної активності та помірно корегує метаболізм фібриногену.

Застосування аутологічної сироватки крові в псів із простатитом призводить до різноспрямованих зрушень в співвідношенні прозапальних і протизапальних цитокінів.

Зокрема, уміст прозапальних цитокінів IL-1 та TNF α вже після першого введення аутосироватки (5-а доба спостережень), зазнають зростання за одночасного зниження рівня опозитного до них IL-4 порівняно з показником до лікування, що свідчить про загострення запальної реакції та мобілізацію флогогенного потенціалу.

Однак, вже на 10-у добу лікування рівні IL-1 та TNF α , знижуються, відносно показника до лікування, а вміст IL-4, навпаки, зростає, що вказує на зниження прояву запальної реакції та обмеження деструктивних змін у тканинах передміхурової залози, що підтверджується високим умістом в кордовій крові ряду цитокінів, найголовнішими властивостями яких, як відомо, є дубльованість будь-якої активності багатьма з них, а також плейотропізм [219–222].

Цитокіни в сукупності з іншими гормонами реалізують свою дію, зв'язуючись зі специфічними поверхневими рецепторами мембран клітин-мішеней [220, 223].

Кордова кров, також, у значній мірі, у порівнянні з донорською, збагачена й різними нейропептидами. У кордовій крові їх вміст у 3–5 разів вищий, ніж у крові дорослих [218, 219]. Також у кордовій крові виявлені ендорфіни і енкефаліни [223].

За даними Гулевського А.К. із співавт., [223], фракції гетерогенної кордової крові вміщують високу концентрацію біологічно активних речовин, що володіють вираженими протизапальними та регенеративними ефектами, тому нами було проведено дослідження лікувального впливу

сироватки кордової крові великої рогатої худоби у псів із хронічними простатитами за внутрішньом'язового її введення.

Зміни морфологічного складу крові в динаміці лікування псів за хронічного простатиту з використанням гетерогенної сироватки кордової крові характеризувалися динамічним зростанням на 10-у добу спостережень, числа еритроцитів та концентрації гемоглобіну, за одночасного зниження кількості лейкоцитів та показника ШОЕ порівняно з показником до лікування.

Зростання числа еритроцитів та концентрації гемоглобіну в крові хворих на простатит псів, очевидно, пов'язане з високим рівнем еритропоетину в кордовій крові [220].

У лейкоцитарній формулі при застосуванні гетерогенної сироватки кордової крові, відмічали зниження числа паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, тоді як кількість еозинофілів та моноцитів у крові хворих тварин, після першого введення сироватки кордової крові (5-я доба), зазнавала істотного зростання, з наближенням показників протягом 10-ї доби до фізіологічних меж.

Тимчасове зростання кількості еозинофілів та моноцитів у крові хворих тварин, після першого введення гетерогенної сироватки кордової крові, може бути поясненим, активацією імунобіологічних процесів у відповідь на парентеральне застосування чужорідних білків у складі сироватки.

Це явище також, знаходило додаткового підтвердження у динаміці лімфоцитів – зниження їх числа після першого введення та зростання після другої ін'єкції.

Парентеральне використання гетерогенної сироватки кордової крові за простатиту на 5-у добу досліджень призводить до зростання ензиматичної активності крові, тоді як білково-азотистий обмін лише проявляє тенденцію до зростання.

Зокрема, активність печінкових трансаміназ, лужної фосфатази та амілази зростає, порівняно з показниками до лікування з наступним зниженням (10-а доба) та наближенням до значень клінічно здорових тварин.

Вище перераховані ефекти використання гетерогенної сироватки кордової крові, можуть бути пояснені, також, високим рівнем речовин, які відіграють роль в антиоксидантному захисті: каротиноїдів, аскорбінової кислоти, токоферолів та ін. [219, 221].

Підвищений рівень антиоксидантів у плазмі кордової крові може робити внесок у збільшення її резистентності до Ca_2^+ -індукованого перекисного окислення ліпідів [222].

Різка активація ферментів у крові, після першого введення гетерогенної сироватки кордової крові, очевидно, пов'язана з істотним стимулювальним впливом ферментної системи організму, тоді як з наступними ін'єкціями відбувається адаптація до гетерогенних протеїнів сироватки та зберігаються виключно коригувальні антифлогогенні ефекти.

Особливу роль у формуванні адаптивних реакцій організму при запальному процесі відіграє глікопротеїн плазми крові – фібриноген, котрий окрім фіксації і локалізації флогогенних агентів, забезпечує модуляцію реакції нейтрофілів та посилення їх антимікробної і цитотоксичної дії [183].

В наших дослідженнях, концентрація фібриногену в плазмі крові псів із хронічним простатитом, на тлі застосування гетерогенної сироватки кордової крові зазнавала зниження на 10-у добу спостережень, досягаючи значень інтактних тварин.

Поряд зі сприятливими для організму наслідками активації процесів депонування фібрину в запальних тканинах, що попереджує поширення мікрофлори, ауто- та гетеротоксинів, може спостерігатися блокування регіонарної мікроциркуляції за рахунок посиленого утворення мікрозгустків даного протеїну та його метаболітів у кінцевих

розгалуженнях капілярів, що в свою чергу стимулює некробіоз і ішемію [184].

Після одноразового введення гетерогенної сироватки кордової крові (5-а доба), відмічалось незначне зростання рівня РФМК в плазмі крові, відносно показника до лікування, тоді як на 10-у добу їх уміст, навпаки зазнав істотного зниження майже в 2,5 рази, що свідчить про коригуючий вплив серотерапії на процеси комплексації фібрину, інтраваскулярного мікротромбоутворення та гальмування розвитку запальної реакції.

Вивчення маркерів резистентності та реактивності макроорганізму, що визначається станом імунної системи і реалізується через систему цитокінів, в умовах деструктивно-регенеративних процесів та використання біологічно активних препаратів слід вважати актуальним напрямком у ветеринарній медицині.

Використання гетерогенної сироватки кордової крові за простатиту у псів, призводить до зростання вмісту в крові прозапальних ІЛ-1 і $\text{TNF}\alpha$ та протизапальних ІЛ-4, цитокінів вже на 5-у добу досліджень.

На 10-у добу спостережень, відмічалось істотне зниження концентрації прозапальних ІЛ-1 та $\text{TNF}\alpha$, порівняно з показником на початку лікування та подальше зростання рівня протизапального ІЛ-4, що засвідчувало гальмування розвитку запальної реакції та стимулювання регенеративних процесів.

Відомо, що з плаценти в кордову кров потрапляють фетальні білки: фактор ранньої вагітності, раково-ембріональний антиген, альфа-фетопротейн [224, 225].

Альфа-фетопротейн (AFP) – онкофетальний глікопротеїн, який вміщує поліпептидні ділянки, що визначають адгезивні функції та об'єднують його із родиною протеїнів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини – колагеном, фібронектином, ламініном, тромбоспондином, вітронектином, тощо [225, 226].

На рівні організму AFP являє собою багатофункціональний білок із селективною клітинною та стимулювальною активністю. Ефекти AFP реалізуються на рівні комплексної регуляції процесів клітинної проліферації, ініціації механізмів апоптозу, забезпеченні клітин енергетичним та пластичним матеріалом, індукції регуляторних сигналів через посилення експресії рецепторів та забезпечення синтезу простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів, взаємодії із структурами сполучнотканинного матриксу, імуномодулюючих ефектів [225–229].

Встановлено, що AFP впливає на активність клітин імунної системи і, зокрема, на ті, що проліферують, не зачіпаючи їх зрілі форми. В залежності від активації клітин, альфа-фетопротейн стимулює або супресує окремі клони специфічних Т-хелперів і Т-супресорів, пригнічує синтез антитіл та дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, інгібує проліферацію лімфоцитів у відповідь на мітоген, модулює фагоцитарну активність макрофагів, зменшує синтез активованими макрофагами фактору некрозу пухлин та інтерлейкіну-1, а також стимулює ріст і проліферацію фібробластів [224, 225, 227, 230].

Тому, зниження концентрації прозапальних IL-1 та TNF α , та зростання рівня протизапального IL-4 навіть вище рівня клінічно здорових тварин, може бути пояснено саме ефектами AFP, що утримується у високій концентрації саме в кордовій крові.

Таким чином, сироватка гетерогенної кордової крові за простатиту в псів сприяє прискоренню корекції запальної реакції через гальмування експресії прозапальних цитокінів та стимуляції синтезу протизапальних, що реалізується через низку специфічних плацентарних білків, гормонів, ростових факторів, цитокінів, гемопоетичних факторів, опіюйдних пептидів, ферментів і проферментів, вітамінів, мікроелементів та репродуктивних імуномодуляторів, що входять до складу кордової крові.

Розвиток гострих та хронічних простатитів у псів має в більшості випадків інфекційний характер.

Патогенна мікрофлора здебільшого потрапляє до передміхурової залози шляхом рефлюкса інфікованої сечі за уретритів, циститів через уретру в протоки простати або як наслідок надходження порцій еякуляту за орхоепідімітів [47].

Частіше за все простатити в псів ініціюються змішаною мікрофлорою, серед якої домінують *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, а також, рідше приєднуються *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* [50].

За результатами культивування мікрофлори на МПА та агарі Ендо було визначено, що мікробні асоціації уретрального каналу в клінічно здорових псів та уретральних виділень за хронічного простатиту істотно не відрізнялися за видовим складом та були представлені умовно-патогенними мікроорганізмами такими як кишкова паличка, стафілококи, стрептококи.

Дані мікробіологічних досліджень, отриманих нами, співпадають з повідомленнями й інших авторів [18, 26, 47–50].

Аналіз отриманих даних дає підставу стверджувати, що змішана уретральна мікрофлора, виділена від псів із простатитами проявляла найбільшу чутливість до енрофлосацину, тилозину, пенбексу, цефалексину, цефазоліну та була нечутливою до гентаміцину та тетрацикліну, що ймовірно, пов'язано з наявністю в популяціях мікроорганізмів сечостатевих шляхів антибіотикорезистентних штамів, що призведе до формування полірезистентності.

Отримані дані свідчать, що застосування наведених антибіотиків собакам слід виконувати тільки після проведення відповідних мікробіологічних тестів та ідентифікації патогенних мікроорганізмів у складі мікробної асоціації.

Аналіз отриманих результатів дозволяє припустити, що до виникнення запальних процесів у передміхуровій залозі призводить зниження антибактеріальної активності секрету простати, порушення

секреторної здатності залозистих клітин та, очевидно, набуття ендогенною мікрофлорою резистентності до антибактеріальних препаратів.

Показниками, якими слід керуватись при виборі антибактеріального препарату для лікування псів із хронічним простатитом є: чутливість ідентифікованої мікрофлори до антибіотику, його здатність проникати через гематопростатичний бар'єр та накопичуватись у тканинах простати, секреті передміхурової залози та спермі, а також, здатність препарату долати екстра цelloлярну оболонку, що формується мікроколоніями бактерій [137].

Ідеальний препарат за хронічного простатиту має бути ліпофільним, мати слабо лужну реакцію, з коефіцієнтом дисоціації, що сприяє максимальній концентрації препарату в передміхуровій залозі. За даними Беяєва В.А. із співав., групою, що найкращим чином відповідають цим вимогам є фторхінолони III та IV поколінь [121].

Таким чином, урахувавши результати власних досліджень та даних літературних джерел, нами, для проведення антибіотикотерапії, було обрано фторхінолоновий препарат III покоління – енрофлокс, як той, що відповідає необхідним вимогам і може бути використаним тривалий період часу.

Для оцінки клінічної ефективності, комплексного застосування гомо та гетерогенної сироватки кордової крові на тлі базисної антибіотикотерапії (енрофлоксацин 5 %, KRKA, Словенія), тварин із хронічним простатитом, було поділено на дві групи – дослідну (n=9) та контрольну (n=9), що отримували базисну антибіотикотерапію енрофлоксацином.

В дослідній групі, додатково застосовували внутрішньом'язове введення гетерогенної сироватки кордової крові, а в контрольній - аутологічну сироватку крові за внутрішньом'язових ін'єкцій по 0,3 мл на кг маси тіла з інтервалом у 7 діб.

Як видно з одержаних даних, на 12-у добу спостережень, у тварин контрольної та дослідної груп відбувається зниження температурної реакції порівняно з показником на початку лікування з досягненням значень клінічно здорових тварин.

За клінічною симптоматикою, в тварин дослідної групи, покращення загального стану відмічали вже на 5–6-у добу лікувального періоду, тоді як у контрольній групі позитивна динаміка відмічалася починаючи з 8–9 доби.

З метою об'єктивності моніторингу за ефективністю лікування псів із хронічним простатитом, визначення клінічної динаміки доповнювалося проведенням ультразвукового та рентгенологічного дослідження простати.

З початком позитивної клінічної динаміки (5–6-а доба) лікувального періоду в дослідній групі та 8–9-а доба в контрольній, відмічали, також, зміни за проведення сонографічних досліджень в хворих на простатит псів, що полягали в зменшенні розміру передміхурової залози та зниженні ехогенності її паренхіми.

Наприкінці лікувального періоду в дослідній та контрольній групах тварин, спостерігали гіпоехогенність передміхурової залози, її однорідність, істотне зменшення розмірів, чіткість поділу на долі та візуалізацію її міждольової борозни у 89 % (8 тварин) дослідної групи та 67 % (6 тварин) контрольної групи, що засвідчувало гальмування запальної реакції, її зворотній розвиток та настання ремісії простатиту.

Слід зазначити, що у решти тварин – 11 % дослідної та 23 % контрольної груп, при повторному сонографічному дослідженні передміхурової залози на 45–60 добу після припинення лікування та настання стійкої ремісії, розміри простати залишались збільшеними, зберігалися ділянки гіперехогенності, що, очевидно, пов'язане зі стійкими вогнищевими фібро-склеротичними формуваннями в залозі на тлі хронічного запалення.

Таким чином, починаючи з 5–6-ї доби лікування в дослідній та 8–9 доби в контрольній групі, відбувається зниження інтенсивності прояву запальної реакції в тканинах передміхурової залози. Слід відмітити, що клінічне одужання псів із хронічним простатитом в дослідній групі відмічали на 14–17-у добу лікування а в контрольній на 20–25-у добу, що засвідчує більш виразні протизапальні та регенеративні ефекти гетерогенної сироватки кордової крові, порівняно з аутологічною сироваткою.

Відповідно, застосування антибіотикотерапії енрофлоксацином, разом із внутрішньом'язовим введенням гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів дозволяє скоротити терміни лікування на 6–8 діб, порівняно з контролем (енрофлоксацин та аутологічна сироватка кордової крові).

ВИСНОВКИ

На підставі проведених досліджень було розроблено та оптимізовано патогенетично обґрунтований метод лікування псів із хронічними простатитами з використанням гетерогенної сироватки кордової крові. Доведено його високу клінічну ефективність, що є суттєвим внеском у вирішення проблеми відновлення репродуктивних якостей та фертильності псів за випадку патології передміхурової залози.

1. Патологія передміхурової залози в псів складає 10,3 % від загального числа обстежених тварин. Серед захворювань простати найбільш поширеними є доброякісна гіперплазія – 47,5 %, простатити – 36,6 % та неоплазії – 10,1 % від загального числа тварин із хворобами передміхурової залози.

2. У віковому аспекті частота виявлення простатитів досягає максимуму у віці 7–8 років та дещо менше в 5–6 і 9–12 років, складаючи 54,1 %, 18,9 % та 13,5 % від загального числа тварин із запальними процесами передміхурової залози, відповідно. У віці 7–8 та 9–12 років домінуючою формою простатиту є хронічна, що складає 80 % та 100 % від загальної кількості діагностованих випадків запалення передміхурової залози для кожної групи, тоді як у віці 5–6 та 3–4 роки частота виявлення гострих і гнійних форм простатиту становить 40 % і 20 % та 50 % і 25 %, відповідно.

3. Хронічний простатит у псів супроводжується розвитком лейкоцитозу до $12,2 \pm 0,7$ Г/л, прискоренням ШОЕ – $7,0 \pm 0,9$ мм/год, зростанням у плазмі крові активності амілази – $794,8 \pm 68,3$ Од/л, концентрації фібриногену та РФМК до $4,3 \pm 0,3$ г/л та $6,2 \pm 0,8$ мг%, відповідно, а також змінами цитокінового профілю: збільшенням умісту сироваткових ІЛ-1 та TNF α до $3,24 \pm 1,08$ pg/ml та $5,16 \pm 1,84$ pg/ml, відповідно, за одночасного зниження рівня ІЛ-4 до $0,63 \pm 0,51$ pg/ml.

4. Перебіг хронічного простатиту в псів характеризується змінами показників спермограми, що полягають в зниженні об'єму еякуляту в усіх

його фракціях, зміни кольору від рожевого до білувато-жовтого, набуття ним в'язкої консистенції, наявністю додаткових включень, цитозом та зменшенням числа спермій і лецитинових зерен.

5. Змішана мікрофлора, виділена з сечостатевого каналу клінічно здорових псів та уретральних виділень за простатиту, представлена стафілококами, стрептококами та кишковою паличкою, які проявляли високу активність до енрофлоксацину, тилозину, пенбексу, цефалексину, цефазоліну з утворенням зон затримки росту $37,6 \pm 2,05$; $31,07 \pm 1,12$; $28,22 \pm 1,46$; $28,52 \pm 0,40$; $22,53 \pm 0,62$ мм, відповідно.

6. Комплексне застосування енрофлоксацину та аутологічної сироватки крові за хронічного простатиту в псів, сприяє на 10-у добу лікування зниженню в крові числа лейкоцитів та показника ШОЕ до $10,1 \pm 0,96$ Г/л та $4,4 \pm 1,12$ мм/год, активності амілази в плазмі крові до $687,5 \pm 75,4$ Од/л, концентрації фібриногену та РФМК до $4,0 \pm 0,2$ г/л та $4,8 \pm 0,9$ мг%, відповідно, а також вмісту в сироватці крові ІЛ-1 до $2,71 \pm 0,59$ pg/ml, TNF α до $4,24 \pm 1,05$ pg/ml, зростанню ІЛ-4 до $0,72 \pm 0,34$ pg/ml.

7. Використання енрофлоксацину та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів супроводжується зниженням числа лейкоцитів крові вже на 5-у добу лікування до $9,4 \pm 0,5$ Г/л, а на 10-у добу ШОЕ до $3,8 \pm 1,7$ мм/год та зростанням числа еритроцитів і концентрації гемоглобіну до $8,32 \pm 0,65$ Т/л та $175,6 \pm 4,2$ г/л, відповідно. В плазмі крові відбувається зниження активності амілази до $615,3 \pm 61,4$ Од/л, вмісту фібриногену та РФМК до $3,5 \pm 0,3$ г/л та $2,5 \pm 0,7$ мг%, відповідно.

8. Уміст сироваткових ІЛ-1 та TNF α при використанні гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів на 10-у добу лікування наближається до значень клінічно здорових тварин, знижуючись для ІЛ-1 та TNF α до $1,69 \pm 0,82$ pg/ml та $3,06 \pm 1,12$ pg/ml, а рівень ІЛ-4, навпаки, зростає до $1,12 \pm 0,74$ pg/ml.

9. Комплексне використання енрофлоксацину та гетерогенної сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів дозволяє досягти зниження інтенсивності прояву запальної реакції на 5–6-у добу лікування, тоді як за використання аутологічної сироватки крові, позитивна динаміка реєструється починаючи з 8–9 доби, а терміни лікування скорочуються на 6–8 діб, складаючи для гетерогенної сироватки кордової крові $15,7 \pm 2,4$ діб, проти $23,2 \pm 3,8$ діб для аутологічної сироватки кордової крові.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для уточнення та підтвердження клінічного діагнозу на хронічний простатит у псів слід виконувати ультразвукове дослідження передміхурової залози трансабдомінальним методом, що в разі необхідності доцільно доповнювати рентгенографічними дослідженнями, разом із аналізом спермограми та дослідженнями крові з визначенням, окрім вмісту лейкоцитів, рівня ШОЕ.

2. З метою моніторингу перебігу запальної реакції за простатитів у псів та оцінки ефективності лікування доцільно проводити визначення в плазмі крові активності амілази, вмісту фібриногену та РФМК, а у сироватці крові – концентрації інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-4 та фактору некрозу пухлин як маркерів інтенсивності запалення.

3. Для лікування псів із хронічним простатитом застосовувати внутрішньом'язові ін'єкції 5 % розчину енрофлоксацину в дозі 5 мг на 1 кг маси тіла з інтервалом у 48 годин до одужання, всього 7–8 ін'єкцій, в комплексі з внутрішньом'язовим введенням гетерогенної сироватки кордової крові по 0,3 мл на 1 кг маси тіла з інтервалом у 7 діб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Івахів М.А., Стефаник В.Ю., Nizanski W. Хвороби простати у псів: етіологія, діагностика, лікування. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2011. Т. 13. № 2(48). Ч. 1. С. 86 – 96.
2. Korodi G., Igna V., Cernescu H., Mirku C., Frunza I., Knop R. Canine prostate pathology. *Lucrari stinlifice medicina veterinara*. (Timisoara). 2008. Vol. XLI. S. 187 – 194.
3. Evans H.E., Christensen G.C. The urogenital system - Male genital organs. In: Evans HE, ed. *Miller's Anatomy of the Dog*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company; 1993. P. 504–531.
4. Хоришко П.А. Практический подход к диагностике и лечению простатитов у собак // Вестник ветеринарии. 2004. №3. С. 36–41.
5. Stefanov. M. Morphological investigations on the prostate gland in the domestic animals. *J. of Animal Science*. 1999. Vol. 2. P. 100–102.
6. Smith J. Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology*. 2008. Vol. 70(3). P. 375–83.
7. Polisca A, Troisi A, Fontaine E, Menchetti L, Fontbonne A. A retrospective study of canine prostatic diseases from 2002 to 2009 at the Alfort Veterinary College in France. *Theriogenology*. 2016. Vol. 85(5). P.835–840.
8. Sharma D.K., Mehrotra T.N., Pandher K. Comparative Histological Study Of The Prostate In Rat, Rabbit, Dog and Man. *J. Anat. Soc. India*. 2008. Vol. 57(2). P.124–130.
9. Krawiec D.R., Heflin D. Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981–1986). *JAVMA*. 1992. Vol. 200(8). P.1119–1122.
10. Arbeiter K. Anwendung von Hormonen in der Reproduktion von Hund und Katze. In: Docke F., Ed. *Veterinarmedizinische Endokrinologie*. 1994. 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stutgard. S. 823–841.
11. Березовський А.В., Харенко М.І., Хомин С.П., Кошевой В.П., Пономаренко В.П., Стефаник В.Ю., Скляров П.М., Стравський Я.С.,

Стоцький О.Г., Бондаренко І.В., Чеқан О.М., Лазоренко А.Б., Вощенко І.Б., Харенко А.М., Гребеник Н.П., Мусієко Ю.В. Фізіологія та патологія розмноження дрібних тварин. Навчальний посібник: 2-е видання, перероблене і доповнене. 2017. Житомир: «Полісся», С. 110–111.

12. Atamaniuk W. Diagnostyka roznicowa chorob prostaty psow. Monografia "Rozrod psow". 2010. Kotowice, "Elamed". P.54–56.

13. Buff S. Pathologie prostatique chez le chien (II). Diagnostic Action vet. [In French]. Cah. clin. 1999; (1480 Cah. clin. n°13), II-VII.

14. Basinger R, Robinette R.L, Spaulding K.A. Prostate. In: Slatter D.H., ed. Textbook of Small Animal Surgery. 2003. Philadelphia, PA, USA: Saunders. 2. P. 1542–1557.

15. Nelson R.W. Guillermo Couto C. Disorders of the prostate gland. In: Small Animal Internal Medicine. 2003. 3rd ed. St Louis, MO, USA: Elsevier Science Health Science Division. 62. P. 927–993.

16. Mimouni P., Dumon C. Pathologie de la reproduction, pathologie de la prostate. In: Vade-mecum de pathologie de la reproduction chez le chien [In French], Paris, France: Med'com; 2005. P. 208–213.

17. Swinney G.R. Prostatic neoplasia in five dogs. Aust. Vet. J. 1998. Vol. 76 (№10). P. 669–674.

18. Козлов Е.М. Болезни предстательной железы у кобелей. Ветерин. Клиника. 2004. № 1. С. 14–16.

19. Тельпухов В.И. Диагностика и лечение заболеваний предстательной железы у собак. Матер. X Моск. междунар. ветерин. конгресса. Москва. 2002. С. 79–80.

20. Горман Н.Т. Диагностика и лечение заболеваний предстательной железы у собак. Нефрология и урология собак и кошек. Пер. с англ. Москва. Аквариум ЛТД. 2003. С. 204–217.

21. Davidson J.R. Заболевания предстательной железы у собаки. Waltham Focus. 2003. Т.13. № 2. С. 4–10.

22. Tsutsui T., Hori T., Shimizu M., Orima H., Kawakami E., Fukuda S. Regression of prostatic hypertrophy by osaterone acetate in dogs. *J Vet Med Sci.* 2000. Vol. 62. P. 1115–1119.

23. Sirinarumitr K., Johnston S.D., Kustritz M.V., Johnston G.R., Sarkar D.K., Memon M.A. Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. *JAVMA.* 2001. Vol. 218. P. 1275–1280.

24. Berry S.J., Strandberg J.D., Saunders W.J., Coney D.S., Development of canine benign prostatic hyperplasia with age. *Prostate.* 1986. № 9. P. 363–373.

25. Purswell B.J., Parker N., Forrester S.D. Prostatic diseases In dogs: A review. *Vet. Med.-Czech.* 2000. 95. 4. P. 315.

26. Кудашева Е.Е. Комплексное лечение собак при заболеваниях предстательной железы : автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук : специальность 16.00.05. С. Петербург, 2006. 24 с.

27. Kraft M., Brown H. M., LeRoy B. E. Cytology of the canine prostate. *Irish Vet. J.* 2008. 6(5). P. 320-324.

28. Горилловский Л.М. Эпидемиология и факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Лопаткина Н.А.М. 1997. С. 10–18.

29. Madewell B.R., Gandour-Edwards R., Vere White R.W. Canine prostatic intraepithelial neoplasia: is the comparative model relevant *Prostate.* 2004. Vol. 58. P. 314–317.

30. Grino P.B., Grin J.E., Wilson J.D. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology.* 1990. Vol. 126. P. 1165–1172.

31. Shidaifat F., Lin Y.C. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate. *Life Sci.* 2012. Vol. 91. P. 194–198.
32. Krawiec D.R. Canine prostate disease. *JAVMA.* 1994. Vol. 204. P. 1561–1564.
33. Nizanski W., Levy X., Ochota M., Pasikowska J. Pharmacological Treatment for Common Prostatic Conditions in Dogs – Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatitis: an Update. *Reprod. Dom. Anim.* 2014. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 8–15.
34. Paclikova K., Kohout P., Vlasin M. Diagnostic possibilities in the management of canine prostatic disorders. *Veterinarni Medicina.* 2006. Vol. 51(1). P. 1–13.
35. Schulze H., Barack E.R. Immunocytochemical localization of estrogen receptors in spontaneous and experimentally induced canine benign prostatic hyperplasia. *The Prostate.* 1987. Vol. 11. P. 145–152.
36. Leeds E.B., Leav I. Perineal punch biopsy of the canine prostate gland. *JAVMA.* 1969. Vol. 154. P. 925–934.
37. Lipowitz A.J., Schwartz A., Wilson G.P., Ebert J.W. Testicular neoplasms and concomitant clinical changes in the dog. *JAVMA.* 1973. Vol. 163. P. 1364–1368.
38. Merk F.B., Warhol M.J., Kwan P.W., Leav I., Alroy J., Ofner P., Pinkus G.S. Multiple phenotypes of prostatic glandular cells in castrated dogs after individual or combined treatment with androgen and estrogen. Morphometric, ultrastructural and cytochemical distinction. *Laboratory Investigation.* 1986. Vol. 54. P. 442–456.
39. Johnston G.R., Feeney D.A., Rivers B., Walter P.A. Diagnostic imaging of the male canine reproductive organs. Methods and limitations. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice.* 1991. Vol. 21. P. 553–589.

40. Jacobs G., Barsanti J.A., Prasse K., Selcer B. Colliculus seminalis as a cause of urethral filling defect in two dogs with Sertoli cell testicular neoplasms. *JAVMA*. 1988. Vol. 192. P. 1748–1750.

41. Barsanti J.A., Finco D.R. Canine prostatic diseases. In: Ettinger S.J., Feldman E.C. (eds.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia. 1989. P. 1859–1880.

42. Robinette C.L. Sex-hormone-induced inflammation and fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate. *Prostate*. 1988. Vol. 12. P. 271–286.

43. Lai C-L, van den Ham R, van Leenders G, van der Lugt J, Mol J.A., Teskel E. Histopathological and immunohistochemical characterization of canine prostate cancer. *Prostate*. 2008. Vol. 68. P. 477–488.

44. Mahapokai W., van Sluijs F.J., Schalken J.A. Models for studying benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000. № 3. P. 28–33.

45. Sciarra F., Toscano V. Role of estrogens in human benign prostatic hyperplasia. *Arch Androl*. 2000. № 44. P. 213–220.

46. Gobello S., C. Corrada. Noninfectious prostatic diseases in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 2002. № 24. P.99–107.

47. Paulson D.F., White R.D. Trimethoprium-sulfameth oxazole and minocycline- hydrochloride in the treatment of culture-proved bacterial prostatitis. *J. Urol*. 1978. Vol. 120. P. 184–185.

48. Baert L., van Poppel H., Vandeursen H. Review of modern trends in the treatment of chronic bacterial prostatitis (C.B.P.). *Infection*. 1991. Vol. 19. P. 157159.

49. Klausner J.S., Johnston S.D., Bell F.W. Canine prostatic disorders. In: Bonagura J.D., Kirk R.W. *Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company; 1995: 1103–1108.

50. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Экспериментальные модели хронического простатита. Клиническая и экспериментальная морфология. 2013. №1. С. 60–65.

51. Nickel J.C., Olson M.E., Costerton J.W. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. Br. J. Urol. 1990. Vol. 66 (1). P. 47–54.

52. Goto T., Kawahara M., Kawahara K., Mahinose S., Mizuma Y., Sakamoto N. Experimental bacterial prostatitis in rats. Urol. Res. 1991. Vol. 19. P. 141–144.

53. Пинегин Б.В., Карсонова М.И. Алармины – эндогенные активаторы воспаления и врожденного иммунитета. Иммунология. 2010. № 5. С. 246–255.

54. Oppenheim., Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immuneresponses. Current Opinion in Immunology. 2005. Vol. 17. Issue 4. August. P. 359–65.

55. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J. Leukocyte. Biol. 2007. Vol. 81. P. 1–5.

56. Щеплев П.А. Простатит. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 232 с.

57. Алешин Б.В., Бондаренко Л.А., Бреславский А.С. Функциональные и структурные изменения коры надпочечников у кроликов в условиях хронического воспаления предстательной железы. Бюллетень экспериментальной биологии. 1977. Т. 83. № 3. С. 276–277.

58. Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Изобретательство и рационализаторство в медицинской промышленности. Л., 1986. С. 40–41.

59. Князькин И.В. Новые данные о редких и распространенных заболеваниях. Морфогенез экспериментального хронического простатита без лечения и при лечении препаратом «Неопрост». СПб., 2003. С. 25–32.

60. Чернышов В.П., Галанина К. Урология. Республиканский межведомственный сборник. Киев, 1980. № 14. С. 114–118.

61. Orsilles M.A., Donaldo A.C., Depiante-Depaoli M. Time course of reactive oxygen intermediates release and histopathological findings during experimental autoimmune prostatitis development. *Prostate*. 1995. Vol. 27. P. 50–57.

62. Pacheco-Rupil B., Depiante-Depaoli M., Romero O., Romero M., Yantorno C. Experimental autoimmune damage to rat pathogenesis of EAP, but a possible mechanism is the male accessory glands (MAG). *Am J Reprod Immunol*. 1981. Vol. 1. P. 255–261.

63. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Иммуноморфологическая характеристика хронического экспериментального аутоиммунного простатита при гиперандрогемии. *Морфологические ведомости*. 2012. № 4. С. 56–64.

64. Donadio A.C., Depiante-Depaoli M. Inflammatory cells and MHC class II antigens expression in prostate during timecourse experimental autoimmune prostatitis development. *Clin. Immunol Immunopathol*. 1997. Vol. 85 P. 158–165.

65. Pacheco-Rupil B. Experimental autoimmune damage to rat male accessory glands II. T cell requirement in adoptive transfer of specific tissue damage. *Am J Reprod Immunol*. 1984. Vol. 5. P. 15–19.

66. Mahapokai W., van den Ingh T.S.G.A.M., van Mil F., van Garderen E., Schalken J. A., Mol J. A., van Sluijs F. J. Immune response in hormonally induced prostatic hyperplasia in the dog. *Vet. Immunol. Immunop.* 2001. 78. P. 297–303.

67. Lea O.A., Petrusz P., French F.S. Prostatein a major secretory protein of the rat ventral prostate. *J Biol Chem*. 1979. Vol. 254. №. 13. P. 25–26.

68. Maccioni M., Rivero V.E., Riera C.M. Prostatein (or rat prostatic steroid binding protein) is a major autoantigen in experimental autoimmune prostatitis. *Clin Exp Immunol*. 1998. Vol. 112. P. 159–165.

69. Maccioni M., Rivero V., Riera C.M. Autoantibodies against rat prostate antigens. Association of specific IGG2b and IGG2c with the DTH response. *J Autoimmun.* 1996. Vol. 9. P. 485–491.

70. Fong L., Ruegg C.L., Brockstedt D., Engleman E.G., Laus R. Induction of tissue-specific autoimmune prostatitis with prostatic acid phosphatase immunization: implications for immunotherapy of prostate cancer. *J Immunol.* 1997. Oct 1. Vol. 159(7). P. 3113–3117.

71. Amorim R.L., Moura V.M., Di Santis G.W., Bandarra E.P., Padovani C. Serum and urinary measurements of prostatic acid phosphatase (PAP) and prostatic specific antigen (PSA) in dogs. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2004. Vol. 56, №.3. P. 320–324.

72. Armbruster D.A. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin. Chem.* 1993. Vol. 39. P.181–195.

73. Aumuller G., Vedder H., Enderleschmstt U. Cytochemistry and Biochemistry of Acid Phosphatases VII: Immunohistochemistry of canine prostatic acid phosphatase. *Prostate.* 1987. Vol.11, P.1–15.

74. Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C. et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol.* 2000. Vol. 177. P. 8504–8511.

75. Rivero V.E., Cailleau C., Depiante-Depaoli M., Riera C.M., Carnaud C. Non-obese diabetic (NOD) mice are genetically susceptible to experimental autoimmune prostatitis (EAP). *J Autoimmun.* 1998. Vol. 11. P. 603–610.

76. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J. et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26. P. 1170–1181.

77. Collins M.M., MacDonald R., Wilt T.J. Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000. Vol. 133. P. 367–381.

78. Vignoli M., Russo M., Catone G., Rossi F., Attanasi G., Terragni R., Saunders J.H., England G.C. Assessment of vascular perfusion kinetics using contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of prostatic disease in dogs. *Reprod Domest Anim.* 2011. Vol. 46. P. 209–213.

79. LeRoy B.E., Northrup N. Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects. *Vet J.* 2009. Vol. 180. P. 149–162.

80. Gilardoni M.B., Rabinovich G.A., Oviedo M., Depiante-Depaoli M. Prostate cancer induction in autoimmune rats and modulation of T cell apoptosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999. Vol. 18. P. 493–504.

81. Motrich R.D., Macconi M., Riera C.M. Autoimmune Prostatitis: State of the Art. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2007. Vol. 66. P. 217–227.

82. Muntzing J., Saroff J., Sandberg A.A., Murphy G.P. Enzyme activity and distribution in the R-3327 rat prostatic adenocarcinoma. *Urology.* 1978. Vol. 11. P. 278.

83. Vykhovanets E.V., Resnick M.I., Marengo S.R. The healthy rat prostate contains high levels of natural killer-like cells and unique subsets of CD4+ helper-inducer T cells: implications for prostatitis. *J Urol.* 2005. Vol. 173. P. 1004–1010.

84. Naslund M.J., Strandberg J.D., Coffey D.S. The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *Journal of Urology.* 1988 Vol. 140. P. 1049–53.

85. Ung J. O., San Francisco I. F., Regan M. M., Dewolf W. C., Olumi A. F. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J. Urology* 2003. 169. P. 130–135.

86. Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/cronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2007. Vol. 51. P. 524–533.

87. Harris M.T., Feldberg R.S., Lau K.M., Lazarus N.H., Cochrane D.E. Expression of proinflammatory genes during estrogen-induced inflammation of the rat prostate. *Prostate*. 2000. Vol. 44. P. 19–25.

88. Naslund M.J., Strandberg J.D., Coffey D.S. The role of androgens and estrogens in the pathogenesis of experimental nonbacterial prostatitis. *Journal of Urology*. 1988 Vol. 140. P. 1049–1053.

89. Prins G.S., Birch L. Immunocytochemical analysis of androgen receptor along the ducts of the separate rat prostate lobes after androgen withdrawal and replacement. *Endocrinology*. 1993. Vol. 132. P. 169–178.

90. McEntee M. Adenocarcinoma of the canine prostate: immunohistochemical examination for secretory antigens. *Prostate*. 1987. Vol. 11 (2). P.163-170.

91. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Иммуноморфологические особенности хронического экспериментального аутоиммунного простатита при гиперандрогемии. *Медицинская иммунология*. 2011. Т. 13. № 4–5. С. 341–342.

92. Seethalakshmi L., Bala R.S., Malhotra R.K. 17 beta-estradiol induced prostatitis in the rat is an autoimmune disease. *J Urol*. 1996. Vol. 156. P. 1838–1842.

93. Jayathangaraj M.G., Srinivasan S.R. Ayyappan S. Prostatitis and secondary acute renal failure in a dog- case report. *Indian. Vet. J*. 1993. Vol. 70. P. 386–387.

94. Johnston S.D., Kamoplatana K., Root-Kustritz M.V., Johnston G.R. Prostatic disorders in the dog. *Animal Reproduction Science*. 2000. Vol. 60(61). P. 405–415.

95. Leav I., Schelling K.H., Adams J.Y. Merk F.B., Alroy J. Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone-stimulated growth, and the ductal origin carcinoma. *The Prostate*. 2001. Vol. 47. P. 149–163.

96. Peter A.T., Steiner J.M., Adams L.G. Diagnosis and medical management of prostatic disease in the dog. *Seminars in Veterinary Medicine Surgery*. 1995. Vol. 10. P. 35–42.

97. Powe J.R., Canfield P.J., Martin P.A. Evaluation of the cytologic diagnosis of canine prostatic disorders. *Veterinary Clinical Pathology*. 2004. Vol. 33. P. 150–154.

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

99. Atalan G., Barr F.J., Holt P.E. Comparison of ultrasonographic and radiographic measurements of canine prostate dimensions. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 1999. №40. P. 408–412.

100. Стоилов П.Г., Лаковников Е.А., Николаева О.А. Эхографическая и цитологическая диагностика заболеваний предстательной железы у собак. *Межд. вестник ветеринарии*. 2010. №3. С. 31–34.

101. Leroy C., Conchou F., Layssol-Lamour C., Deviers A., Sautet J., Concordet D., Morigato G. Normal Canine Prostate Gland: Repeatability, Reproducibility, Observer-Dependent Variability of Ultrasonographic Measurements of the Prostate in Healthy Intact Beagles. *Anat. Histol. Embryol*. 2013. Vol. 42. P. 355–361.

102. Hastak S.M., Gammelgaard J., Holm H.H. Transrectal ultrasonic volume determination of the prostate—a preoperative and postoperative study. *J. Urol*. 1982. Vol. 127. P. 1115–1118.

103. Blum M.D., Bahnson R.R., Lee C., Deschler T.W., Grayhack J.T. Estimation of canine prostatic size by in vivo ultrasound and volumetric measurement. *J. Urol*. 1985. Vol. 133. P. 1082–1086.

104. Atalan G., Holt P.E., Barr F.J., Brown P.J. Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers. *Res. Vet. Sci*. 1999. Vol. 67. P. 7–15.

105. Rajkumar K. Ansarkamran C. (2016) Ultrasonographic and clinical studies on benign prostatic hyperplasia in dogs. *Theriogenol. Insight*. 2016. № 6(1). P. 67–72.

106. Feeney D.A., Johnston G.R., Klausner J.S., Perman V., Leininger J.R., Tomlinson M.J. Canine prostatic disease—comparison of ultrasonographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987. Vol. 190. P. 1027–1034.

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

108. Stone E.A., Trall D.E., Barber D.L. Radiographic interpretation of prostate disease in the dog. *Journal of American Animal Hospital Association*. 1978. Vol. 14. P. 115–119.

109. Feeney D.A., Johnston G., Klausner J.S., Perman J.S., Leininger V., Thomlinson J.R. Report of reproductive studies: canine prostatic disease—comparison of radiographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981–1985). *Journal of American Veterinary Medicine Association*. 1987. Vol. 190. P. 1018–1026.

110. Zontine W.J. Radiographic interpretation: The prostate gland. *Mod Vet Pract* 1975. Vol. 56. P. 341–346.

111. Debiak P., Baliski I. Diagnostic imaging of the canine prostate gland subject to its location and size. *Bull Vet Inst Pulawy*. 2009. Vol. 53. P. 313-317.

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

113. Pasikowska J., Hebel M., Nizański W., Nowak M. Computed Tomography of the Prostate Gland in Healthy Intact Dogs and Dogs with

Benign Prostatic Hyperplasia. *Reprod Domest Anim.* 2015. Vol. 50(5). P. 776–783.

114. Kuhnt N.S., Harder L.K., Nolte I., Wefstaedt P. Computed tomography: a beneficial diagnostic tool for the evaluation of the canine prostate? *BMC Veterinary Research.* 2017. Vol. 13. P. 123–134.

115. Dimitrov R. Toneva Y. Computed tomography Features of Feline Prostate Gland. *Acta Morphologica and Antropologica.* 2007. № 12. P. 186–192.

116. Krekeler N. Management of prostatic disease in the stud dog. *Proceedings of the 3rd AVA/NZVA Pan Pacific Veterinary Conference.* Brisbane. 2010. P. 45–51.

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

118. Ambruster D.A. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin. Chem.* 1993. Vol. 39. P. 181–195.

119. Waters D.J., Bostwick D.G. The canine prostate is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. *Anticancer Res.,* Vol. 17. P. 1467–1470.

120. Gobello C., Castex G., Corrada Y. Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review. *Theriogenologi.* 2002. №57. P.1285–1291.

121. Бе́ляев В.А., Сафо́новская Е.В., Сыч Л.Ф. Разработка новых подходов к лечению инфекционных заболеваний предстательной железы собак. *Вестник АПК Ставрополя.* 2014. № 2(14). С. 117–119.

122. Кудашева Е.Е., Суховольский О.К. Преимущества орхидэктомии с одновременной ампутацией кожи мошонки у собак. *Материалы международной научной конференции профессорско-*

преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ. СПб. 2006. С. 53–54.

123. Gobello C., Corrada Y. Non infectious disorders of canine prostate. *Compendium of Continuing Education*. 2002. №24. P.99–107.

124. Gobello C. New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science*. 2007. №100. P.1–13.

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

126. Minato K., Koizumi N., Honma S., Tsukamoto K., Iwamura S. Pharmacokinetics and biliary excretion of osaterone acetate, a new steroidal antiandrogen, in dogs. *Drug Metab. Dispos.* 2002. 30(2). P. 167–172.

127. Lange K., Cordes E.K., Hoppen H.O., Günzel-Apel A.R. Determination of concentrations of sex steroids in blood plasma and semen of male dogs treated with delmadinone acetate or finasteride. *J. Reprod. Fertil. (Suppl.)*. 2001. Vol. 57. P. 83–91.

128. Anderson A., Linde-Forsberg C. Castration and progestagen treatment of male dogs, part 1. *Eur. J. Compan. Anim. Pract.* 2002. № 12. 173–177.

129. Court E.A., Watson A.D.J., Church D.B., Emslie D.R. Effect of delmadinone acetate on pituitary-adrenal function, glucose tolerance and growth hormone in male dogs. *Aust. Vet. J.* 1998. Vol. 76. P. 555–560.

130. Albouy M., Sanquer A., Maynard L., Eun H.M. Efficacies of osaterone and delmadinone in the treatment of benign prostatic hyperplasia in dogs. *Vet Rec.* 2008. Vol. 163. P.179–183.

131. Bamberg-Thalen B., Linde-Forsbeg C. Treatment of canine benign prostatic hyperplasia with medroxyprogesterone acetate. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1993. № 29. P. 221–226.

132. Sirinarumitr K., Johnston S.D., Root Kustritz M.V. Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign

prostatic hypertrophy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001. №218. P.1275–1280.

133. Zhao X., Yang Y., Wang W., Qiu Z., Zhang P., Wang B. Effects of competitive and noncompetitive 5 α -reductase inhibitors on serum and intra-prostatic androgens in beagle dogs. *Chin Med J*. 2013. Vol. 126. P. 711–715.

134. Iguer-Ouada M., Verstegen J. Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. *J Reprod Fert Suppl*. 1997. № 51. P. 139–149.

135. Gonzalez G., Guendulain C., Maffrand C., Gobello C. Comparison of the effect of the aromatase inhibitor, anastrozole, to the antioestrogen, tamoxifen citrate, on canine prostate and semen. *Reprod Dom Anim* 44 (Suppl. 2). 2009. P. 316–319.

136. Schilit S., Benzeroual K.E. Silodosin: a selective α 1A-adrenergic receptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther*. 2009. № 31. P. 2489–2502.

137. Мазо Е.Б., Попов С.В., Карабак В.И. Антимикробная терапия хронического бактериального простатита. *Русский медицинский журнал*. 2004. № 12. С. 737–740.

138. Попов С.В., Чепуров А.К., Карабак В.И. Современные подходы к терапии хронического бактериального простатита. *Лечащий Врач*. 2004. № 9. С.16–21.

139. El-Alfy M., Pelletier G., Hermo L.S., Labrie F. Unique features of the basal cells of human prostate epithelium. *Microsc Res Tech*. 2000. Vol. 51. P. 436.

140. Pelletier R.M., Byers S.W. The blood–testis barrier and Sertoli cell junctions: structural considerations. *Microsc Res Tech*. 1992. Vol. 20. P. 3.

141. Pelletier R.M. Blood barriers of the epididymis and vas deferens act asynchronously with the blood barrier of the testis in the mink (*Mustela vison*). *Microsc Res Tech*. 1994. Vol. 27. P. 333.

142. Fulmer B.R., Turner T.T. A blood–prostate barrier restricts cell and molecular movement across the rat ventral prostate epithelium. *J Urol.* 2000. Vol. 163. P. 1591.

143. Wright E.T., Chmiel J.S., Grayhack J.T., Schaeffer A.J. Prostatic fluid inflammation in prostatitis. *J Urol.* 1994. Vol. 152. P. 2300.

144. Dorfman M., Barsanti J., Budsberg S.C., 1995: Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *Am J Vet Res.* 1995. Vol. 56. P. 386–390.

145. Шахова В.Н. Регуляция фармакокинетики химиотерапевтических препаратов в органе зрения кролика : автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук: специальность 06.02.03. Краснодар, 2012. 26 с.

146. Чвала А.В., Пахмутов И.А. Системная энзимотерапия при простатите у собак. *Ветеринарная патология.* 2005. №4. С. 126–129.

147. Menzel E.J. Runge S. Enzyme als Immunomodulatoren. *Allgemeinmedizin.* 1990. Bd. 19. № 1. S. 140–143.

148. Steffen C. Menzel E.J. Enzymabbau von Immunokomplexen. *Ztschr. Rheumatol.* 1983. Bd. 42. № 2. S. 249–255.

149. Вершигора М.В. Лечение заболеваний мочеполовой системы с применением антигомотоксических препаратов фирмы HEEL. *Ветеринарная патология.* 2003. №4. С. 66–68.

150. Barker N., Krepski T.P., DeFor T.E. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002. Vol. 8. P. 257–260.

151. Armson B.A. Umbilical cord blood banking: implications for perinatal care providers. *SOGC Clin. Pract. Guidelines.* 2005. Vol. 156. P. 263–274.

152. Thomson B.G., Robertson B.G., Gowan D.F. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor blood transplantation. *Blood.* 2000. Vol. 96. P. 2703–2711.

153. Куцаева А.А., Волина В.В., Сокол Л.В., Жуликов О.А. Влияние лейкоконцентрата кордовой крови человека на регенераторную активность кожи в культуре *in vitro*. Проблемы криобиологии. 2009. Т.19. №1. С. 93–99.

154. Rocha V.P., Wagner J.E., Sobocinski K.A. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1846–1854.

155. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. Эмбриональные плюрипотентные прогениторные клетки, иммунологическая толерантность, аутоиммунные заболевания и старение организма. Трансплантология. 2003. № 4. С. 225–228.

156. Jonson P.M., Vince G.S. Cytokine balance and regulation in human uteroplacental tissue. The 3rd congress of European society for reproductive and developmental immunology, Poznan, Poland. 2000. P. 45.

157. Цуцаева А.О., Глушко Т.О., Лобасенко Н.П. Гемокорд – препарат комплексной терапии. Трансплантологія. 2003. Т.4. №1. С. 46–48.

158. Murohara T. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 1527–1536.

159. Бабийчук Л.А., Зубов П.М., Рязанцев В.В., Зубова О.Л., Кудокоцева О.В., Гурина Т.М. Кордовая кровь - альтернативный источник стволовых клеток для регенеративной медицины: новые подходы к проблеме криоконсервирования. Буковинський медичний вісник. 2009. Т.13. №4. С. 23–26.

160. Rampling M.W., Whittingstall P., Martin G., Bignall S., Rivers R.P., Lissauer T.J., Bailey P.C. A comparison of the rheologic properties of neonatal and adult blood. *Pediatr Res.* 1989. Vol. 25(5). P. 457–460.

161. Абдулкадыров К., Романенко Н. Заготовка плацентарной крови. Особенности ее клеточного состава и гемопоэтического потенциала. Трансфузиология. 2003. Т.4, № 1. С. 15–33.

162. Стекольников А.А., Стоилов П.Г. Ультразвуковая диагностика при заболевании органов брюшной полости у собак и кошек. Методические рекомендации для ветврачей и студентов. СПб. 1997. 37 с.

163. Sindhu K.R. Suppurative prostatitis in a German shepherd dog – a case report. Journal of Agriculture and Veterinary Science. 2014. Vol. 7. P. 25–27.

164. Шубич М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. Архив патологии. 1997. №2. С. 3–8.

165. Андрієць В.Г. Вміст у плазмі крові корів з ортопедичною патологією низки гострофазних білків. Наук. вісник Білоцерк. націон. аграр. ун-ту. 2010. Вип.4.(76). С. 151–153.

166. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления. Лаборатория. 1996. №1. С. 3–7.

167. Руденко П.А. Уміст прозапальних цитокінів у сироватці крові котів за умов операційної рани. Наук. вісник Білоцерк. націон. аграр. ун-ту. 2010. Вип.4.(76). С. 97–101.

168. Детинкина Г.Н., Дынкина И.М., Торик Ж.Н. Предложения по унификации методов исследования системы гемостаза. Лаб. дело. 1984. №4. С.227.

169. Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста. Клинич. лаб. диагностика. 1996. №4. С.17–20.

170. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. М.: Медицина, 1993. – 176 с.

171. Пат. 116060 Україна, МПК А61К35/14 (2015.01), А61F7/12 (2006.01). Спосіб отримання та зберігання сироватки кордової крові у сук. Радохліб Г.М., Краєвський А.Й.; заявник та патентовласник Сумський нац. аграр. ун-т. – № u2016 10612; заявл. 21.10. 16; опубл. 10. 05. 17, Бюл. №9. – 2 с.

172. Пат. № 69946 UA МПК (2012) А61L 2/00 «Спосіб взяття кордової крові у корів і кобил» : пат. 69946 UA МПК (2012) А61L 2/00. С.А. Краєвський, А.Б. Лазоренко, О.Г. Стоцький, Н.О. Стрельнікова, А.Й. Краєвський ; Держ. Департамент інтелектуальної власності. Заявл. U 2012 10752 від 07.09.2012; Опубл. 10.05.2013.; Бюл № 10. – 2 с.

173. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. – К.: Вища школа, 1982. – 160 с.

174. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004. Т.3. №2. С. 16–22.

175. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1. Врачебная практика. 2001. №2. С. 49–53.

176. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. Иммунология. 2001. №5. С. 4–7.

177. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В. Влияние цитокинов на клетки очага воспаления. Сб. научн. трудов «Проблемы и перспективы современной науки». Томск. 2009. Т.2. №1. С. 20–22.

178. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины. Гематология и трансфузиология. 2000. Т.45. №4. С. 45–49.

179. Ножинова О.А., Кайдышев И.П., Беркало Л.В., Рябенко В.В., Куценко Л.А. Влияние пептидных комплексов тимуса, почек и поджелудочной железы на процессы апоптоза лимфоидных клеток. VI-звітно-виборна та наук.–практ. конф. Укр. товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації: Тези доп. – Київ, 2002. № 2. С. 76.

180. Чорна І.О., Лігоненко О.В., Катрушов О.В. Вивчення ранозагоюючого ефекту препарату „Вермілат для ін’єкцій” в експерименті. Клін. хірургія. 2000. № 9. С. 42–43.

181. Калашник И.А. Стимулирующая терапия в ветеринарии. Київ. Урожай, 1990. 160 с.

182. Мошко Ю.О. Кріоконсервування сироватки кордової крові, визначення її біологічної активності та клінічної ефективності в терапії хронічних сальпінгофоритів: автореферат на здобуття вченого ступеня канд. мед. наук: спеціальність 14.01.35. НАН України; Інститут проблем кріобіології і кріомедицини. Харків. 2003. 26 с.

183. Жамбалова Б.А., Азизова О.А., Лопухин Ю.Н. Влияние фибриногена на функциональную активность лейкоцитов крови. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2002. Т.133. №5. С. 519–521.

184. Ханєєв В.В. Фібриноген в динаміці гострого запалення у собак. Вісник Білоцерк. держ.аграрн. ун-ту. Біла Церква. 2003. Вип.25. Ч.1. С. 259–261.

185. Чупрун Л.О. Піометра кішок: етіологія, патогенез, лікування : автореферат на здобуття вченого ступеня канд. вет. наук : спеціальність 16.00.07. Сумський нац. аграр. ун-т. Суми. 2011. 20 с.

186. Базарнова М.А., Гетте З.П. Клінічна лабораторна діагностика. Практичні заняття з клінічної біохімії. Київ. Вища школа, 1994. С. 3–209.

187. Денни Мейер., Дж. Харви. Ветеринарная лабораторная медицина. Интерпритация анализов и диагностика. Москва. Софокл, 2007. С. 478с.

188. Murakoshi M., Ikeda R., Tagawa M., Nakayama T., Honma S., Mieda M. Immunolocalization of Androgen Receptor in Canine Prostatic Hyperplasia - Effect of Antiandrogen. Tokai J. Exp. Clin. Med. 1998. 23. 5. P. 209-212.

189. Eskersall P.D. The acute phase response in animals. Textbook of the Japanese society of veterinary clinical pathology. 1999. P. 10–21.

190. Ильницький Н.Г. Состояние белков острой фазы при лечении гнойных ран у свиней препаратом „Песил”. Мат. междунаrod. научн.–практ. конф. молодых ученых и преподав. учебн.завед. и научн.–иссл. учрежд. (22-23 мая 2001 г). Витебск, 2001. С. 94-96.

191. Рубленко М.В. Фібриноген у динаміці розвитку гострого запалення у свиней Вісник Білоцерк. держ.аграрн. ун-ту. Біла Церква, 1997. Вип. 3. Ч.1. С. 134-137.

192. Рубленко М.В. Метаболізм фібриногену при гнійному запаленні у свиней. Вісник Білоцерк. держ.аграрн. ун-ту. Біла Церква, 1997. Вип. 3. Ч.1. С. 131-134.

194. Рубленко М.В. Патогенетичні особливості запальної реакції у свиней при хірургічних хворобах та методи їх лікування: автореферат на здобуття вченого ступеня доктора. вет. наук : спеціальність: 16.00.05 Біла Церква, 2000. 35с.

195. Дубова О.А., Синдром ДВЗ як ускладнення після оваріогестеректомії у собак: лікування та профілактика. Наукові праці Полтавської держ. аграрн. академії. Полтава, 2000. Т.2. (21). С. 315–318.

196. Ханєєв В.В. Вміст фібриногену та активність фібринази у плазмі крові собак при інфікованих ранах і переломах кісток. Вісник Білоцерк.держ.аграрн.ун-ту. Біла Церква, 2002. Вип. 23. С. 213–217.

197. Гречко Е.А. Роль фибронектина как регулятора стромально-эпителиальных процессов в слизистой шейки матки. Медицина сегодня и завтра. 2000. № 4. С. 132–134.

198. Eckesall P.D., Saini P.K., McComb C. The acute phase response of acid soluble glycoprotein, alpha (1)-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive ceruloplasmin in the pig. Vet. Immunol. Immunopatho. 1996. Vol. 51. № 3-4. P. 377–385.

199. Ільніцький М.Г. Оцінка перебігу ранового процесу у свиней шляхом визначення фібронектин. Вісник Білоцерк. держ. аграрн. ун-ту. Біла Церква, 1997. Вип.3. Ч.1. С. 61–63.

200. Кноринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии. Цитокины и воспаление.–2005.–Т.4.–№4.–С. 45–49.

201. Захараш А.Д. Цитокиновий профіль крові у хворих на хронічний гепатит із холестатичним компонентом. Світ медицини та біології. 2005. №2. С. 33–37.
202. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018. 281(1). P. 8–27.
203. Ершов Ф.И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов. Вестник Российской АМН. 2006. №9–10. С. 45–50.
204. Маянский Н.А. Заславская М.И., Маянский А.Н. Апоптоз экссудативных нейтрофилов человека. *Иммунология.* 2000. №2. С. 11–13.
205. Bottema W.B. Nottle L.M., Howard T.D. et al. Interleukin 13 and interleukin 4 Receptor- α Polymorphism in Rhinitis and Asthma. *Int. Arch. Allergy and Immunology.* 2010. Vol. 153. №7. P. 259–267.
206. Rook G.A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis. *Curr. Mol. Med.* 2007. Vol. 7. №3. P. 327–337.
207. Рябичева Т.Г. Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В. [и др.] Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. *Новости «Вектор-Бест».* 2004. №4 (34). С. 12–16.
208. Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Арбузова М.И. Особенности хронических ран у больных сахарным диабетом и пути их коррекции *Эндокринная хирургия.* 2007. №1(1). С. 38–42.
209. Демьянов А.В. Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Цитокины и воспаление.* 2003. Т. 2. №3. С. 20–33.
210. Власенко С.А., Рубленко М.В. Вміст окремих цитокінів у крові корів з акушерськими, гінекологічними та гнійно-некротичними враженнями в ділянці пальця. *Наук. вісник НУБІП України.* 2009. №136.– С. 289–294.

211. Руденко П.А. Уміст прозапальних цитокінів у сироватці крові котів за умов операційної рани. Наук. вісник Білоцерк. націон. аграр. ун-ту. 2010. Вип.4.(76). С. 97–101.
212. Boldin M.P., Goncharov T.M., Gostev Y.V. Involment of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1 and TNF α receptor-induced cell death. *Cell.*–1996.–Vol. 111.–P. 255–261.
213. Strasser A., Connor L. O., Dixit V. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem.* 2000. Vol. 69. P. 217–245.
214. Osna J., Voigt S., Mathieu S., Lange A., Thon L., Davarnia P., Herdegen T., Linkermann A., Rittger A., Chan F. K., Kabelitz D., Schütze S., Adam D. TNF-induced necroptosis and PARP-1-mediated necrosis represent distinct routes to programmed necrotic cell death. *Cellular and molecular life sciences: CMLS.* 2014. Vol. 71. 2. P.331–348.
215. Deband M., Vittecog O., Descamps V. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2003. Vol.22. №1. P. 56–61.
216. Magged R.A. Tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus and anti-DNA autoantibody production. *Lupus.* 2002. Vol.11. №12. P. 850–855.
217. Гулевский А.К., Иванов Е.Г. Регенерация хряща коленного сустава под влиянием низкомолекулярной фракции кордовой крови. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2011. № 3. С. 69–74.
218. Морозова Р.П., Козулина Е.П., Николенко И.А. Плацента – источник биологически активных веществ. *Укр. Биохим журнал.* 1999. Т. 71. №4. С. 21–29.
219. Цуцаева А.А., Кудокоцева О.В., Щеглов А.В. Кордовая кровь как компонент поддерживающей терапии. *Пробл. криобиологии.* 2001. №3. С. 93–99.
220. Цуцаєва А.О., Глушко Т.О., Лобасенко Н.П. Гемокорд – препарат комплексної терапії. *Трансплантологія.* 2003. Т. 4. №1. С. 46–48.

221. Bieback K., Kern S., Kluter H. Critical parametres for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells*. 2004. Vol. 22. P. 625–634.

222. Бабийчук Л.А., Зубов П.М., Рязанцев В.В., Зубова О.Л., Кудокоцева О.В., Гурина Т.М. Кордовая кровь – альтернативный источник источник для регенеративной медицины: новые подходы к проблеме криоконсервирования. *Буковинський медичний вісник*. 2009. Том 13. №4. С. 23–26.

223. Гулевский А.К., Абакумова Е.С., Моисеева Н.Н., Долгих О.Л. Влияние фракции кордовой крови крупного рогатого скота на биохимические показатели крови при экспериментальной субхронической язве желудка у крыс. *Укр. біохім. журн.* 2008. т. 80. № 2. С. 120–126.

224. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А. Альфа-фетопроtein. Екатеринбург: УрО РАН. 2004. С. 20–57.

225. Абелев Г.И. Альфа-фетопроtein: биология, биохимия, молекулярная генетика. *Иммунология*. 1994. №3. С. 4–9.

226. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Альфа-фетопроtein: строение, функции и роль в эмбриогенезе. *Акушерство и гинекология*. 2002. №5. С. 6–8.

227. Semenkova L.M., Dudich E.I., Dudich I.V. Induction of apoptosis in human hepatoma cell by alpha-fetoprotein. *Tumor Biol*. 1997. Vol. 18. №5. P. 261–273.

228. Dudich E.I., Semenkova L.M., Dudich I.V. Alpha-fetoprotein causes apoptosis in tumor cell via a pathway independent of CD 95, TNF α R1 and TNF α R2 through activation of caspase-3-like proteases fetoprotein. *Eur. J. Biochem*. 1999. Vol. 266. №3. P. 750–761.

229. Dudich E.I., Semenkova L.M., Dudich I.V. Alpha-fetoprotein-induced apoptosis of cancer cell. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2000. Vol. 130. №12. P. 1127–1133.

230. Mizejewski G.J. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes and conformational variants. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2001. Vol. 226. №5. P. 377–408.

ДОДАТКИ

Додаток А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ****Статті у наукових фахових виданнях України**

1. Бондар С.В. Зміни вмісту окремих цитокінів у сироватці крові псів за хронічного простатиту при використанні сироватки кордової крові. Наукові горизонти. Житомир, 2018. № 9–10 (71). С. 115–120.

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

2. Бондар С.В. Поширення та структура патології передміхурової залози в псів. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія «Ветеринарні науки». Львів, 2018. Т. 20. № 92. С. 186–189.

3. Бондар С.В. Обґрунтування використання сироватки кордової крові за хронічного простатиту в псів. Вісник Сумського національного аграрного університету. Суми, 2018. Вип. 11 (43). С. 153–157.

4. Бондар С.В. Мікрофлора сечостатевого каналу псів за простатиту та чутливість її до антибіотиків. Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування. Харків, 2019. № 4. С. 19–22.

5. Бондар С.В. Стан макро- та мікроскопічних показників еякуляту псів за хронічного простатиту. Український часопис ветеринарних наук. Київ, 2019. Т. 10, № 4. С. 44–50.

Статті у закордонних виданнях

6. **Бондарь С.В.**, Краевский А.И. Гематологические и биохимические показатели кобелей при простатите. Ученые записки Витебской ордена «Знак почета» Госуд. академии ветеринарной медицины. Витебск, 2016. Т.52. Вип. 2. С. 262–268. (*Дисертант провів визначення гематологічних та біохімічних показників крові*).

Тези наукових доповідей

7. Бондар С.В. Поширеність патології передміхурової залози у псів залежно від породи, віку та пори року. Збірник матеріалів XIII Міжнародної науково-практичної конференції професорсько-викладацького складу та аспірантів [«Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва»]. Київ, 2014. С. 105–106.

Додаток Б **Затверджую**

Проректор з наукової роботи
Сумського національного аграрного
університету



на посаду навчального чи наукового закладу

В. М. Жмайлов

прізвище, ініціали

_____ 2018 р.

М.П.

А К Т

про впровадження використання результатів кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Бондаря Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарні науки), впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни "Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології" на кафедрі акушерства та хірургії для підготовки фахівців ОКР «Бакалавр» і «Магістр» за спеціальністю 211 "Ветеринарна медицина" протокол № 6 від 23 листопада 2018р.

Декан факультету ветеринарної медицини,

к. вет. наук, доцент

_____ О. Л. Нечипоренко

Завідувач кафедри акушерства та хірургії,

доктор ветеринарних наук, професор

_____ Красвський А.Й.

Затверджую

Додаток В
Проректор з науково-педагогічної,
наукової роботи

Полтавської державної аграрної
академії, кандидат

сільськогосподарських наук, доцент

О. О. Горб

« 21 » грудня 2018 р.

А К Т

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

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Бондаря Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарні науки), впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни "Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології" на кафедрі хірургії та акушерства для підготовки фахівців СВО «Бакалавр» і «Магістр» за спеціальністю 211 "Ветеринарна медицина" протокол № 4 від 21.12.2018 р.

Декан факультету ветеринарної медицини,
доктор ветеринарних наук, професор

Кулинич С. М.

Завідувач кафедри хірургії та акушерства,
доктор ветеринарних наук, професор

Киричко Б.П.

Додаток Г

Затверджую

Проректор з наукової роботи та
інноваційного розвитку

М. Д. Романчук

прізвище, ініціали

« _____ » 2018 р.

М.П.

А К Т

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

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Бондаря Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарна медицина), впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни «Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології» на кафедрі акушерства і хірургії для підготовки фахівців ОС «Бакалавр» і «Магістр» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» (затверджено на засіданні кафедри протокол № 3 від 09.11.18р.).

Декан факультету ветеринарної медицини,

к. вет. н., доцент

А. С. Ревунець

Завідувач кафедри акушерства і хірургії,

д. вет. н., професор

Г. М. Калиновський

Додаток Д Затверджую:

Перший проректор ХДЗВА,
кандидат ветеринарних наук, доцент


Д.В. Кібкало
«30» грудня 2018 р.

А К Т

про впровадження використання результатів кандидатської дисертаційної роботи у навчальний процес

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Бондаря Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарні науки), впроваджено у навчальну програму під час викладання дисципліни "Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин" на кафедрі ветеринарної репродуктології для підготовки фахівців ОКР «Бакалавр» і «Магістр» за спеціальністю 211 "Ветеринарна медицина" протокол № 10 від 18.12.2018.

Декан факультету ветеринарної медицини,
кандидат ветеринарних наук, доцент



О.В. Митрофанов

Завідувач кафедри ветеринарної репродуктології,
кандидат ветеринарних наук, доцент



С.Я. Федоренко

Додаток Ж

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

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Бондаря Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарні науки) впроваджено у навчальну програму дисципліни "Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології" на кафедрі акушерства і біотехнології репродукції тварин для підготовки здобувачів ОР «Бакалавр» і «Магістр» за спеціальністю 211 "Ветеринарна медицина".

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства і біотехнології репродукції тварин протокол № 20 від 25 квітня 2018 р.

Завідувач кафедри акушерства і біотехнології
репродукції тварин, доктор вет. наук, доцент

С.А. Власенко

Декан ФВМ, доктор вет. наук, професор

В.В. Сахнюк

ФОП Клецов А.М.

Додаток К
Ветеринарна клініка «Ветдопомога»

м. Суми

ВЕТЕРИНАРНА КЛІНІКА
"ВЕТДОПОМОГА"
м. Суми, вулиця Чкалова, 12
310542 22 73-04

АКТ**про впровадження використання результатів
кандидатської дисертаційної роботи у лікувальний процес**

Цим актом стверджується, що результати дисертаційної роботи Бондаря Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування псів за хронічного простатиту», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство (211 – ветеринарні науки), впроваджено у протоколах лікування псів за хронічного простатиту у ветеринарній клініці «Ветдопомога».

«21» листопада 2019 р.



Клецов А.М.