



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ**  
Департман за ветеринарску медицину



**Никола Перишић**

**ПРИМЕНА ФАРМАЦЕУТСКИХ**  
**ФОРМУЛАЦИЈА ЗА ИНДУКЦИЈУ**  
**ЕСТРУСА КОД КУЈА**

**Дипломски рад**

**Нови Сад, 2021.**



**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ**  
Департаман за ветеринарску медицину



**Кандидат:**

**Никола Перишић**

**Ментор:**

**Др Зорана Ковачевић**

**ПРИМЕНА ФАРМАЦЕУТСКИХ**  
**ФОРМУЛАЦИЈА ЗА ИНДУКЦИЈУ**  
**ЕСТРУСА КОД КУЈА**

**Дипломски рад**

**Нови Сад, 2021.**

**КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ  
ДИПЛОМСКОГ РАДА**

***Др Зорана Ковачевић, доцент - Ментор***

*за ужу научну област Фармакологија и токсикологија*

***Пољопривредни факултет, Нови Сад***

***Департман за ветеринарску медицину***

***Др Иван Станчић, редовни професор - Председник комисије***

*за ужу научну област редовни професор Репродукција и породиљство*

*домаћих животиња,*

***Пољопривредни факултет, Нови Сад***

***Департман за ветеринарску медицину***

***Др Ненад Стојанац, ванредни професор - III члан***

*за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа*

***Пољопривредни факултет, Нови Сад***

***Департман за ветеринарску медицину***

## ПРИМЕНА ФАРМАЦЕУТСКИХ ФОРМУЛАЦИЈА ЗА ИНДУКЦИЈУ ЕСТРУСА КОД КУЈА

### САЖЕТАК

Индуkcија еструса је изазивање фазе еструса мимо регуларног времена у коме би еструс требало да се јави. Са индуkцијом еструса се почиње у периоду анеструса. Треба имати у виду да фертилни еструс код куја није могуће изазвати уколико није завршена иволуција материце. Према томе, полни циклус кује не може бити краћи од 4 месеца. За индуkцију еструса код куја се могу примењивати агонисти гонадотропног рилизинг хормона (енг. *gonadotrophin-releasing hormone*, GnRH). Представници ове групе лекова су лутрелин, бусерелин, фертирелин, деслорелин, лупрелолд. Примењују се и агонисти допамина (бромокриптин и каберголин). Поред тога, примењују се и гонадотропини фоликулостимулирајући хормон (енгл. *follicle-stimulating hormone*, FSH) и лутеинизирајући хормон (енгл. *luteinizing hormone*, LH), затим хумани хорионски гонадотропин (енг. *human chorionic gonadotrophin* - HCG), гонадотропин из серума ждребне кобиле (енг. *pregnant mare serum gonadotropin*, PMSG), hMG (хумани менопауза гонадотропин) и синтетски естрогени (диетилстилбестерол).

**Кључне речи:** еструс, индуkција, гонадотропини

# USE OF PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR ESTRUS INDUCTION IN BITCHES

## SUMMARY

Induction of estrus is the induction of the estrus phase beyond the regular time in which estrus should occur. The induction of estrus begins in the period of anestrus. It should be borne in mind that fertile estrus in bitches cannot be caused if the evolution of the uterus is not completed. Therefore, the sexual cycle of a bitch cannot be shorter than 4 months. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists can be used to induce estrus in bitches. Representatives of this group of drugs are lutrelin, buserelin, fertirelin, deslorelin, luprelolide. Dopamine agonists (bromocriptine and cabergoline) are also used. In addition, gonadotropins, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), gonadotropins, human chorionic gonadotrophin (HCG), and gonadotropins are used. (pregnant mare serum gonadotropin, PMSG), hMG (human menopausal gonadotropin) and synthetic estrogens (diethylstilbesterol).

**Keywords:** *oestrus, induction, gonadotropin*

## САДРЖАЈ

1. Увод .....	5
2. Полни циклус куја .....	7
2.1. Фаза проеструса .....	8
2.2. Фаза еструса .....	10
2.3. Фаза диеструса .....	12
2.4. Фаза анеструса .....	13
3. Фармацеутски препарати за индукцију еструса код куја .....	15
3.1. Агонисти гонадотропног рилизинг хормона (GNRH) .....	16
3.2. Агонисти допамина .....	21
3.3. Гонадотропини .....	25
3.3.1. Хипофизни гонадотропини .....	25
3.3.2. Еквини хориони гонадотропин (eCG) .....	26
3.3.4. Хумани хориони гонадотропин (hCG) .....	29
3.3.5. Гонадотропин из серума ждребне кобиле (PMSG) ...	29
3.4. Синтетски естрогени (диетилстилбестерол).....	30
4. Закључци .....	32
5. Литература .....	33

## 1. УВОД

У савременој ветеринарској пракси постоји велики број индикација са којима се сусрећу ветеринари, а који су изузетно битни и за власнике паса и везан су за репродукцију и могућности контроле репродукције. Иако је последњих десетак година постигнут значајни напредак у терапијским могућностима везаним за репродукцију куја, појавила се потреба да се развијају новије фармацеутске формулације са мање нежељених ефеката и са побољшаним деловањем обзиром да је дошло до прекида производње неких старијих производа.

Познато је да неки од хормона који су се раније користили у репродукцији су или забрањени (естроген у Европској Унији) или су недоступни (гонадотропни хормони). Наиме, иако је употреба естрогена првотно забрањена због стварања резидуа у млеку и месу домаћих животиња, употреба ових хормона код кућних љубимаца се показала опасна због супресије коштане сржи, тромбоцитопеније, апластичне анемије, алопечија, циста на јајницима, цистичне хиперплазије ендометријума, неоплазија млечних жлезда, пиометре, као и неплодности. Иако нису забрањени за употребу код куја, остали стероидни хормони попут прогестерона и синтетских прогестина, ретко се користе због својих нежељених ефеката попут настанка цистичне хиперплазије ендометријума, супресије надбубрежне жлезде, дијабетес мелитуса и развоја млечне жлезде.

Физиологија репродукције мужјака и женке пса значајно се разликује од физиологије фармских домаћих животиња. Наиме, кује су моноестричне, несезонске животиње код којих у исто време спонтано настаје овулација више јајних ћелија. Пубертет код ових животиња наступа у старости од 6 до 14 месеци живота. Поред тога, код већине паса почетак пубертета је уско везан за расу и телесну развијеност кује

(Concannon, 2010). Полни циклус код куја траје дуже него код других врста, просечно око 6 месеци, а одликује га дуго трајање фазе анеструса (Daval, 2000). Наиме, током полног циклуса долази до промена на полним органима и у концентрацијама полних хормона. Поред тога, једна од специфичности полног циклуса код куја је та што лутеална фаза негравидних женки траје скоро исто колико и лутеална фаза гравидних женки ( $\sim 64 \pm 1$  дан). Након ове фазе настаје дуга фаза анеструса. Интереструсни интервал траје од 5 до 12 месеци, просечно 6 до 7 месеци (Concannon, 2010).

Како би се успешно извршила индукција еструса неопходно је добро познавање физиолошких карактеристика полних органа и хормонских промена за време полног циклуса. Поред тога, од изузетне важности је познавање фармацеутских препарата који се примењују у ову сврху. Индикације за индукцију еструса код куја су: претходно пропуштено или неуспело парење, погрешно време парења, лечење примарних или секундарних анестрија, синхронизација овулације за ембриотрансфер, претходни конзервативни третман пиометре итд (Шпољарић и Гереш, 2014).

У пракси се за индукцију еструса код куја примењују бројни хормонски протоколи. Међутим, резултат и успех индукције, овулације и коначног резултата, штењења, значајно варирају не само код различитих протокола већ и унутар сваког појединачног протокола. Наиме, проблем је што се у многим протоколима користе хормонски препарати који нису доступни свуда у свету (Concannon, 2002).

За индукцију еструса код куја се могу примењивати агонисти гонадотропног релизинг хормона (енг. *gonadotrophin-releasing hormone*, GnRH). Представници ове групе лекова су лутрелин, бусерелин, фертирелин, деслорелин, лупрелолд. Примењују се и агонисти допамина (бромокриптин и каберголин). Поред тога, примењују се и гонадотропини фоликулостимулирајући хормон (енгл. *follicle-stimulating hormone*, FSH) и лутеинизирајући хормон (енгл. *luteinizing hormone*, LH), затим хумани хорионски гонадотропин (енг. *human chorionic gonadotrophin* - HCG), гонадотропин из серума ждребне кобиле (енг. *pregnant mare serum gonadotropin*, PMSG), hMG (хумани менопауза гонадотропин) и синтетски естрогени (диетилстилбестерол) (Kutzler, 2005; Станчић, 2012).



## 2. ПОЛНИ ЦИКЛУС КУЈА

Ендокринологија полног циклуса код куја се разликује у односу на друге сисаре и заснива се на праћењу концентрације хормона полног циклуса у периферној крви (Concannon, 2002). Физиологија репродукције мужјака и женке код паса се значајно разликује од физиологије фармских домаћих животиња у бројним аспектима (Станчић, 2014).

Кује су моноестричне, несезонске животиње код којих у исто време спонтано настаје овулација више јајних ћелија. Пубертет код ових животиња наступа у старости од 6 до 14 месеци живота. Поред тога, код већине паса почетак пубертета је уско везан за расу и телесну развијеност кује (Concannon, 2010).

Полни циклус се дели на четири фазе: анеструс (80-240, просечно 150 дана), проеструс (5-20, просечно 9 дана), еструс (5-15, просечно 9 дана) и диеструс (50-80, просечно 60 дана). Проеструс и еструс представљају фоликуларну фазу циклуса, током које је доминантан хормон естроген, док метеструс и диеструс представљају лутеалну фазу циклуса на јајницима током које је доминантан хормон прогестерон. Оног тренутка када дође до пропадања жутог тела долази и до повратка свих полних хормона на базални ниво (Concannon, 2010). Полни циклус код куја траје дуже него код других врста, просечно око 6 месеци, а одликује га дуго трајање фазе анеструса (Davori, 2000). Током полног циклуса долази до промена на полним органима и у концентрацијама полних хормона. Поред тога, једна од специфичности полног циклуса код куја је та што лутеална фаза негравидних женки траје скоро исто колико и лутеална фаза гравидних женки ( $\sim 64 \pm 1$  дан). Након ове фазе настаје дуга фаза

анеструса. Инетреструсни интервал траје од 5 до 12 месеци, просечно 6 до 7 месеци (Concannon, 2010).

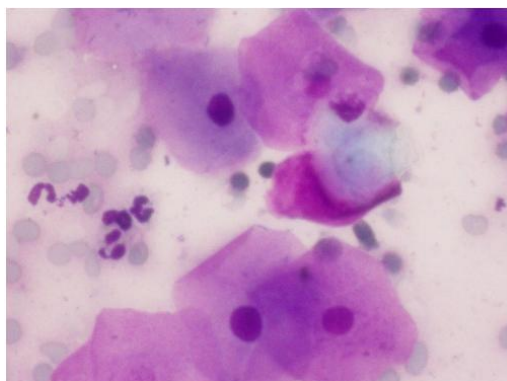
Полни циклус је под контролом неуроендокриних регулаторних механизма централног нервног система, хипоталамуса, хипофизе и репродуктивних органа. Наиме, према морфолошким и физиолошким променама на полним органима, посебно на јајницима, еструсни циклус се може поделити на две основне фазе: а) фоликуларна или естрогена и б) лутеална или прогестеронска фаза (Станчић, 2014).

Хормони који регулишу полни циклус женке су фоликулостимулирајући хормон (енгл. *follicle-stimulating hormone*, FSH) и лутеинизирајући хормон (енгл. *luteinizing hormone*, LH), естрогени (естриол, естрадиол и естрон), плацентални гонадотропни хормони и прогестагени или прогестини (прогестерон и прегнандиол). Хипоталамус лучи неурохормоне гонадотропни рилизинг хормон (енг. *gonadotrophin-releasing hormone*, GnRH), који хипофизним порталним системом долазе у аденохипофизу коју стимулишу да ослобађа гонадотропин FSH и LH. Они делују на јајнике током њиховог фоликуларног развоја, овулације и лутеалне фазе на начин да подстичу фоликуле или жуто тело на лучење естрогена или прогестерона у зависности од тренутне фазе циклуса (England, 2010.).

## 2.1. Фаза проеструса

Фаза проеструса настаје када спољашњи знаци раста концентрације естрогена постану видљиви (едем вулве и вагинални исцедак) (Concannon, 2010). Током проеструса, под утицајем GnRH, фреквенција лучења FSH и LH из предњег дела хипофизе се повећава. Ослобађање FSH из ћелија аденохипофизе регулисано је дејством ослобађајућег хормона из супраоптичких нуклеуса хипоталамуса (FSH-RH) (Вуковић, 2012), док се LH секретује у крвоток под утицајем ослобађајућег хормона из хипоталамуса (LH-Rh) (Станчић, 2014). Секреција се врши на сваких сат до два (Ђупић и сар., 2014). Ово повећавање фреквенце доводи до последичног повећања концентрације FSH и LH. Услед повећања концентрације FSH, настаје раст и сазревање фоликула, али и стимулација стварања естрадиола (Ђупић и сар., 2014). Са повећањем

величине фоликула, повећава се и концентрација естрогена. На почетку проеструса концентрација серумског естрадиола износи од 5 до 15 pg/mL (~20-55 pmol/L), пик је концентрација од 40 до 120 (просечно 70) pg/mL (~150-450, просечно 255 pmol/L) док у касном проеструсу износи између 50 и 120 pg/mL (Concannon, 2012). Ово повећање естрогена доводи до отицања вагине, вагиналне епителне пролиферације, орожавања епителних ћелија и едема.



**Слика 1.** Обојени вагинални брис у проеструсу (Christensen, 2012)

Помоћу цитолошког вагиналног брисева могу се пратити промене у типу ћелија вагиналне слузокоже. На почетку ове фазе доминирају парабазалне ћелије праћене већом количином неутрофила (Првановић и сар., 2005). Како концентрација естрогена расте тако ове парабазалне ћелије бивају замењене прво са малим интермедијарним сквамозним ћелијама, па великим интермедијарним ћелијама и на крају са орожалим епителним ћелијама које чине 98-100% ћелија бриса; неутрофили више нису присутни. Пик корнификације настаје 1-6 дана пре LH таласа (Christensen, 2012).

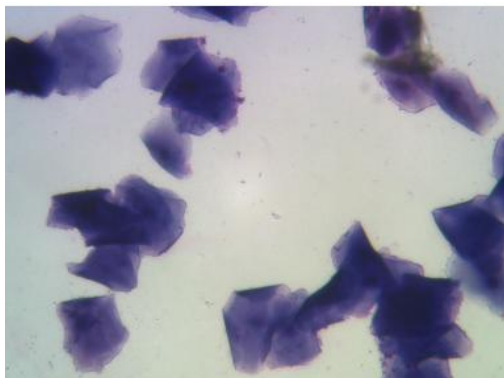
Вагиноскопијом се за време проеструса може уочити едематозна вагинална мукоза и зид вагине који има изглед ваздушних јастучића који формирају вагиналне наборе (Миљковић и сар., 2005). Приближавањем еструса едем се смањује услед пада концентрације естрогена и вагина добија наборан изглед. Може се уочити вагинална слуз (Concannon, 2010). Куја полако мења свој агресивни став према мужјацима. У овом периоду се луче феромони и метил п-хидроксибензоат што има за циљ да привуче мужјаке (Concannon, 2010).

Тренд повећања концентрације естрогена траје све до момента када фоликуларне ћелије почну да синтетишу прогестерон, након чега концентрација естрогена почиње да опада (Миљковић, 2000). Повећање концентрације прогестерона делује инхибиторно на секрецију GnRH, чиме настаје и смањење лучења FSH и LH, као и даља стимулација раста фоликула. LH је одговоран за финално сазревање јајне ћелије и овулацију. Овулација настаје при крају проеструса, 2 дана након што концентрација прогестерона досегне 2  $\mu\text{g/mL}$  (6,36 nMol/L) у крвном серуму (Првановић и сар, 2005). Проеструс престаје 0,5 до 3 дана након што естрадиол досегне свој пик, и дан након LH таласа (Concannon, 2010). Са ендокринолошке стране, фаза проеструса се завршава са преовулаторним LH пиком.

## 2.2. Фаза еструса

Еструс се код куја јавља као последица пада естрадиола који нормално почиње да опада мало пре почетка LH таласа и наставља да пада током еструса (Concannon, 2010). Фаза еструса почиње када куја дозволи парење, односно када концентрација LH достигне своју максималну вредност.

Дужина трајања еструса је променљива и траје од 5 до 15 дана (просечно 9). Са клиничке стране, еструс траје све док вагинална анатомија и цитологија не престану да указују на потпуну корнификацију или обилну регионалну десквацију. У брису су опет присутне неорожале ћелије и неутрофили. Ове промене настају типично 6-11 дана (просечно 8 дана) након LH таласа (Concannon, 2010).

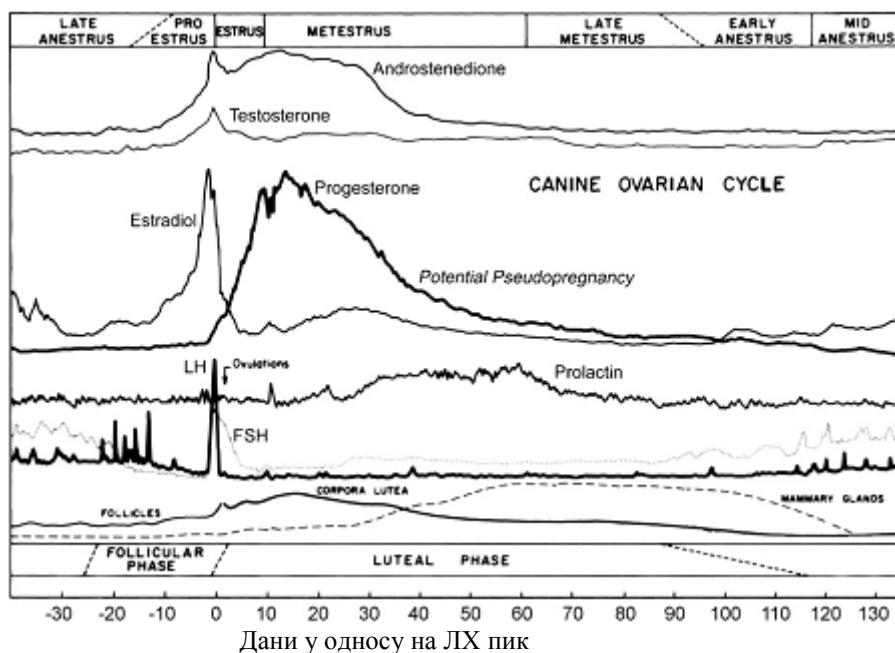


**Слика 2.** Обојени вагинални брис у еструсу  
(Christensen, 2012)

У неким случајевима, фертилни циклус са нормалним ендокриним профилем и еструсним понашањем може се јавити најраније 2 дана пре ЛН пика, али и 6 дана након ЛН пика; или се уопште не мора јавити. Естрадиол наставља да пада до концентрације типичне за касну фазу проеструса на средњу вредност од 10 до 20 pg/mL (40-90 pmol/L) (Concannon, 2009). Серумски прогестерон нагло скаче изнад 1-3 mg/mL (3-6 nmol/L) током преовулаторног ЛН таласа (одмах након или после 1-3 дана паузе) брзо настављајући да расте све док не достигне концентрацију од 10 до 25 mg/mL (30-80 nmol/L) 10 дана или мало након што се завршио еструс (Concannon, 2010).

Са припремом за оплодњу се почиње када концентрација прогестерона износи 5-6  $\mu\text{g/mL}$  (15,9-19,08 nmol/L) јер ће јајна ћелија бити спремна за оплодњу 48 часова након ових вредности. Са клиничког становишта, еструс траје све док је у вагини присутна потпуна корнификација плочастог епитела без великих десквамационих поља. Истањивање епитела и миграција неутрофила у лумен настају обично од 6. до 11. дана (просечно 8. дана) након ЛН пика. Концентрација естрадиола наставља да опада све до касне фазе проеструса када достиже средњу вредност од 10–20 pg/ml ( $\sim$ 40–90 pmol/l).

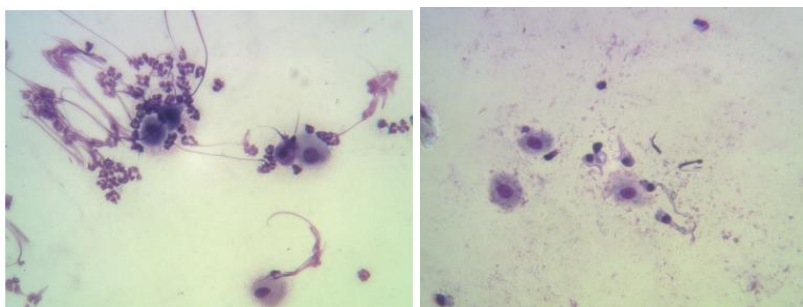
Врло је важно знати да сперматозоиди у женским репродуктивним органима могу опстати и до 7 дана, а да је јајну ћелију могуће оплодити најкасније 3 дана по овулацији (Christensen, 2012). Уколико не дође до оплодње јајна ћелија пропада (Миљковић и сар, 2005).



**Слика 3.** Шематски приказ промене концентрације репродуктивних хормона у полном циклусу код домаћих паса (Concannon, 2010).

### 2.3. Фаза диеструса

Након фазе еструса настаје фаза диеструса (метеструс) која је подједнаке дужине и код гравидних и код негравидних женки. У овој фази доминантан хормон је прогестерон. На почетку диеструса ниво прогестерона расте, да би услед пропадања жутог тела на крају диеструса његова концентрација почела да пада. Када концентрација прогестерона у серуму достигне константну вредност нижу од 1 до 2 ng/ml ( $\sim 3\text{--}6$  nmol/l) настаје фаза диеструса.



**Слика 4.** Обојени вагинални брис у диеструсу (лево) и анеструсу (десно) (Christensen, 2012)

На почетку диеструса концентрација прогестерона у серуму расте и од 20. до 35. дана између циклуса достиже највишу вредност од 15–80 ng/ml (~50–250 pmol/l) (Concannon, 2010). Затим концентрација прогестерона почиње да опада, да би између 55. и 90. дана (просечно 70. дана) концентрација прогестерона била нижа од 1 ng/ml (~3 pmol/l). Концентрација естрадиола варира у овом периоду. Средња вредност овог хормона износи 15–30 pg/ml (~15–110 pmol/l) (Concannon, 2010).

Фаза диеструса може се завршити преласком у анеструс, порођајем или лажним гравидитетом (Миљковић и сар., 2005).

## 2.4. Фаза анеструса

Фаза анеструса се одликује одуством знакова оваријалне активности. У поређењу са другим фазама циклуса, током анеструса концентрације естрадиола и прогестерона су на најнижем нивоу. Током ове фазе одсутна је оваријална активност која траје минимум 7 недеља након што прогестерон падне испод концентрације од 1–2 ng/ml. Просечна дужина трајања ове фазе износи од 18 до 20 недеља. Концентрација естрадиола у серуму током ове фазе је променљива али је у суштини ниска и просечно износи од 5 до 10 pg/ml (~15–35 pmol/l) (Concannon, 2009).

Између спорадичних, варијабилних и често високих пулсних осцилација (3–30 ng/ml) које се јављају на сваких 7 до 18 часова, или дуже, базална концентрација LH је такође ниска (<1–2 ng/ml). Концентрација FSH је висока (50–400 ng/ml, просечно 140),

а спорадично пулсаторно повећање концентрације FSH се примећује истовремено са LH импулсима. Прогестерон у серуму током анеструса остаје нижи 1 ng/ml (нижи од ~4 pmol/l). Најнижа концентрација прогестерона се бележи 30-40 дана пре проеструса и износи око 400 pg/ml (~1500 pmol/l) (Concannon, 2010).



### 3. ФАРМАЦЕУТСКИ ПРЕПАРАТИ ЗА ИНДУКЦИЈУ ЕСТРУСА КОД КУЈА

За индукцију еструса код куја се могу примењивати агонисти гонадотропног рилизинг хормона (GnRH). Представници ове групе лекова су лутрелин, бусерелин, фертирелин, деслорелин, лупрелолит. Наведени лекови представљају декапептиде и намењени су за парентералну примену. У односу на нативни GnRH, њихов потенцијал је за 15-30 пута већи код бусерелина (Cinone и сар., 1996), чак за 150 пута већи код деслорелина (Kutzler и сар., 2002.) и 160-180 пута већи код лутрелина (Concannon, 2002). Своју примену у синхронизацији еструса код куја налазе и агонисти допамина (бромокриптин и каберголин). Поред тога, примењују се и егзогени гонадотропини (LH, FSH, хумани хорионски гонадотропин (енг. *human chorionic gonadotrophin* - HCG), гонадотропин из серума ждребне кобиле (енг. *pregnant mare serum gonadotropin*, PMSG), hMG (хумани менопауза гонадотропин) и синтетски естрогени (диетилстилбестерол) (Kutzler, 2005; Станчић, 2012).

Важну улогу у индукцији еструса представља и инхибиција пролактина који има утицаја на излучивање гонадотропина и одговор јајника на њих. Његовом супресијом скраћује се период анеструса и индукује еструс (Albeiter и сар., 1988.; Jochle и сар., 1989). Данас се сматра да је третман пролактин инхибиторима најефикаснији метод индукције еструса код куја обзиром да је пролактин примарни лутеотропни хормон код ових животиња. Наиме, ако се са третманом прекине у моменту када се уоче знаци почетка проеструса, осемењавање резултира високим

процентом успешне концепције, сличном као и после осемењавања у нормалном (спонтаном) еструсу (Станчић, 2012).

### 3.1. Агонисти гонадотропног рилизинг хормона (GNRH)

Раст и развој антралних и терцијарних оваријалних фоликула су контролисани од стране фоликулостимулирајућег хормона. Овај хормон стимулише синтезу естрогена у ћелијама *teca interne*. Полуживот овог хормона износи око 170 минута (Стојић, 2004).

Експресија LH је изражена за време лутеалне фазе. Полуживот овог хормона износи око 30 минута (Стојић, 2004). LH је одговоран за пуцање зида фоликула, овулацију и подстицање развоја жутог тела тако што изазива нагло размножавање и лутеинизацију гранулоза ћелија унутрашњег зида прснутог фоликула. Овај хормон је примарно одговоран за почетак активности јајника, јер се показало да се његова концентрација у циркулацији повећава у периоду полног сазревања (Вуковић, 2012).

Код паса давање самог FSH не проузрокује фертилни еструс. Супротно томе, давање чистог свињског LH (PLH) кујама, у дози од 0,1 i.j./kg у року од 7 дана проузрокује у 100% проеструс, у 70% еструс и у 35% случајева гравидитет код анестричних куја (Verstegen и сар, 1999). Ови резултати указују да је LH ендокрини фактор који је дефицитаран у анеструсу и најважнији од гонадотропина у процесу преласка из анеструса у проеструс (Concannon, 2002). Употреба комерцијалних питуитарних LH препарата није доступна у већини земаља.

Модификовани протоколи који су примењени код хртова су се показали успешним и подразумевају давање таблета диетилстилбестрола (енгл. *diethylstilbestrol*, DES) у дози од 5 mg/дневно. Таблете DES-а се дају сваки дан све до 3. дана након очигледних знакова проеструса. Поред DES-а интрамускуларно се даје и FSH у дози од 10 mg 5, 9. и 11. дана индукованог проеструса (Bouchard и сар., 1993). Код 13 испитиваних паса, еструс се јавио код њих 9, овулација код 6, а гравидитет код 4 пса. Овулација се јавила око 8 дана након престанка давања DES-а. Ранија истраживања употребе PLH у дози од 5 mg уместо прве дозе FSH, показало је 100% успеха. Овај протокол није био успешан када је PLH замењен са hCG (Shille и сар., 1989). Употреба

самог DES-а се показала успешном код куја код којих је овај препарат дат у периоду од 95. до 129. дана након порођаја или лутеализе изазване простагландинима. Овулација се јавља око 14 дана након престанка давања DES-а (Bouchard и сар., 1993). Међутим, примећено је да код женки биглова које нису претходно третиране са PGFН, употреба самог DES-а не изазива фертилни еструс (Concannon, 2002).

За успешну индукцију фертилних еструса могу се користити и имплантати деслорелина код анестричних куја. Деслорелин је синтетски аналог гонадотропин-рилизинг хормона и потентнији је од њега. Имплементација деслорелина се врши 8-160 дана након последњег еструса, односно током касног анеструса 200-590 дана од еструса (Fontaine и сар., 2011). Имплантат деслорелина се апликује супкутано у пупчану регију јер се имплантат у тој регији лако налази и уклања. Коришћењем имплантата од 4,7 mg се обезбеђује дневна доза деслорелина од 25 $\mu$ g. Дан имплементације се сматра за нултни дан третмана. Имплантација деслорелина током периода анеструса довешће до еструса у року од 2 до 7 дана (просечно 4. дана) у зависности од расе, старости и величине. Исти ефекат се постиже и са каберголином али се еструс јавља тек након 20 $\pm$ 2 дана током раног анеструса; 14 $\pm$ 3 током средњег анеструса и 6 $\pm$ 1 током касног анеструса (Verstegen и сар., 1999). Дан овулације је онај дан када се утврди концентрација прогестерона од 5-6 ng/mL и када се на ултразавуку уоче знакови овулације (Fontaine и сар., 2011).

Код куја третираних деслорелином примећена је појава великих легла која су вероватно настала као последица јаче стимулације фоликула од стране GnRH агониста.

Имплантати су вађени на дан овулације, односно 15. или 21. дана уколико овулација изостане. Није примећена разлика уколико се имплантат уклони у време овулације (Fontaine и сар., 2011) или у време ЛХ пика (Kutzler, 2005).

Табела 1. Гонадотропини и естрогени коришћени за индукцију еструса код куја (Kutzler, 2007)

Бр. Куја	Протокол		Резултат		
	Индукција еструса	Индукција овулације	Проеструс % / еструс %	Овулација %	Гравидитет % / окот %
5	FSH 0.77–1.1 mg/kg IM једнократно	Није рађена	60 (у 5–12 дана)/20	40	20 (гравидитет)
4	FSH од 0.077–0.11 до 1.23–1.78 mg/kg IM једном дневно током 10 дана (дупла доза FSH сваки 2. дан)	Није рађена	50 (у 7 дана)/25	50	0 (гравидитет)
5	FSH од 0.077–0.11 до 1.23–1.78 mg/kg IM на сваких 48 h (поновити ниску дозу једном,, затим давати дупле дозе FSH сваки 2. дан); LH од 0.077–0.11 до 0.38–0.55 mg/kg IM сваких 48 h (поновити ниску дозу 4 пута, затим дати дуплу дозу у последња 2 понављања); FSH и LH се дају 1, 3, 5, 7, 9. и 11. дана	Није рађена	0/0	0	0/0
5	DES 0.19–0.21 mg/kg једном дневно PO током 14 дана; FSH 0.38–0.42 mg/kg	hCG 37.9–42.4 IU/kg IM 5. дана проеструса	80 (проеструс)	20	Изостао
5	DES 5 mg/dog PO једном дневно 6–9 d док се не јави проеструс	Није рађена	100/100	100	100/100
13	DES 0.1–0.2 mg/kg једном дневно PO током 14 дана; FSH 0.2–0.4 mg/kg IM 5, 9. и 11. дан	Није рађена	69 (еструс)	46	31(гравидитет)
16	LH 0.1 IU/kg 3x1 током 7 дана	Није рађена	100/44	44	37.5/37.5
10	HMG 1–7 IU/kg једном дневно IM током 9 дана	Није рађена	90/60	60	40/40

Табела 2. Гонадотропин релизинг хормон и агонисти коришћени за индукцију еструса код куја (Kutzler, 2007)

Бр. Куја	Протокол Индукција еструса	Резултат		
		Проеструс % / еструс %	Овулација %	Гравидитет % / окот %
36	GNRH 0.000015–0.000500 mg/kg IV сваких 90 мин током 7–9 дана	72 (проеструс за 5.1 ± 0.4 дана)/56	44	33 (гравидитет)
8	GNRH 0.000096–0.000139 mg/kg IV сваких 90 мин током 11–13 d	100 (еструс у току 23 дана)	87.5	87.5 (гравидитет)
8	GNRH 0.000040–0.000430 mg/kg IV сваких 87 мин током 9 d	75 (у току 2–4 дана)/62.5	50	37.5 (гравидитет)
10	Buserelin 0.0015 mg/kg SQ 3x1 током 11 дана и 0.00075 mg/kg SQ 3x1 током 3 дана	30 (проеструс за 18.6 ± 4.7 дана)	20	20 (гравидитет)
24	Lutrelin 0.0017–0.0025 mg/kg/d током 14–28 дана, преко SQ осмотске мини пумпе	87.5 (проеструс за 5.1 ± 0.4 дана)	75	37.5 <sup>a</sup>
18	Leuprolide 0.10 mg/kg SQ једном <sup>b</sup>	100 (еструс за 7–15 дана)	83	78
7	Deslorelin 2.1 mg имплант/пас <sup>c</sup> SQ једном	100 (еструс за 6–10 дана)	100	43 (гравидитет) <sup>a</sup>
6	Deslorelin 2.1 mg имплант/пас <sup>c</sup> једном	100 (еструс за 5–6 дана)	100	67 (гравидитет)
5	Deslorelin 2.1 mg имплант/пас <sup>c</sup> једном	100 (еструс за 5–6 дана)	80	40 (гравидитет)
3	Deslorelin 1.5 mg/dog <sup>d</sup> IM једном	100 (еструс за 5–6 дана)	10	100/100

<sup>a</sup> Прерана лутеална деградација<sup>b</sup> Индукција еструса, fertirelin 0.003 mg/kg IM дат првог дана еструса<sup>c</sup> Коришћени су пси расе бигл (5.4 – 13.6 kg)<sup>d</sup> Коришћени су пси расе Лејкландски теријер (6.8 – 9.1 kg)

. Поред тога, егзогени GnRH третман, изведен пулсатилном апликацијом (сваких 90 минута, током 6 до 12 дана) може да доведе до појаве фертилног еструса и гравидности код 60 до 70% третираних куја. Међутим, овај метод је за клиничку примену врло непрактичан. Релативно добри резултати се добијају када се GnRH даје после третмана са прогестероном (Станчић, 2012).

У Републици Србији за примену у ветеринарској медицини бусерелин је регистрован под заштићеним именима Неорелин®<sup>1</sup>, раствор за инјекцију, 4 µg/ml, 10 x 20 ml, Порцептал®<sup>2</sup>, раствор за инјекцију, 4 mcg/ml, 1 x 10 ml и Рецептал®<sup>3</sup> раствор за инјекцију, 0.004 mg/ml, 1 x 10 ml (Сажетак карактеристика лека, Неорелин®, Порцептал®, Рецептал®).

Бусерелин је синтетски пептидни хормон чије је дејство аналогно природном гонадотропин ослобађајућем хормону (GnRH). У предњем режњу хипофизе индукује ослобађање LH и FSH у крвоток. Како LH и FSH имају кључну улогу у коначном сазревању оваријалних фоликула, бусерелин има способност да подстакне и синхронизује физиолошко сазревање оваријалних фоликула у јајницима, овулацију и лутеинизацију и да побољша стопу концепције. Већа количина од препоручене дозе не стимулише додатно ослобађање LH и FSH (Сажетак карактеристика лека, Неорелин®, Порцептал®, Рецептал®).

У нашој земљи за примену у ветеринарској медицини деслорелин је регистрован под фабричким именом Супрелорин®<sup>4</sup> 4,7 mg, имплант, 4,7 mg, имплантатор (Сажетак карактеристика лека, Супрелорин®).



Слика 5. Лек Супрелорин®

Овај препарат има велику перспективу у менаџменту и контроли еструса код куја. Користи се у циљу индукције потенцијално фертилних проеструса код анестричних куја. Уклањање имплантата 10 дана након апликације доводи до повећања концепције у току еструса. Имплантати се апликују супкутано у пост-умбиликалној регији. Уклањају се нултог или првог дана након овулације (Plumb, 2018).

### 3.2. Агонисти допамина

Пролактин је хормон који производи хипофиза, а његова примарна функција је да заједно са естрогеном и прогестероном стимулише раст млечне жлезде и лучење млека. Лучење млека је спречено високим концентрацијама естрогена и прогестерона током диеструса. Тридесет дана након лутеалне фазе (и код гравидних и код негравидних куја), пролактин је главни фактор одржања жутог тела (секреције прогестерона). Хиперпролактинемија доводи до блокирања FSH и GnRH (McDonald, 1980). Концентрација пролактина у крви расте крајем гравидитета уз истовремени пад концентрације прогестерона (Coppannon, 2009). Нагли пад прогестерона након регресије жутог тела омогућава испољавање лактогеног ефекта пролактина и почетак лучења млека. Овај пад настаје у касној лутеалној фази циклуса.

Постоје индикације да пролактин утиче на дужину трајања анеструса тако што утиче на секрецију гонадотропина и оваријални одговор на гонадотропине. Супресија секреције пролактина се постиже давањем агониста допамина током анеструса (van Naaften и сар. 1989).

Агонисти допамина се користе како би се скратило трајање анеструса и за индукцију еструса. Куја се у фазу проеструса може увести дневним давањем каберголина у дози од  $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{дану}^{-1}$  или давањем бромкриптина у дози која се повећава све до вредности од  $0,1 \text{mg kg}^{-1} \text{дану}^{-1}$  до појаве знакова проеструса. Смањена доза каберголина ( $0,6 \mu\text{g kg}^{-1} \text{дану}^{-1}$ ) се такође показала ефикасном (Ajitkumar и сар, 2010; Cirit и сар, 2007). Дужина третмана варира од 8 до 40 дана, а ефикасност индукције еструса је високо повезана са тим у којој фази анеструса је започета индукција (van Naaften и сар, 1989; Verstegen и сар, 1999). Скорашња истраживања су

показала да коришћење естрадиол бензоата недељу дана пре употребе каберголина доводи до значајног смањења времена које је потребно да се изазове проеструс и уоче ефекти индукције. Кује које су третиране естрадиол бензоатом су раније показале знакове проеструса, а који је краће трајао, него код куја које су третиране само са каберголином (Mogheiseh и сар, 2017).

Индукција еструса агонистима допамина можда није нужно повезана са смањењем концентрације пролактина, али изгледа да имају директно стимулаторно дејство на лучење GnRH из хипоталамуса (Okkens и Kooistra, 2006).

Важну улогу у индукцији еструса представља и инхибиција пролактина који има утицаја на излучивање гонадотропина и одговор јајника на њих. Његовом супресијом скраћује се период анеструса и индукује еструс (Albeiter и сар., 1988.; Jochle и сар., 1989). Данас се сматра да је третман пролактин инхибиторима најефикаснији метод индукције еструса код куја обзиром да је пролактин примарни лутеотропни хормон код ових животиња. Наиме, ако се са третманом прекине у моменту када се уоче знаци почетка проеструса, осемењавање резултира високим процентом успешне концепције, сличном као и после осемењавања у нормалном (спонтаном) еструсу (Станчић, 2012).



Табела 3. Агонисти допамина који се користе за индукцију еструса код куја (Kutzler, 2007)

Бр. куја	Протокол	Резултат	
	Индукција еструса	Проеструс % / еструс %	Гравидитет % / окот %
6	Бромокриптин 0.02 mg/kg PO 2x1 до појаве проеструса	100 (проеструс за 47 ± 2 дана)	
5	Бромокриптин 0.05 mg/kg PO 2x1 до појаве проеструса	80 (проеструс за 28 дана)	Изостао
48	Бромокриптин 0.3 mg/куја током 3 дана, затим 0.6–2.5 mg/куја PO једном дневно наредних 3–6 дана након појаве еструса	100 (еструс)	83 (гравидитет)
Нема податка	Бромокриптин 0.10 mg/kg PO до појаве проеструса	80 (проеструс за 17–28 дана)	Нема податка
5	Cabergoline 0.005 mg/kg PO једном дневно 30 дана од LH пика па до појаве проеструса	80 (проеструс за 29.75 ± 5 дана)	0 (гравидитет)
5	Cabergoline 0.005 mg/kg PO једном дневно 3–8 дана након појаве проеструса или 40. Дана	80 (проеструс за 20 ± 3 дана)	60 (гравидитет)
5	Cabergoline 0.005 mg/kg PO једном дневно 3–8 дана након појаве проеструса или 40. Дана	100 (проеструс за 14 ± 3 дана)	100 (гравидитет)
5	Cabergoline 0.005 mg/kg PO једном дневно 3–8 дана након појаве проеструса или 40. Дана	100 (проеструс за 6 ± 1 дана)	80 (гравидитет)
12	Cabergoline 0.005 mg/kg PO једном дневно до појаве прелаза из проеструса у еструс	83 (проеструс за 23.5 ± 3.2 дана)	83 (гравидитет)

У Републици Србији за примену у ветеринарској медицини бромокриптин није регистрован. Међутим, у ветеринарској пракси се примењује бромокриптин регистрован за примену у хуманој медицини што је и дозвољено према каскадној реакцији дефинисаној у Закону о лековима и медицинским средствима Србије. Овај лек се у нашој земљи налази у промету под заштићеним именом Бромокриптин, 2.5 мг, таблета (Сажетак карактеристика лека, Бромокриптин®).

Бромокриптин инхибира секрецију пролактина хормона предњег режња хипофизе, без негативног утицаја на вредности других хормона хипофизе. Међутим, бромокриптин може смањити повишен ниво хормона раста (GH – *growth hormone*) код пацијената са акромегалијом. Ови ефекти се остварују захваљујући стимулацији допаминских рецептора. У пуерперијуму пролактин је неопходан за започињање и одржавање пуерпералне лактације. У другим околностима повећана секреција пролактина доводи до патолошке лактације (галактореја), и/или до поремећаја овулације. Као специфичан инхибитор секреције пролактина, бромокриптин се може користити како за превенцију или супресију физиолошке лактације тако и у терапији пролактином изазваних патолошких стања. Код аменореје и/или ановулације (са или без галактореје), бромокриптин се може користити за поновно успостављање еструса и овулације. Бромокриптин нема утицаја на пуерпералну инволуцију материце и не повећава ризик за настанак тромбоемболије. Бромокриптин побољшава клиничке симптоме у синдрому полицистичних оваријума тако што обнавља нормалну секрецију LH (Сажетак карактеристика лека, Бромокриптин®).

Бромокриптин се користи у дози од 2µg/kg два пута дневно перорално, током 21 дан. Улазак у еструс се јавља код 71-100% третираних јединки. Успешна концепција се јавља код око 83% третираних куја. Обавезно изазива повраћање код паса (Станчић, 2012.).

Каберголин поседује висок афинитет за допаминске рецепторе. Инхибише секрецију пролактина у предњем режњу хипофизе. Сматра се да је његов ефекат индукције еструса пре повезан са ефектима које врши као допамински агониста на секрецију GnRH, него са његовим ефектима на пролактин. У односу на бромокриптин, каберголин има дуже трајање дејства и мању тенденцију да изазове повраћање (Plumb, 2018).

Каберголин се користи у дози од 5 µg/kg једном дневно, перорално, до појаве проеструса, максимално до 30 дана. Улазак у еструс се јавља код 80-100% од

третираних јединки. Успешна концепција се јавља код 86-93% третираних куја. Код третираних животиња може да се јави хиперпигментација (Станчић, 2012).

### 3.3. Гонадотропини

Гонадотропини који се користе могу бити хипофизни (FSH и LH) и екстрахипофизни који су пореклом из постелице током гравидитета (хумани хорионски гонадотропин (енг. *human chorionic gonadotrophin* – hCG) и еквини хориони гонадотропин код кобиле (енг. *equine chorionic gonadotropin*, eCG), гонадотропин из серума ждробне кобиле (енг. *pregnant mare serum gonadotropin*, PMSG) или могу бити екстарховани из урина жена које су у постменопаузи (hMG - menotrophin).

#### 3.3.1. Хипофизни гонадотропини

FSH код куја има ефекат на формирање односно раст фоликула док LH изазива овулацију, те њихова примена изазива индукцију еструса. Ипак протоколи у којима се врши комбиновање доза ових хормона, с циљем да опонашају поступно повећање ендогеног FSH истовремено са повећањем LH током проеструса, нису били делотворни (Shille i sar. 1984). Разлог може бити тај што је у полном циклусу куја уочено повећање концентрације естрогена пре почетка проеструса, односно 30 дана до почетка еструса, који може да подстакне осовину хипоталамус-хипофиза- јајник и тако иницира повећано ослобађање LH (Jeffcoate, 1993). Због тога се у протоколима индукције еструса увео естроген (диетилстилбестрол), самостално или у комбинацији са FSH (Shille i sar. 1984). Хипофизни гонадотропини су се углавном користили у научно истраживачке сврхе због високе цене. Осим високе цене још једна негативна особина хипофизних гонадотропина је интерференција LH у пречишћеном FSH препарату са ендогеним LH, а таква LH унакрсна реактивност може трајати до 48 сати након апликације (Bouchard i sar., 1991). Такође, пријављене су и нежељене реакције код куја у облику акутних алергијских реакција након интравенске апликације LH (Bardens, 1971).

У Републици Србији се користе хумани препарати који су регистровани под следћим заштићеним именима Luveris®, 75 IJ, прахак и растварач за раствор за инјекцију, 75 IJ/ml, Gonal-f 300®, раствор за инјекцију у пену са улошком, 300 IJ/0.5 ml

и Vemfola®, раствор за инјекцију у пену са улошком, 75 ИЈ/ 0.125ml (Сажетак карактеристика лека Luveris®, Gonal-f 300®, Vemfola®).

### 3.3.2. *Еквини хориони гонадотропин (eCG)*

Еквини хориони гонадотропин код кобиле стимулише раст и лутеинизацију фоликула. На тај начин се, на јајнику гравидне кобиле, формира неколико тзв. акцесорних (секундарних) жутих тела, која настављају са продукцијом прогестерона, пошто примарно жуто тело, настало после овулације у фертилном еструсу, регресира око 2 месеца после овулације, тј. оплодње (Станчић, 2014). Давање eCG у уобичајеној дози од 20 i.j./kg/дневно током 10 дана у анеструсу, а потом и апликација „овулаторне дозе” од 500 до 1000 i.j. hCG-а, брзо доводе до појаве еструса. Овако изазван еструс се карактерише ниским фертилитетом, хиперестрогенизмом, оваријалним цистама, ановулацијом и неадекватном лутеалном фазом (Kutzler, 2007).

Исте дозе eCG, даване током 5 дана, након чега је апликован hCG, у неким истраживањима су показале високу стопу фертилитета (Arnold и сар, 1989), док у другим истраживањима нису показале значајнију стопу фертилитета (Сопсаттон, 2002). Тамо где се давање hCG инјекција показала успешном, након 5 дана од давањем eCG је стимулисан даљи развој фоликула и спонтана овулација након недељу дана. Мана овог протокола је у томе што не постоји уједначена пракса припреме eCG и различита доступност ових препарата. Друге дозе, учесталост и дужина давања ових препарата нису довољно истражени (van Naaften и сар., 1989).

**Табела 4.** Хорионски гонадотропин ждребне кобиле коришћен за индукцију еструса код куја (Kutzler, 2007)

Бр. куја	Протокол		Резултат		
	Индукција еструса	Индукција овулације	Проеструс % / еструс %	Овулација %	Гравидитет % / оког %
18	eCG 187 MU/пас IM једном	hCG 50 MU/пас у време давања ECG ињекционо	78 (еструс за 2-6 дана)	Нема података	50 (оштењених)
6	eCG 500 IU/пас 1x1 SC током 8-9 дана	hCG 500 IU/пас SC 10. дана третмана	100 (еструс за 10-14 дана)	100	Кује нису оплођене <sup>B</sup>
6	eCG 31.2-71.4 IU/kg 1x1 SC током 10 дана	hCG 31.2-71.4 IU/kg SC 10. дана третмана	50 (еструс)	50	50/50
7	eCG 15.6-35.7 IU/kg 1x1 SC током 10 дана	hCG 31.2-71.4 IU/kg SC 10. дана третмана	57 (еструс)	57	57/57
12	eCG 20 IU/kg 1x1 SC током 10 дана	hCG 31.2-71.4 IU/kg SC 10. дана третмана	58 (еструс)	58	58/58
8	eCG 44 IU/kg 1x1 IM током 9 дана	hCG 25-50 IU/kg IM 10. дана третмана	100 (еструс за 5-19 дана)	80	60 (гравидно)
5	eCG 44 IU/kg 1x1 SC током 9 дана	hCG 25-50 IU/kg IM 2. дана еструса	80 (еструс за 9-11 дана)	80	60 (гравидно)
8	eCG 110 IU/kg IM до три пута у интервалима од 7 дана	-	100 (еструс)	87.5	Нема података
3	eCG 110 IU/kg IM до три пута у интервалима од 7 дана	hCG 37-62.5 IU/kg SC 1. дана еструса	100 (еструс)	100	Нема података
8	eCG 18.9-31.2 IU/kg 1x1 SC током 14-20 дана	hCG 37-62.5 IU/kg SC 1. дана еструса или 21. дана третмана	87.5/62.5	75	Нема података
Нема података	ECG 20-50 IU/kg 2 пута у интервалу од 6 дана	hCG 500-10000 IU/пас <sup>F</sup> IM 2. дана еструса	100/60	Нема података	Нема података

**Табела 5.** Хорионски гонадотропин ждремне кобиле коришћен за индукцију еструса код куја (Kutzler, 2007)

Бр. куја	Протокол		Резултат		
	Индукција еструса	Индукција овулације	Проеструс % / еструс %	Овулација %	Гравидитет % / окот %
15	eCG 27.8-41.7 IU/kg 1x1 IM током 10 дана	hCG 27.8-41.7 IU/kg IM 10. дана третмана	100/87	100	20/20
5	ECG 27.8-41.7 IU/kg 1x1 IM током 10 дана	Гонадолиберин 0,003-0,004 mg/kg IM 10. дана третмана	100/60	100	0/0
11	ECG 44 IU/kg 1x1 IM током 9 дана	hCG 25-100 IU/kg IM 10. дана третмана	100/64	64	13/13 <sup>c</sup>
17	ECG 20 IU/kg 1x1 IM током 10 дана	hCG 500 IU/пас <sup>r</sup> IM 10. дана третмана	100 (проеструс за 4-6 дана)	Нема података	35/0
6	ECG 20 IU/kg 1x1 IM током 10 дана	hCG 31.2-71.4 IU/пас <sup>r</sup> IM 5. дана третмана	100 (проеструс за 4-6 дана)	Нема података	50 (гравидних)
14	ECG 20 IU/kg 1x1 IM током 10 дана	hCG 31.2-71.4 IU/пас <sup>r</sup> IM 5. дана третмана	100 (еструс)	Нема података	43 гравидних) <sup>c</sup>

### 3.3.4. Хумани хориони гонадотропин (hCG)

Хумани хориони гонадотропин код примата има улогу одржавања функције гравидитетног жутог тела (синтеза прогестерона) (Станчић, 2014). Давање hCG-а анестричним кујама проузроковало је проеструс код 9 од 10 куја. Њих 4 су остале гравидне (Wanke и сар, 1997). Протокол подразумева дневно давање инјекција (75 i.j.) hCG након давања Pergovet\*RTM (1 i.j. LH + 1 i.j. FSH) током 9 дана. Наиме, 40% гравидних куја указује на то да hCG може бити подједнако ефикасан код куја као и eCG.

У ветеринарској пракси је своју примену нашао хумани препарат који је регистрован под заштићеним именом Ovitrelle®, раствор за инјекцију, 250 µg/0.5ml (Сажетак карактеристика лека Ovitrelle®).

### 3.3.5. Гонадотропин из серума ждребне кобиле (PMSG, eCG)

У ветеринарској пракси се данас највише употребљавају екстрахипофизни гонадотропини. Наиме, највећу примену у пракси налази eCG који је уопштено успешнији у индукцији еструса од FSH. Наиме, у овим протоколима се употребљава дневна или недељна примена eCG хормона, субкутано или интрамускуларно.

Иако сам eCG осим фоликулогенезе може изазвати и спонтану овулацију код куја, неке животиње ипак неће овулирати поготово након једнократне апликације (Stornelli и сар., 2012). Због тога се уз eCG често користи и hCG управо ради подстицања овулације. Уобичајене дозе за eCG су биле од 20 И.Ј./кг с.ц. ако се давао кроз 5 дана или 50 И.Ј./кг и.м. ако се давао само једанпут док се hCG давао само једанпут након 5-7 дана од почетка давања eCG-а у дози од 500 И.Ј. по куји s.c. или i.m.. Ипак неки аутори дају контроверзни значај hCG хормона те према њиховим истраживањима апликација hCG због овулације је била неуспешна или пропраћена значајним нуспојавама. Cirit и сар., (2007.) су објавили да апликација hCG хормона није имала позитиван ефект на проценат овулације, проценат гравидитета и број штенади.

У нашој земљи је за примену код животиња регитрован eCG хормон под заштићеним именом Folligon®, прашак и растварач за раствор за ињекцију (сажетак карактеристика лека, Folligon®).



Слика 6. Лек Folligon®

Серумски или еквини гонадотропин испољава пре свега активност сличну FSH али такође у извесној мери и активност сличну LH. Састоји се од две нековалентно везане алфа и бета субјединице и високо је гликозилиран молекул. PMSG се везује за FSH и LH рецепторе и стимулише раст и сазревање фоликула у данима који предходе еструсу и овулацији (сажетак карактеристика лека, Folligon®).

Дозирање PMSG се врши апликацијом 20 IU/kg/дан у анеструсу, при чему се последњег дана терапије апликује и 500-1000 IU HCG-а. Примена eCG хормона има и доста недостатака, од имунолошких реакција до изненадног угинућа кује, а највећи проблем представља непредвидиви индивидуални одговор кује и прерана лутеолиза жутих тела (Carter, 1980). hMG се може примењивати код анестричних куја 5-10 дана у циљу индукције еструса. При томе доза овог препарата износи 75 IU.

### 3.4. Синтетски естрогени (диетилстилбестерол)

Третман само применом препарата синтетског естрогена даје врло слабу вредност успешне концепције, после осемењавања у изазваном еструсу. Међутим, постоје и ризици од нежељених дејстава након примене ових препарата (Станчић, 2012).

У склопу протокола за индукцију еструса код куја се користе ниске дозе сваког дана, током периода од 7 до 10 дана, после чега се врши третман гонадотропинима. Свакодневни третман дозом од 5 mg диетилстилбестерола, све до 2 дана после појаве знакова проеструса. Ако се ови знаци не појаве до 7. дана од почетка третмана, доза се



повећава на 10 mg у максималном трајању од следећих 7 дана. После појаве знакова проеструса куја се третира са 5 mg LH (5. дана), 10 mg FSH (9. дана) и 5 mg FSH (11. дана). Осемењавање у овако изазваном еструсу резултира високим процентом успешне концепције и нормалном величином легла. Нежељени ефекти који могу да се јаве укључују супресију коштане сржи, промене на кожи, увећање вимена и вулве, повећање стимулативног деловања прогестерона на материцу што може довести до цистичне хиперплазије ендометријума и могуће пиометре. (Станчић, 2012)

## **4. ЗАКЉУЧЦИ**

1. Индукција еструса се изводи код куја код којих није било успеха приликом парења, појаве анестрија или синхронизације еструса.
2. Индукција еструса се врши апликацијом чистог хипофизарног гонадотропина, лутеотропним хормоном, еквини хорионим гонадотропином и хуманим хорионим гонадотропином.
3. Чисти хипофизарни гонадотропини се користи ради стимулисања синтезе естрогена, а најуспешнија индукција фертилног еструса се постиже имплантацијом деслорелина код анестричних куја.
4. Лутеотропни хормон утиче на дужину трајања анеструса, те се у сврху индукције еструса користе агонисти допамина како би се извршила супресија секреције овог хормона.
5. Еквини хориони гонадотропин се даје током анеструса и брзо доводи до еструса који је ниског фертилитета.
6. Примена хуманог хорионог гонадотропина проузрокује проеструс код куја са степеном ефикасности од око 40%.
7. Мане индукције еструса се огледају у сложености постојећих протокола, непостојању устаљених протокола, варијабилној успешности интервенције, изостајању фертилног еструса и повећање ризика за настанак болести репродуктивног тракта.

## 5. ЛІТЕРАТУРА

1. Ajitkumar G, Praseeda R, Rajankutty K, Alex PC, Comparative efficacy of high vs low dose cabergoline treatment regimen in inducing fertile oestrus in anoestrus dogs, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9, 1735–8, 2010.
2. Arbeiter, K, W Brass, R Ballabio et al: Estrus induction and fertility with cabergoline, a prolactin inhibitor, in the bitch. *J. Small Anim. Pract.* 29, 781-788, 1988.
3. Arnold S, Arnold P, Concannon PW, Weilenmann, et al., 1989, Effect of duration of eCG treatment on induction of oestrus, pregnancy rates and the complication of hyper-estrogenism in dogs, *J. Reprod. Fertil. Suppl*, 39:115-22, 1989.
4. Bardens JW, Hormonal therapy for ovarian and testicular dysfunction in the dog, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 159, 1405, 1971.
5. Bouchard G, Youngquist RS, Clark B, et al, Estrus induction in the bitch using a combination diethylstilbestrol and FSH-P, *Theriogenology*, 36(1), 51-65, 1991.
6. Bouchard GF, Gross S, Ganjam VK, Youngquist RS, Concannon PW, Krause GF, et al., Oestrus induction in the bitch with the synthetic oestrogen diethylstilboestrol, *J Reprod Fertil*, 47, 515–6 1993.

7. Carter JG: Hormone treatment for nonproductive bitches. *Can. Vet. J.* 21, 185, 1980.
8. Christensen B, The physiology of ovulation timing in the bitch, *Veterinary Clinical Sciences*, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames, IA, 2012.
9. Cirit Ü, Bacinoglu S, Cangul IT, Kaya HH, Taş M, Ak K , The effects of a low dose of cabergoline on induction of estrus and pregnancy rates in anestrous bitches, *Animal Reproduction Science*, 101, 134–144, 2007.
10. Cinone M, Minoia P, Lacalandria G, Dellaquila M, Oestrus induction in the bitch with buserelin implant. *Reproduction in dogs and other carnivores*, Proc. Satell. Mtg. 13th ICAR, Sydney 32, 1996.
11. Concannon P, Methods for Induction of Estrus in Dogs Using Gonadotropins, GNRH or Dopamine Agonists, WSAVA 2002 Congress, 2002.
12. Concannon PW, Endocrinologic control of normal canine ovarian function, *Reprod Domest Anim*, 44, 2, 3-15, 2009.
13. Concannon PW, Reproductive cycles of the domestic bitch, *Anim. Reprod. Sci.* doi:10.1016/j.anireprosci.2010.08.028, 2010.
14. Ćupić V, Muminović M, Kobal S, Velez R, *Farmakologija*, Beograd, 2014.
15. Davol P, Canine Reproduction, Pristupljeno 21.11.2021, na mreži <http://www.labbies.com/reproduction1.htm>, 2000
16. England, G. C. W. (2010a): *Physiology and Endocrinology of the Female*. U: *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology*, second edition. (England, G., A. von Heimendahl, eds.). BSAVA. London. 1-8, 2010.
17. Jeffcoate IA, Endocrinology of anestrous bitches, *J. Reprod. Fertil.* 47, 69-76, 1993.

18. Jochle, W., K. Arbeiter, R. Post et al: Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *J. Reprod. Fertil.* 39, 199-207, 1989.
19. Kutzler M, Canine estrus induction using deslorelin, *Proc. Annual Meeting Eur. Vet. Soc. Sm. Animal reprod, Liege, Belgium Abstract, 2002.*
20. Kutzler M, Induction and synchronization of estrus in dogs, *Theriogenology*, 64:766–75, 2005.
21. Kutzler MA, Estrus induction and synchronization in canids and felids, *Theriogenology*, 68(3):354-374, 2007.
22. McDonald LE, *Veterinary Endocrinology and Reproduction*, Philadelphia: Lea & Febiger, 3rd Ed. pp. 21-23, 1980.
23. Miljković V, *Porodiljstvo*, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000.
24. Miljković V, Veselinović S, *Porodiljstvo, sterilitet i veštačko osemenjavanje domaćih životinja (IV ed.)*, Beograd: Veterinarska komora Srbije, 2005.
25. Mogheiseh A, Mosavi Ghiri MJ, Bandarian E, The clinical follow-up of estradiol benzoate priming during induction of estrus with cabergoline in dogs, *Topics in Companion Animal Medicine*, 32, 16–19, 2017.
26. Okkens AC, Kooistra HS, Anoestrus in the dog: A fascinating story, *Reproduction in Domestic Animals*, 41, 291–296, 2006.
27. Plumb D, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 9<sup>th</sup> edition, Pharma Vet Inc, Stockholm, Wisconsin, Wiley – Blackwell, 2018.
28. Prvanović Babić N, Karadjole T, Mačević N, Lojkić M, Bačić G, 2005, *Upravljanje rasplodivanjem pasa, Klinika za porodništvo i reprodukciju veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*, 2005.

29. Sažetak karakteristika leka Bemfola®, rastvor za injekciju, 75IJ/ 0.124ml, Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01363-16-001.pdf> (poslednji pristup 24.11.2021.)
30. Sažetak karakteristika leka Folligon®, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, Dostupno na: [https://www.alims.gov.rs/wp-content/blogs.dir/2/files/lekovi\\_veterina/smpc/323-01-00289-2015.pdf](https://www.alims.gov.rs/wp-content/blogs.dir/2/files/lekovi_veterina/smpc/323-01-00289-2015.pdf) (poslednji pristup 25.11.2021.)
31. Sažetak karakteristika leka Gonal-f® 300, rastvor za injekciju, 300 IJ/0.5 ml, Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01092-16-001.pdf> (poslednji pristup 25.11.2021.)
32. Sažetak karakteristika leka Luveris® 75 IU, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 75 IJ/ml, Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04131-15-001.pdf> (poslednji pristup 25.11.2021.)
33. Sažetak karakteristika leka Neorelin®, rastvor za injekciju, 4 µg/ml, Dostupno na: [https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi\\_veterina/smpc/323-01-00043-19-002.pdf](https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi_veterina/smpc/323-01-00043-19-002.pdf) (poslednji pristup 26.11.2021.)
34. Sažetak karakteristika leka Ovitrelle®, rastvor za injekciju, 250 µg/ 0.5 ml, Dostupno na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01426-18-001.pdf> (poslednji pristup 26.11.2021.)
35. Sažetak karakteristika leka Porceptal®, rastvor za injekciju, 4mcg/ml, Dostupno na: [https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi\\_veterina/smpc/323-01-00117-17-001.pdf](https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi_veterina/smpc/323-01-00117-17-001.pdf) (poslednji pristup 26.11.2021.)
36. Sažetak karakteritika leka Receptal®, rastvor za injekciju, 0.004 mg/ml, Dostupno na: [https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi\\_veterina/smpc/323-01-00443-17-001.pdf](https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi_veterina/smpc/323-01-00443-17-001.pdf) (poslednji pristup 26.11.2021.)

37. Sažetak karakteristika leka Suprelorin® 4.7 mg, implant, 4.7mg, implantator, Dostupno na: [https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi\\_veterina/smpc/323-01-00072-19-002.pdf](https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi_veterina/smpc/323-01-00072-19-002.pdf) (poslednji pristup 25.11.2021.)
38. Shille VM, Thatcher MJ, Lloyd ML, Miller DD, Seyfert DF, Sherrod JD, Gonadotrophic control of follicular development and the use of exogenous gonadotrophins for induction of oestrus and ovulation in the bitch, *J Reprod Fertil*, 39(Suppl.):103–13, 1989.
39. Shille VM, Thatcher MJ, Simmons KJ, Efforts to induce estrus in the bitch, using pituitary gonadotropins , *J Am Vet. Med. Assoc.* 184, 1469- 1473, 1984.
40. Stornelli, M.C., M.C. Garcia Mitacek, F. Gimenez et al.: Pharmacokinetics of eCG and induction of fertile estrus in bitches using eCG followed by hCG. *Theriogenology* 78, 1056–64, 2012.
41. Шпољарић Б, Гереш Д, Сложени гонадотропински протоколи за индукцију еструса у куја. Зборник предавања Научног симпозијума „Репродукција домаћих животиња. 9. – 12. октобра 2014., Дивчибаре, Србија, 2014.
42. Станчић И, Репродукција паса и мачака, Нови Сад: Универзитет у Новом Саду, Пољопривредни факултет, 2012.
43. Станчић И, Репродукција домаћих животиња, Нови Сад: Универзитет у Новом Саду, Пољопривредни факултет, 2014.
44. Stojić V, *Veterinarska fiziologija*, Naučna KMD, Beograd, 2004.
45. van Haaften B, Dieleman SJ, Okkens AC, Bevers MM, Willemse AH, Induction of estrus and ovulation in dogs by treatment with eCG and/or bromocriptine, *J Reprod Fertil*, 39(Suppl.):330–1, 1989.

46. Verstegen J, Onclin K, Silva L, Concannon P, Effect of stage of anestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs, *Theriogenology*, 51:597–611, 1999.
47. Vuković D, Kontrola reprodukcije krava visoke mlečnosti, primenom različitih homonskih metoda indukcije estrusa post partum, Doktorska disertacija, Novi Sad, Poljoprivredni fakultet, Departmant za veterinarsku medicine, 2012.
48. Wanke M, Farina J, Loza M, Rebuelto M, Concannon P, Induction of oestrus in bitches with normal and persistent anestrus using human menopausal gonadotropin (hMG), *Theriogenology*, 47: 935, 1997.