

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ
І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ
Факультет ветеринарної медицини
УДК 636.7.09:591.167:616-07/.08

«ПОГОДЖЕНО» Декан факультету ветеринарної медицини Цвіліховський М.І. (підпис) (ПІБ)

«ДОПУСКАЄТЬСЯ ДО ЗАХИСТУ» Завідувач кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин Вальчук Ф.А. канд. вет. н., доцент (ПІБ, науковий ступінь та вчене звання) (підпис)

« ____ » _____ 2022 р

« ____ » _____ 2022 р

КВАЛІФІКАЦІЙНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА
на тему: «Гермафродитизм і псевдогермафродитизм у собак:
поширення, діагностика та лікування»

Спеціальність 211 – Ветеринарна медицина (код і назва)
Освітня програма Ветеринарна медицина (назва)
Орієнтація освітньої програми освітньо-професійна (освітньо-професійна або освітньо-наукова)

Гарант освітньої програми д.вет.н., професор (науковий ступінь та вчене звання) (підпис) (ПІБ)
Костюк Володимир Кіндратович

Керівник магістерської кваліфікаційної роботи к.вет.н., доцент (науковий ступінь та вчене звання) (підпис) (ПІБ)
Лакатош Віктор Михайлович

Консультант з економічних питань к.вет.н., доцент (науковий ступінь та вчене звання) (підпис) (ПІБ)
Ситник Віталій Анатолійович

Виконала _____ (підпис) (ПІБ студента)
Гнатюк Ольга Михайлівна

КИЇВ – 2022

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ
І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ
Факультет ветеринарної медицини

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та біотехнології відтворення
тварин

к.вет.н., доцент _____ Вальчук О.А.

(науковий ступінь, вчене звання) (підпис) (ПІБ)

2021 року

ЗАВДАННЯ

ДО ВИКОНАННЯ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ МАГІСТЕРСЬКОЇ РОБОТИ СТУДЕНТУ

Гнатюк Ользі Михайлівні

(прізвище, ім'я, по батькові)

Спеціальність

211 – Ветеринарна медицина

(код і назва)

Освітня програма

Ветеринарна медицина

(назва)

Орієнтація освітньої програми

освітньо-професійна

(освітньо-професійна або освітньо-наукова)

Тема магістерської кваліфікаційної роботи «Гермафродитизм

псевдогермафродитизм у собак: поширення, діагностика та лікування»

затверджена наказом ректора НУБіП України від «01» листопада 2021р. №

1865С

Термін подання завершеної роботи на кафедру 2022, листопад, 1

(рік, місяць, число)

Вихідні дані до магістерської кваліфікаційної роботи: місце виконання роботи

клініка ветеринарної медицини дрібних домашніх тварин, університетські

лабораторії. Вивчення генетичної патології собаках проводили на тваринах

різного віку і різних порід.

Перелік питань, що підлягають дослідженню:

- Н
- Вивчити поширеність вродженої та спадково обумовленої патології у собак.
 - З'ясувати причини виникнення і патогенез гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак.
- Н
- Розробити алгоритм діагностики, диференційної діагностики та лікування собак з гермафродитизмом і псевдогермафродитизмом.
 - Визначити економічну ефективність розроблених заходів діагностики та лікування гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак.

Дата видачі завдання " _____ 2021р. 00

НУБІП України

Керівник магістерської кваліфікаційної роботи _____ Лакатош В.М.

(підпис) (прізвище та ініціали)

Завдання прийняла до виконання _____ Гнатюк О.М.

НУБІП України _____

(підпис) (прізвище та ініціали студента)

Н

НУБІП України

НУБІП України

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	8
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	12
1.1. Механізми виникнення гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак	12
1.1.1. Статева диференціація і її порушення	13
1.1.2. Хромосомні аномалії	17
1.1.3. Аномалії гонад	20
1.2. Діагностика гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак	24
1.3. Лікування собак з гермафродитизмом і псевдогермафродитизмом	26
1.4. Висновки по огляду літератури	36
РОЗДІЛ 2	
НАПРЯМИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	38
2.1. Матеріали та методи досліджень	38
2.2. Характеристика бази виконання роботи	41
РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	44
3.1. Поширення вродженої та спадково обумовленої патології серед неплідних сук, що поступали в Можа Lecznicza Lubieszyn упродовж 2021-2022 рр.	44
3.2. Результати дослідження сук контрольної групи	46
3.3. Результати дослідження сук дослідної групи	54
РОЗДІЛ 4	
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ЇХ ЕКОЛОГІЧНЕ ТА ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ	62
ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	69
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	71

РЕФЕРАТ

НУБІП України

Кваліфікаційна магістерська робота загальним обсягом 76 с., містить 41 рис., 13 табл., 45 джерел літератури.

Мета роботи – вивчити поширеність, вдосконалити алгоритм діагностики та лікування гермафродитизму та псевдогермафродитизму у сук.

У першому розділі розглянуто механізми виникнення вродженої неплідності у собак в ембріональний період розвитку тварин наслідком яких є постнатальне порушення статевого розвитку (disorders of sexual development).

Акцентовано увагу на аномаліях які виникають процесі запліднення і утворення зиготи, через хромосомні патології внаслідок порушення каріотипу та в період статевого диференціювання ембріонів і плодів. Також питання поширення, діагностика гта лікування собак з гермафродитизмом і псевдогермафродитизм.

В другому розділі наведені матеріали і методи досліджень, які включають клінічні, лабораторні (гематологічні, гормональні, цитологічні, гістологічні, генетичні) та інструментальні (УЗД).

В третьому розділі наведені результати дослідження поширення вродженої та спадково обумовленої патології серед неплідних сук, що поступали в Можа Lecznica Lubieszyn упродовж 2022 рр. по результати вивчення різних методів діагностики і лікування собак з гермафродитизмом і псевдогермафродитизм.

У четвертому розділі проведено аналіз узагальнення результатів дослідження, економічне та екологічне їх обґрунтування

Висновки та пропозиції виробництву:

1. Аналіз захворюваності тварин, власники яких звертались в клініку ветеринарної медицини «Можа Lecznica Lubieszyn» упродовж 2022 року показав, що кількість акушерської, гінекологічної та андрологічної патології у собак складала 23%, серед них поширеними були дистоції у сук та неплідність. Вроджені та спадково обумовлені хвороби, що є причиною

неплідності у собак, не мали значного поширення (<1%), однак є актуальною проблемою ветеринарної медицини.

2. Гермафродитизм та псевдогермафродитизм (інтерсексуальність) виникають у собак у ембріональний період через відхилення під час хромосомного, гонадного та фенотипового визначення (диференціації) статі і мають суттєві відмінності: істинний гермафродитизм характеризується одночасною наявністю оваріальної та тестикулярної тканин і виявляється як реверсія статі з різним каріотипом та фенотипом, а псевдогермафродитизм – наявністю у собак гонад однієї статі (або самця або самиці) та ознаками двостатевості зовнішніх статевих органів і поділяється на інтерсексуалізм самця та інтерсексуалізм самиці.

3. Результати клінічних досліджень неплідних сук контрольної і дослідної груп показали, що середній вік тварин коливався у межах 2-4 р., загальний стан, середні показники температури, пульсу, дихання, стан шкіри та слизових оболонок були у межах норми; в анамнезі – у всіх тварин виявлялися слабкий або субклінічний еструс, при огляді – вульва була нормальних або незначно зменшених розмірів, клітор збільшений (у 2-х тварин з кісточкою в середині), матка не пальпувалась, виділення із статевих органів відсутні, або незначні прозорі, слизисті.

4. Результати гематологічних досліджень сук обох груп не виявили специфічних змін: кількість еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну у тварин були переважно на нижній межі (60%) або в нормі, лейкограма – без відхилень.

5. Діагностичну цінність для диференціальної діагностики гермафродитизму та псевдогермафродитизму мали дослідження гормонального статусу самиць. Більш ефективними було визначення в крові статевих стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону та тестостерону) у порівнянні з цитологічними дослідженнями мазків із слизової оболонки матки.

6. Важливе значення для постановки діагнозу і прийняття рішення щодо лікування і подальшого використання тварин у влёмінній роботі мало

проведення цитогенетичних досліджень (каріотипування): в дослідній групі воно дозволило встановити, що у 2-х тварин (50%) каріотип був в нормі (78XX), а у інших – порушений (відповідно 78X0 та 78XX/XY).

Найкращу діагностичну ефективність у неплідних сук з ознаками гермафродитизму мав алгоритм, використаний у дослідній групі, який включав фенотипову, гонадну, паспортну, психологічну (сексуальна поведінка), гормональну (визначення стероїдних статевих гормонів) та генетичну (каріотипування) оцінку, що дозволило не тільки диференціювати істиний та псевдогермафродитизм, виявити інші патології та сук потенційно придатних до розведення.

8. Суки з гермафродитизмом та інтерсексуальністю непридатні до відтворення, тому для їх лікування доцільним є проведення оваріогістеректомії та хірургічної корекції зовнішніх статевих органів (за необхідності).

9. Для впровадження у практику ветеринарної медицини пропонується комплексна діагностика і диференційна діагностика гермафродитизму та інтерсексуалізму, яка базується визначенні статевієї приналежності тварини з використанням клінічного, лабораторних (гормональних, каріотипування, гістологічних) та інструментальних (УЗД) досліджень.

Ключові слова: гермафродитизм, псевдогермафродитизм, інтерсексуальність, неплідність, каріотипування, оваріогістеректомія

НУБІП України

НУБІП України

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ

К

ДГТ або DHT – дигідротестостерон

УЗД – ультразвукове дослідження

FGF9 – ген FGF9, фактор росту фібробластів

DAX1 – dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1

DSD – розлади сексуального розвитку

FOXL2 – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у на короткому плечі 3-ї хромосоми

MIS – антимюллерів-гормон

PMDS – синдром персистуючих Мюллерових протоків

RSP01 – білок, який кодується однойменним геном, розташованим на короткому плечі 1-ї хромосоми.

SEI – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у на короткому плечі 11-ї хромосоми

SOX9 – SRY-box transcription factor 9, білок, який кодується однойменним геном, розташованим у на короткому плечі 17-ї хромосоми

SRY – sex-determining region Y, ділянка Y-хромосоми, що визначає стать

WNT – wntless-related protein

WNT4 – білок, який кодується однойменним геном, розташованим на короткому плечі 1-ї хромосоми.

НУБІП Україна

НУБІП Україна

ВСТУП

НУВІП І УКРАЇНИ

Вроджені та спадково обумовлені захворювання у собак можуть завдавати значної шкоди розплідникам і є актуальним питанням ветеринарної медицини дрібних домашніх тварин. Попри незначне поширення, кількість виявлених генетичних патологій достатньо велика. Дж. Паджетт визначив 437 генетичних хвороб, що можуть сприяти виникненню патологій різних органів і систем собак різних порід, в т.ч. – 14 патологій репродуктивної системи (рис.1)[8].



Рис. 1. Спадкові патології собак і котів, пов'язані з порушенням репродуктивної функції згідно Д. Паджетта [8]

Причинами виникнення цих захворювань є різноманітні мутації, які часто передаються з покоління в покоління без будь-яких шкідливих наслідків, оскільки переважна частина з них є рецесивними. Але у чистовородних собак спадкові патології часто є наслідком свідомого інбридингу. Захворювання репродуктивної системи спадкового походження вивчені недостатньо. Особливий інтерес представляє вивчення гермафродитизму у собак [4].

Термін «гермафродит» (з грец. *Ερμαφρόδιτος*) взято з грецької міфології, згідно якої син Гермеса і Афродіти, хлопець надзвичайної краси, що не

НУВІП І УКРАЇНИ

відповідав взаємністю на кохання німфи, на її прохання був навечно поєднаний з нею: боги злили Німфу і Гермафродита в єдину двостатеву істоту [6].

Гермафродитизм поділяють на істинний та псевдогермафродитизм [8]. Термін «псевдогермафродитизм» був запроваджений Клебсом Е. (1876), а пізніше Гольдшмідт Р. (1923) для характеристики порушень статевого розвитку (DSD, disorders of sex development) увів термін «інтерсексуальність».

В кінології ці питання вивчені недостатньо. Аномалії, які виникають в ембріональний період розвитку тварин, призводить до порушення статевого розвитку (disorders of sexual development, DSD). Представляє інтерес кілька важливих етапів вагітності, порушення яких впливає на рівень вроджених патологій: а) у процесі запліднення і утворення зиготи, однією з причин появи DSD є хромосомні патології внаслідок порушення каріотипу; б) період статевого диференціювання ембріонів і плодів.

Діагностика DSD у собак є складною і проводиться за результатами клінічного, лабораторних (гормональних, каріотипування, гістологічних) та інструментальних (УЗД та рентгенологічного) досліджень.

Важливим є проведення цитогенетичних (каріотипування) та молекулярно-генетичних (наприклад, ПЛР-тести на SRY) тестів які дозволяють встановити каріотип та виявляти ушкодження структури ДНК собак.

Мета роботи – вдосконалити алгоритм діагностики гермафродитизму та псевдогермафродитизму у сук. Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

- вивчити поширеність вродженої та спадково обумовленої патології у собак;
- з'ясувати причини виникнення і патогенез гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак;
- розробити алгоритм діагностики, диференційної діагностики та лікування собак з гермафродитизмом і псевдогермафродитизмом;
- визначити економічну ефективність розроблених заходів діагностики та лікування гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак.

Об'єкт дослідження – неплідні суки різних порід.

Предмет дослідження – гермафродитизм і псевдогермафродитизм у собак.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, УЗД, статистичні.

Новизна роботи – удосконалено і апробовано алгоритм діагностики і диференціальної діагностики гермафродитизму і псевдогермафродитизму, який полягає у комплексній оцінці найбільш інформативних показників анамнезу, клінічних, лабораторних та інструментальних методів для ідентифікації статі (відповідності) фенотипового, гонадного, гормонального та генетичного критеріїв).

Результати роботи були представлені на 1-му етапі Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт (НУБіП України, 2021 р.), доповідались на Міжнародній науковій конференції «Єдине здоров'я-2022» (НУБіП України, м.Київ, 22-24 вересня 2022) та опубліковані у вигляді тез [2].

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Механізми виникнення гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак

Гермафродитизм собак – це уроджене захворювання, коли в одному організмі наявні одночасно статеві органи самки і самця. Воно виникає в ембріональний і плідний періоди розвитку тварин, коли проходить статева детермінація і диференціація. Визначення статі кожної тварини відбувається відповідно статевому генотипу особини і спрямовує відповідну диференціальну тканину статевих залоз, що додатково впливає на статеву диференціацію відповідних супутніх статевих органів. Те, що колись вважалося відносно простим шляхом, де наявність Y-хромосоми викликає розвиток самців, а відсутність – призводить до пасивного розвитку самки, в даний час розглядається як більш складний процес.

У процесі внутрішньоутробного розвитку відхилення можуть виникати під час хромосомного, гонадного та фенотипового визначення або диференціації статі, що призводить до дефектів репродуктивної системи. Інтерсекс розвивається як наслідок певних патологічних порушень, таких як химеризм, мозаїцизм, секс-реверсивний синдром і чоловічий або жіночий псевдогермафродитизм. Діагностика цих розладів має ґрунтуватися на перевірці хромосом, статевих залоз та фенотипового вигляду репродуктивних органів [17].

Нормальний пренатальний статевий розвиток ссавців залежить від послідовного завершення трьох етапів. Перший – це нормальна сегрегація статевих хромосом у гамети. Під час запліднення зигота містить дві статеві хромосоми: XX або XY. Другим етапом є «переведення» хромосомної статі

в статеві залози, при цьому у ХХ осіб розвиваються яєчники, а у ХУ особин

сім'яники. У самців стать статевих залоз визначається генами на аутосомах і статевих хромосомах. Третій етап – диференціація внутрішніх і зовнішніх статевих органів, яка залежить від гормонів сім'яників та їх рецепторів і сигнальних шляхів в органах-мішенях. Маскулінізація статевих органів відбувається у відповідь на гормони сім'яників, тоді як статеві органи самок розвиваються за їх відсутності.

Нормальна кількість хромосом для собак становить 78 хромосом (78, ХХ у суки чи 78, ХУ у пса) [1]. У процесі мейозу утворюються гамети, які містять гаплоїдний набір хромосом, при цьому ооцити містять лише Х-хромосому матері, а сперматозоїди – або Х, або Y-хромосому від батька. Стать майбутнього нащадка закладається під час запліднення і залежить від сперматозоїда: якщо він містить Х-хромосому, то зигота буде мати статеві хромосоми ХХ і буде розвиватися самиця, а якщо Y-хромосому, – зигота матиме статеві хромосоми ХУ і буде розвиватися як самець.

Під час раннього ембріонального розвитку особини ХХ і ХУ спочатку розвиваються однаково: первинні статеві клітини зі слизової оболонки жовткового мішка мігрують до задньої кишки та генітального хребта, де вони знаходяться в недиференційованій статевій залозі. Формуються примітивні статеві каналики – парні мезонефральні протоки (Вольфові) у самця або парамезонефральні (Мюллерові) у самки.

1.1.1. Статева диференціація і її порушення

У пса диференціація сім'яників спостерігається вже на 36 день гестації. За наявності Y-хромосоми ділянка Y, що визначає стать, хромосомний ген SRY, є початковим геном, який кодує майбутню наявність сім'яників, а фактор, який разом з транскрипцією інших генів, таких як SF-1, ініціює складний інтерактивний каскад генетичних сигналів (рис. 1.1).

SR γ , схоже, діє на ген SOX9, активація якого постійно посилюється позитивними петлями прямого зв'язку, включаючи важливий встановлений зв'язок з FGF9.

На додаток до активації SR γ , SF-1, здається, також необхідний для ініціації експресії SOX9. Обидва протеїни (SR γ і SF-1) зв'язуються в тій самій ділянці послідовності ініціаторів SOX9. Потім SOX9 ініціює утворення клітин Сертолі та організацію статевих канатиків у ембріона. Ген SR γ активний лише протягом дуже короткого періоду часу (дні або години) ембріогенезу, але SOX9 залишається активним протягом усього життя всередині клітин Сертолі. SOX9, схоже, зможе зайняти місце SR γ в активації SOX9 поряд із SF-1 і FGF9 [17].

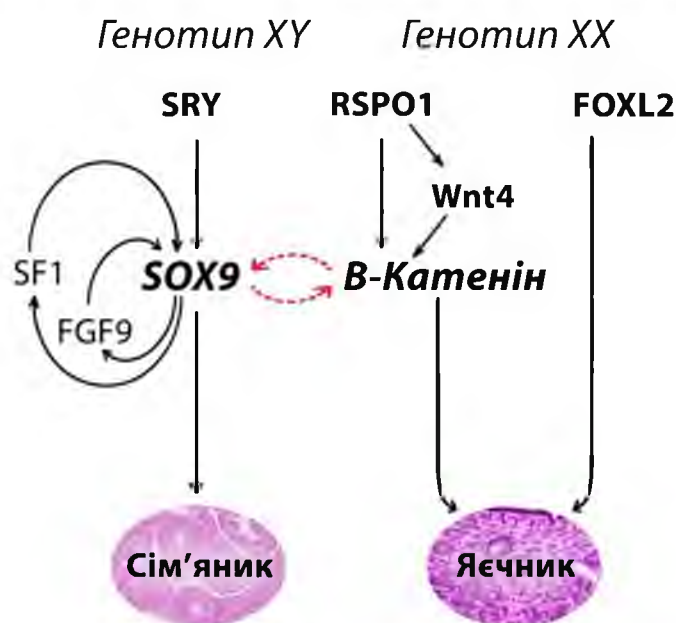


Рис.1.1. Огляд генів та відповідних білків, які беруть участь у статевій детермінації ссавців (згідно [17])

Поки клітини Сертолі диференціюються, статеві канатки зливаються, утворюючи мережу сітки сім'яника. SOX9 додатково пригнічує дію Wnt4 і FOX12, важливі гени в яєчниках.

Клітини Сертолі розвиваються за секреції SF-1, речовини, що інгібує антимюллерів гормон (MIS), який індукує регресію Мюллерових протоків. Утворення ранніх клітин Сертолі стимулює диференціацію інших клітин в клітини Сертолі. Інтерстиціальні клітини (Лейдига) утворюються наступними і також завдяки стимуляції SF-1 виділяють тестостерон.

Тестостерон стимулює дозрівання Вольфових протоків в придатках сім'яників.

Фермент 5-редуктаза перетворює тестостерон в дигідротестостерон (ДГТ), який є основним андрогеном, відповідальним за стимуляцію уrogenітального синуса, щоб диференціюватись на передміхурову залозу та уретру, статевий горбок – на пеніс, а припухлості статевих органів закриваючись, утворюють калитку (мошонку).

Опускання сім'яника відбувається в 3 етапи: черевна транслокація, трансінгвінальна міграція та пахово-кротальна міграція. Спочатку сім'яники лежать у заочеревинній позиції, прикріплені до зв'язкового губернакулуму, який проходить через черевну порожнину та паховий канал, що прикріплюється дистальніше до мошонки. Абдомінальна транслокація включає експресію ряду генів і тільки частково залежить від стимуляції тестостероном. Трансінгвінальна міграція здійснюється шляхом внутрішньочеревного тиску, що проштовхує сім'яники через паховий канал (незалежно від тестостерону). Під впливом тестостерону закривається паховий канал, втягуючи сім'яник в остаточне положення у мошонці (рис.1.2).

Статева диференціація у самиці. Через брак знань протягом багатьох років жіноча диференціація вважалася пасивним процесом. Хоча весь шлях досі не зрозумілий, тепер відомо, що процес активний. За відсутності Y-хромосоми, а отже, відсутність SRY, балансу для експресії генів, що підтримує чоловічу диференціацію (пом'якшується SOX9 і FGF9), відбувається жіноча диференціація. RSPQ1 – ген, що активується під час

розвитку яєчників, опосередковує активацію Wnt4 через β -катеніновий шлях. SOX9 і β -катенін інактивують один одного в цитоплазмі. До критичної точки ембріонального розвитку, той оміок, який перевищує інший, дифундує в ядро і регулює транскрипцію різних генів.

Посилення регуляції β -катеніну підтримує транскрипцію генів, необхідних для жіночої диференціації, включаючи Wnt4 (навпаки, дефіцит β -катеніну дозволяє SOX9 підтримувати транскрипцію генів, важливих для диференціації у самців) (рис. 1.2).



Рис.1.2. Детермінація статі у ссавців [17]

*суцільні стрілки позначають стимулюючий ефект; пунктирні лінії зі смугою вказують на гальмівний зв'язок.

Супресорні білки, активовані за жіночим типом, перешкоджають активності у чоловічий тип. Wnt4 активізує Dax1, ген в X-хромосомі, який діє в додозалежному режимі. Здається, що Dax1 пригнічує функції SF1 при

активації Sox9, який запобігає стимуляції клітин Сертолі до секретування клітин MIS і Лейдіга – секретувати тестостерон. FOXL2 зв'язується з SOX9 і запобігає його активації. Нарешті, RSP01 також пригнічує чоловічу диференціацію, а його усунення призводить до утворення сім'яних каналців у тканині яєчника.

Під час розвитку яєчників клітини відокремлюються від статевих канатиків, щоб стати гранульозними клітинами. За відсутності клітин Сертолі та, як наслідок, відсутності MIS, немає сигналу регресії, який посилюється в Мюллерові протоки. Надіслані будь-які конкретні підтримуючі сигнали від жіночого шляху ще не відкриті, але відомо, що WNT4 і FOXL2 підтримують подальшу диференціацію яєчників, а WNT4 підтримує життєздатність ооциту. Аномальне дублювання WNT4 у людей пов'язують зі зміною статі з чоловічої в жіночу, тоді як втрата функції WNT4 викликає зміну статі з жіночої на чоловічу [2].

За відсутності клітин Лейдіга і супутніх андрогенів Вольфові протоки регресують. Мюллерові протоки розвиваються в маткові труби, матку і краніальну піхву. При відсутності ДНТ уrogenітальний синус розвивається в каудальну частину піхви, присінок піхви і статевий горбок в клітор, а набряки статевих органів залишаються відкривають і формують вульву (рис. 1.2).

1.1.2. Хромосомні аномалії

Шлях до нормального розвитку як самців, так і самок є складним, і відхилення в будь-якій ланці, як правило, призводять до певного типу порушень статевого розвитку (DSP, disorders of sexual development). На ранніх стадіях помилки нероз'єднання під час мейозу можуть призвести до аномалій статевих хромосом (рис. 1.3). Сперматозоїди або яйцеклітини, які містять аномальний набір статевих хромосом, утворюють або детальні

комбінації, або такі, що призводять до DSD. Якщо ооцит або сперматозоїд не має статеві хромосоми, а потім зливається з протилежною гаметою, яка містить X-хромосому, отримана зигота матиме кількість статевих хромосом XO (моносомія X або синдром Тернера). Якщо сперматозоїд або ооцит містить 2 копії X-хромосоми, отриманий каріотип після злиття з протилежною гаметою, залежно від комплекту її статеві хромосоми буде XXX або XXY (трисомія X або синдром Клайнфельтера, відповідно). Особи з аномаліями статевих хромосом зазвичай мають недорозвинені геніталії та є неплідними, але за фенотиповими ознаками, як правило, виглядають або як самець (у випадку 79,XXY) або самка (у випадках 77,XO або 79,XXX).

Повідомлялося про трисомію XXY (синдром Клайнфельтера) у собак (79,XXY) і кішок (39,XXY).

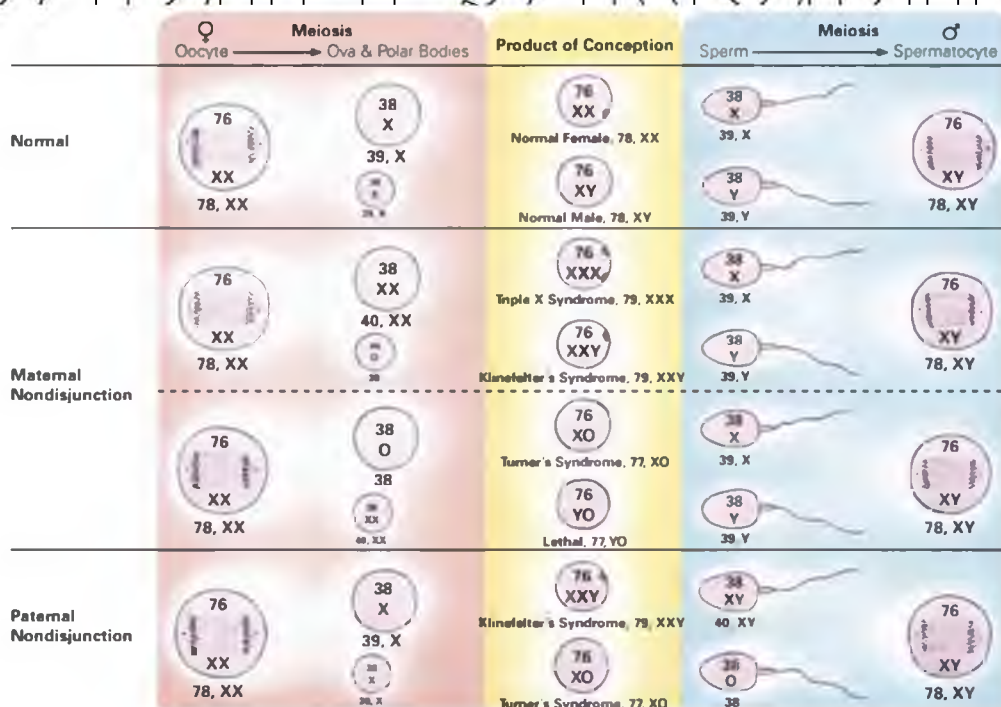


Рис. 1.3. Огляд нормального мейозу та запліднення і їх розлади з наслідками у ссавців [17]

*цифри всередині клітин вказують на кількість ауtosомних хромосом, присутніх поряд із статевими хромосомами, які позначені «X» або «Y». Цифри під клітинками вказують загальну кількість хромосом у каріотипі, ауtosомні та статеві хромосоми включно (ілюстрація Netter із сайту netterimages.com. © Elsevier Inc.)

Випадки трисомії XXУ мають нормальний чоловічий зовнішній фенотип, пов'язані з безпліддям через азооспермію та мають гіпоплазію сім'яників.

У людей крипторхізм (14%) і гінекомастія (44%) є клінічними ознаками синдрому Клайнфельтера. Один випадок трисомії XXУ у собаки був пов'язаний з пухлинним процесом клітин Сертолі [17]. Цікаво, що трисомія XXУ у кішки іноді виявляється за рідкісним випадком у котамсамця з черепаховим або ситцевим забарвленням, який зазвичай притаманний кішкам, оскільки для цього потрібна наявність двох X-хромосом: одна з алелем помаранчевого кольору та інша з алелем чорного кольору. Звичайно, є й інші пояснення того, чому кішка може мати зовнішній фенотип самця і дві X-хромосоми, такі як мозаїцизм, химеризм, XX зміна статі та жіночий псевдогермафродитизм.

Один зареєстрований випадок моносомії XO у суки показав ознаки гіперандрогенії (збільшений клітор, підвищена концентрація тестостерону, підвищена концентрація естрогену та часткова аплазія матки та піхви) та дві інші гіперестрогенії при подовженому проєструсі, що включало набряк вульви, серозно-кровоянисті виділення з вульви, привабливість для самців, але не допускали садки. Вагінальна цитологія відповідала проєструсу або ранній течці. В обох випадках ці клінічні ознаки зберігалися протягом місяців. В першому випадку було підтверджено підвищення рівня естрогену в сироватці крові, але клінічні ознаки свідчили про підвищення концентрації естрогенів в обох випадках. Обидвом сукам було виконано овариєктомію, а дослідження яєчників не показало ознак розвитку фолікулів. Спочатку це здається дивним, враховуючи зафіксоване підвищення концентрації естрогену, але було відмічено, що для інших видів ссавців необхідна наявність життєздатних ооцитів для фолікулогенезу. Що стосується гіперестрогенії, то в жодному з цих випадків не було зроблено

спроб задокументувати панцитопенію, але в першому випадку повідомлялося про тонку шерсть.

Обидва випадки повідомляли про кістозну гіперплазію ендометрію, але в першому випадку повідомлялося про ранні ознаки піометри, незважаючи на відсутність ознак підвищеної концентрації прогестерону.

Усі зареєстровані випадки трисомії X у сук мали нормальний зовнішній фенотип самок і мали ознаки безпліддя, іноді з нерегулярними естральними циклами. Функціональність яєчників у сук з трисомією X була різною від стійкого анеструсу до розвитку фолікула без ознак лютеїнової функції до наявності явно функціональних жовтих тіл.

Химеризм, який є наслідком злиття двох зигот, і мозаїцизм, який є наслідком помилки в поділі хромосом у межах певної клітинної лінії в межах одного ембріона, призводять до того, що окрема тварина має різну кількість хромосом у різних клітинних лініях. Якщо ці помилки включають статеві хромосоми або хромосоми, що містять гени, важливі для статевої диференціації, і клітинні лінії впливають на попередники генітальних тканин, то результатом буде DSD. У собак повідомлялося про мозаїцизм, який призводить до DSD.

1.1.3. Аномалії гонад

У деяких собак з нормальним каріотипом розвивається невідповідна гонадна тканина (78,XX з тканиною сім'яника або 78,XY з тканиною яєчників). Ці особини отримали назву «sex reversal» («статеві змінені»), останнім часом просто були включені в більш широкую категорію DSD через плутанину з визначенням «sex reversal» та його подальше неправильне використання, як правило, при описі псевдогермафродитів (наприклад, у описаних випадках собак з кількістю хромосом 78,XY і тканиною сім'яника, але зовнішнім фенотипом самок).

Уражені собаки (XX самці, гонади XX DSD) найчастіше виглядають

як двосторонні крипторхи, але мають каудально зміщену та відвислу крайню плоть та гіпопластичний пеніс. Також може спостерігатися легка гіпоспадія. Ці собаки стерильні [20]. Різні ступені маскулінізації

виявляються в уражених собак з яєчниками (XX справжній гермафродит, овотестикулярний DSD). У найбільш маскулінізованих є збільшений клітор

з кісткою та/або деформована вульва, що нагадує крайню плоть.

Збільшення клітора може спостерігатися протягом кількох місяців або в період статевого дозрівання. Багато XX справжніх гермафродитів у

дослідженнях ACS мали начебто нормальний жіночий зовнішній фенотип

[20]. Уражені собаки з яйцеклітинами можуть демонструвати естральні цикли і рідко народжувати потомство. Ч XX самці, і XX справжні гермафродити можуть зустрічатися в одному приплоді або в одному родоводі.

Описано випадок справжнього гермафродита XY у віком 1 рік за зовнішнім виглядом - двосторонній крипторх. Під час операції було

виявлено, що у тварини були статеві залози в ділянці яєчників і дворога матка. Гістологічний аналіз виявив яйцеклітини та похідні як Мюллерової,

так і Вольфової протоків. Каріотип показав нормальну будову чоловічої

хромосоми (38,XY), а полімеразна ланцюгова реакція виявила наявність SRY.

На сьогоднішній день немає задокументованих випадків справжньої зміни статі XY у собак. Такий випадок у собаки мав би продемонструвати

кількість хромосом 78,XY з утворенням тканини яєчника [28].

Випадки зміни статі у собак з кількістю хромосом 78, XX та утворенням сім'яників або яєчників були зареєстровані у різних порід, але

поки не повідомлялося про них у кішок. XX зміна статі спочатку була

описана у американського кокер-спаніеля. В інших порід встановлено

невизначений спосіб генетичного успадкування, але в американського

кокер-спанієля було показано, що він успадковується за аутосомно-реверсивним шляхом.)

Уражені собаки гермафродити можуть бути XX самицями (мають тканини яєчників) або XX самцями (мають тканини сім'яників). Ступінь їх маскулінізації залежить від ступені функціонування тканин сім'яників, і тому XX справжні гермафродити можуть варіюватися від нормальних статевих органів самок з обмеженою фертильністю (у деяких були успішні виводки цуценят) до збільшеного клітора та гіпопластичного, безплідного статевого тракту самиці. XX самці, як правило, двосторонні крипторхи і мають каудально зміщену крайню плоть і гіпоспадію прутня.

Істинний гермафродит характеризується наявністю оваріальної та тестикулярної тканин. Одна гонада може бути яєчником, а інша сім'яником або поєднанням із яєчника і сім'яника. Зазвичай жіночі псевдогермафродити виникають, коли препарати тестостерону або прогестерон задаються матері під час вагітності. Ці тварини в більшості випадків стерильні, але їх не слід допускати в розведення, навіть якщо вони плідні [16].

Псевдогермафродитизм самців є рідкісним розладом статевого розвитку у собак і в основному включає PMDS і синдром нечутливості до андрогенів. Повідомлялося, що найчастішими видами інтерсексуальності у собак є XX стать реверсивний синдром і крипторхізм. Навіть незважаючи на те, що такі порушення статевого розвитку у собак є одиничним, ці розлади є суттєвою проблемою для племінного собаківництва. XX секс-реверсивний синдром виникає в результаті Y-ефективного аутосомного гену (наприклад, ген SXR) або транслокації гену SRY з Y-хромосоми. XX зміна статі включає XX справжніх гермафродитів (мають яйцеклітини) і XX самців (мають два сім'яники). Про цей синдром повідомлялося в щонайменше у 15 порід собак.

Про SRY-негативну XX зміну статі на сьогодні повідомляється понайменше у 28 порід і змішаних порід (табл.1.1), хоча не всі були перевірені на SRY, оскільки ПЛР-аналіз для собак SRY був недоступний до 1995 року. Хоча цей розлад може бути генетично гетерогеним у популяції собак загалом, мутація, ймовірно, буде ідентичною за походженням у споріднених порід, таких як англійський та американський кокер-спанієлі.

Таблиця 1.1

Породи собак, в яких були виявлені порушення статі [18-45]

Групи МКФ	Породи собак
1	Австралійська вівчарка, бордер коллі, німецька вівчарка
2	Бернський зенненхунд, бульдог, доберман, мініатюрний пінчер,
3	Американський стаффордширський тер'єр, бультер'єр, джек рессел тер'єр, керрі блю тер'єр, м'якошерстний пшеничний тер'єр, пшеничний тер'єр, йоркширський тер'єр
4	
5	Норвезький елькхунд, поденко
6	Бігль, бассет хаунд
7	Курцхаар, вижла, веймаранер
8	Американський кокер спанієль, англійський кокер спанієль, голден ретривер, лабрадор-ретривер
9	Брюссельський грифон, французький бульдог, тибетський тер'єр, бішон фрізе
10	Афганський хорт
0	Американський пітбуль тер'єр, тріін-уокер кунхаунд

Спосіб успадкування у представників американського кокер-спанієля та бігля, яких вивели з 1982 року спеціально для вивчення генетики цього захворювання, спочатку вважався аутосомно-рецесивним з обмеженою статтю [21-23], але наступні результати собак цих же ліній довели, що «одного простого менделівського спадкування було недостатньо, щоб пояснити вираз XX DSD» у цьому родоводі. І XX самці, і XX справжні гермафродити можуть зустрічатися в одному приплоді або родоводі. Розлад в кокер спанієлів дуже схожий на форму XX DSD людини, коли порушення

визначення статі сім'яників та яєчників зустрічаються у братів і сестер або у більш дальніх родичів [38]. Для інших порід собак, у яких ця ознака була виявлена, спосіб успадкування не встановлений. Причини мутації у всіх порід невідома. У порід, які тісно споріднені, розлад, ймовірно за все, спричинений тією ж мутацією, а отже, вони мають однаковий спосіб успадкування. У неспоріднених порід цей розлад може бути генетично гетерогенним [18].

1.2. Діагностика гермафродитизму і псевдогермафродитизму

Для встановлення діагнозу необхідне динамічне спостереження за тваринами з підозрою на істинний та псевдогермафродитизм, яке включає контроль фенотипових вторинних статевих, періодичне визначення концентрації гіпофізарно-гонадних гормонів в крові та УЗД статевих органів і гонад [2].

Діагноз на гермафродитизм може бути підтверджений шляхом подання зразка тканини (зазвичай крові) для каріотипування та використання непрямого діагностичного інструменту, такого як ультразвукове дослідження, пальпація або стимуляційний тест тестостерону в сироватці (хоріонічний гонадотропін людини, hCG) або гонадотропін-рилізінг гормон (GnRH), які вказують на наявність тканини сім'яника. Для остаточної діагностики необхідний гістопатологічний аналіз тканин статевих залоз [1].

У рамках діагностики часто проводять ПЛР-тести на SRY. У людей повідомляється про SRY-позитивну зміну статі XX. Легко зрозуміти, що якщо SRY транслюкується в X-хромосому, у результаті розвиватиметься тканина сім'яника. У собаки SRY-позитивної зміни статі XX ще не повідомлялося. Зовсім нещодавно запропоновані ПЛР-тести та

флуоресцентні аналізи гібридизації *in situ* на інші специфічні генетичні маркери в шляху статевої диференціації.

Проведений нами аналіз літератури свідчить, що важливо провести комплексну оцінку статевої приналежності тварини. Найбільш вагомими критеріями для такої оцінки можуть бути:

Генетичний (хромосомний) – визначається за відповідним каріотипом тварин: каріотип пса – 78,XY, а суки – 78, XX. В результаті запліднення може утворитись мозаїчний набір статевих хромосом (XX/XY; XX/XXYY; XXX/XY; XX/XXY і тд.) У такого ембріона сформуються статеві органи і самця і самиці, тобто розвиватиметься двостатевий організм у вигляді несправжнього або істинного гермафродитизму. Гермафродитизм може сформуватися і при нормальному каріотипі самиці і самця. Хромосомна стать сама по собі не точний визначник статевої приналежності: з нормальним генотипом самця (78,XY) тварина не може бути самицею, але може виявитися гермафродитом (двостатевим) або безстатевим.

Гонадний – визначається наявністю у тварини відповідних гонад і може мати 4 варіанти: самиці – в організмі є тільки яєчники; самця – в організмі є тільки сім'яники; двостатеві (істинний гермафродитизм) – в організмі є і тканини яєчника і сім'яника; безстатеві – в організмі немає статевих залоз (гонад). У нормі генетична стать повинна збігатися з гонадною.

Гормональний – визначається наявністю відповідних статевих гормонів у крові тварин. Виділяють 4 гормональних статуси: самця – в крові тварини нормальний рівень андрогенів; самиці – в крові нормальний рівень естрогенів; гермафродитизм – в крові високі рівні андрогенів і естрогенів (їх кількість коливається в широких межах); безстатеві - в крові немає або майже немає андрогенів та естрогенів.

Фенотиповий (соматичний) – визначається за загальним виглядом тварини, будовою зовнішніх статевих органів, вторинних статевих ознак.

Зміни фенотипової картини завжди обумовлені змінами гормональної активності статевих залоз. Фенотипічних статей чотири: самця (віглядає як самець), самиці (віглядає як самка), двостатеві (є риси і самця і самки) та інфантильні (віглядають як статевозрілі).

Психологічний (психічний) – визначається за сексуальною поведінкою тварини і пов'язана з наявністю або відсутністю статевих гормонів в крові. Психічних статей чотири: самця (сексуальна поведінка самця), самиці (сексуальна поведінка самиці), двостатеві (проявляється то сексуальною поведінкою самиці то самця) і безстатеві (відсутня сексуальна поведінка).

Паспортний – стать, яка позначена у документах на тварину: самець чи самиця.

1.3. Лікування собак з гермафродитизмом і псевдогермафродитизмом

Лікування собак зі зміненою статтю включає видалення тканини гонад або статевих органів, якщо клінічні ознаки супроводжують появу.

Наприклад, збільшений клітор може визивати дискомфорт і спровокувати вагітні. У собак з активними яєчниками в кінцевому підсумку може розвинутися піометра. Клієнтам слід повідомити, що розведення особин справжніх гермафродитів XX статі не рекомендується, а також повторне розведення їх батьків. Ця риса майже напевно успадковується у всіх випадках, хоча точний спосіб успадкування ще не визначений. Оскільки спосіб успадкування невідомий, скринінговий тест ще не доступний, тому тварин-носіїв неможливо достовірно ідентифікувати.

Отже, лікування гермафродитизму полягає у видаленні гонад та окремих статевих органів (матки) і хірургічній корекції зовнішніх статевих органів.

Для кращого розуміння алгоритму дослідження собак з гермафродитизмом проведемо аналіз клінічного випадку описаний у [19]. У однорічних собак порід пітбуль та бігль клінічно діагностували гермафродитизм. У обох тварин був збільшений клітор і рентгенологічно виявлені матка та гонади, які були вилучені хірургічним шляхом на кафедрі хірургії факультету ветеринарної медицини Стамбульського університету та передані для гістопатологічного дослідження. Зразки тканин фіксували у 10% забуференому розчині формаліну та заливали в парафін. Потім із зразків робили зрізи товщиною 4–5 мкм за допомогою ротаційного мікротома, фарбували гематоксиліном та еозином та досліджували світловою мікроскопією.

Для каріотипування був відбираний зразок крові собаки породи бігль у пробірку з гепарином. Пробу крові інкубували з культурою середовища PB-MAXTM (GIBCO) протягом 72 год при 37 °C для культивування лімфоцитів периферичної крові. Після 1,5-годинної інкубації з колхіцином лімфоцити збирали згідно з звичайними процедурами, хромосоми фарбували за допомогою методу GTG-смуги та сфотографували метафази за допомогою ПЗС-камери.

При загальному патологоанатомічному обстеженні обох собак було виявлено збільшений клітор, який мав вигляд твердої окостенілої тканини, схожою на кістковий член (рис. 1.4. А). Візуалізація шийки матки, тіла та рогу матки виявила сім'яник разом із придатком на краніальному краю рогу матки (рис. 1.4. В). Яйцепровід був відсутній у обох собак.

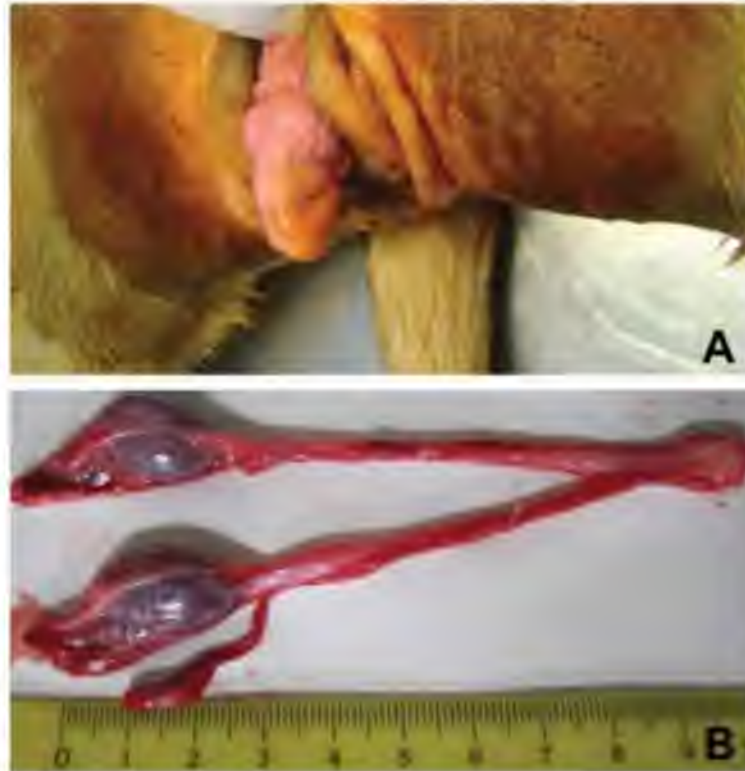


Рис. 1.4. Статеві органи гермафродита [19]

A - збільшений клітор, що нагадує структуру пеніса; B - шийка матки, тіло і ріг матки та сім'яник разом з придатком на краніальному краю розі матки

Мікроскопічно структура, подібна до пеніса, була оточена плоским епітелієм і складалася з колагенової волокнистої тканини (рис.1.5. A), а також дифузних судинних і кавернозних структур. Це було діагностовано як клітор (рис.1.5.B). У медіальній частині утворення виявлено кісткову тканину. У той час як ріг і тіло матки були підтверджені гістопатологічно (рис.1.5.C), на яєчках і придатку сім'яника були виявлені рясні сім'яні каналці, що характеризуються поганим утворенням просвіту, явними сертолітами та відсутністю сперматоцитів, що належать до тканини сім'яника, у місці, де повинен бути яєчник (рис.1.5.D). Між сім'яними каналцями було декілька інтерстиційних клітин (клітин Лейдига).

НУБІП України



Рис.1.5. Мікроструктура статевих органів гермафродита [19]

A. Збільшений клітор, оточений плоским епітелієм і складається з колагенової волокнистої тканини; H&E, bar = 200 мкм; B. Збільшений клітор, диференціюються судинні та кавернозні структури; H&E, bar = 200 мкм; C. Ріг матки; H&E, bar = 200 мкм; D. Сім'яник і тканина придатка, рясні сім'яні канальці характеризуються слабким утворенням просвіту, виражені клітини Сертолі та сім'яні канальці, відсутність сперматоцитів; H&E, bar = 50 мкм

Усі хромосоми у собак акроцентричні, за винятком X і Y, які мають метацентричну структуру. У цьому дослідженні дві метацентричні X-хромосоми було легко відрізнити від інших (рис.1.6). Відповідно до статевих гонад обидва випадки спочатку клінічно та патологічно були діагностовані як «чоловічий псевдогермафродитизм». Проте, як правило, особи з чоловічим псевдогермафродитизмом мають каріотип XY [32]. Таким чином, дослідники прийшли до висновку, що біля, який генетично був XX, насправді страждав від синдрому зміни статі XX, який є статевим розладом гонад. У випадку з пітбулем дослідники не змогли відрізнити чоловічий псевдогермафродитизм і синдром зміни статі XX через

відсутність зразка крові для аналізу каріотипування. Цитогенетична оцінка

виявила нормальний комплімент жіночої хромосоми, 78, XX для собаки

Бігль.

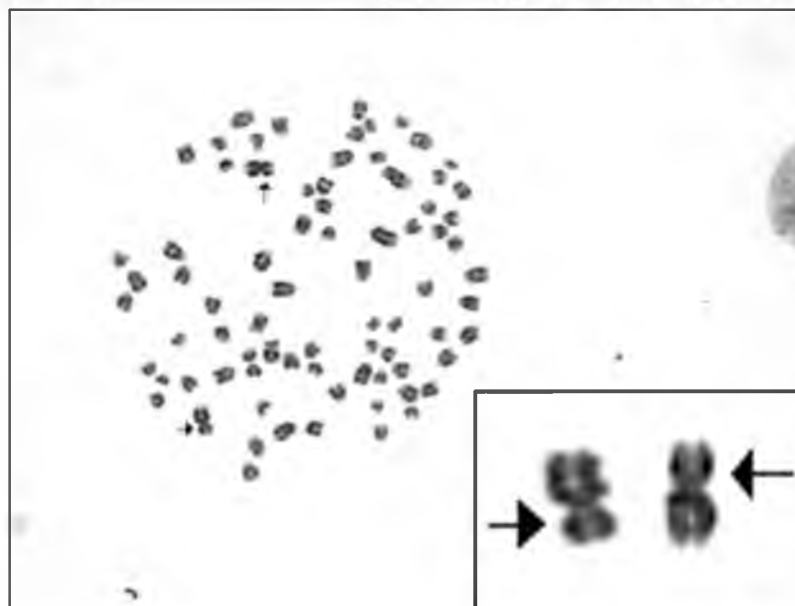


Рис.1.6. Каріотип суки породи бігль [19]

78, XX. Дві метацентричні X-хромосоми (стрілки). GTG-смуги фарбування, збільшення

100×

Цікавим є ще один клінічний випадок діагностики та лікування пса-

гермафродита з інтерстиціальною пухлиною сім'яника проведене у

ветеринарній лікарні Пармського університету [15]. У собаки породи метис,

віком 8 років та вагою 10 кг за результатами клінічних досліджень виявили

відхилення статі. При загальному огляді зовнішніх статевих органів

виявлено наявність вульви, відсутність мошонки та статевого члена.

Латерально від вульви, з правого боку, виявлено збільшену підшкірну

структуру з неправильною поверхнею. З лівого боку виявлена невелика і

правильна підшкірна структура (рис. 1.7).



Рис.1.7. Зовнішні геніталії пса [15]

Помітно вульву, структури, схожі на пеніс і мошонку. Латерально від вульви, праворуч і ліворуч, можна визначити дві збільшені, різного розміру, підшикрні структури (неопластичні сім'яники)

УЗД черевної порожнини не виявило матки та яєчників. УЗД правого сім'яника показало неоднорідну масу з некротичною ділянкою. Кольоровий доплер показав підвищення периферичного та внутрішнього сигналу кровотоків (рис.1.8). Лівий сім'яник не був чітко визначений і виглядав гіперехогенним у вигляді жирової тканини без ознак кровотоку (рис.1.9).

Були отримані зразки крові з передньої латеральної вени для цитогенетичного аналізу та аналізу статевих гормонів. Після оперативного лікування (орхідектомії) провели гістологічні дослідження кількох сім'яників/ сім'яних канатиків. Імуногістологічні дослідження проводили з використанням мишачих моноклональних антитіл (цитокератин, віментин, мелан А) та кролячих поліклональних антитіл. Метафазні забарвлені GIEMSA, отримані з культур лімфоцитів периферичної крові, були отримані за стандартними методами, тоді як ген SRY собак ампліфікували та секвенували.



Рис.1.8. Ультразвукове та кольорове доплерівське зображення правого сім'яника[15]

Нормальної ехографічної картини сім'яника не спостерігається. Середостіння сім'яника не виявлено, наявні судини всередині паренхіми



Рис.1.9. Ультразвукове зображення лівого сім'яника[15]

Зменшений сім'яник, гіперехогенний, доплерівського сигналу немає, він виглядає як жирова тканина

Макроскопічно правий сім'яник був тонким, буда наявна напівпрозора оболонка, що нагадувала білкову. Під оболонкою були

помітні виступаючі поверхневі вени. Сім'яник виглядав кулястим з гофрованою поверхнею, твердим і білуватим. На краніальному полюсі судини та сім'яний канатик, були оточені сполучною тканиною, мезотелієм та дефіцитною жировою тканиною, виглядали як структура канатика, що поширюється до медіальної частини краю придатка сім'яника. Після фіксації паренхіма сім'яника біля краніального полюсу була рівномірно білувато-жовтуватою, жирною, з невеликими круглими червокуватими плямками вогнищевих крововиливів. Паренхіма сім'яника на краніальному полюсі мала жовтуватий колір, багатовогнищеві крововиливи, зморшкувату сторону, як менш консистентну та були наявні дрібні кістозні утворення (рис. 1.10).



Рис.1.10. Інтерстиціальна пухлина з клітин Лейдіга [15]

Неопластична проліферація зі зморшкуватою (зверху) і жировою (знизу) стороною, жовтуватого кольору, мультифокальними крововиливами (стрілки) і кістозними утвореннями (кінчики стрілок), заміщає паренхіму цілого сім'яника. У верхній частині також видно сім'яний канатик

Імуногістохімічне дослідження правого сім'яника виявило вогнищеве слабке імунне запалення СК в невеликих групах неопластичних клітин.

За морфологічними даними пухлини були класифіковані як пухлина з інтерстиціальної клітини (Лейдига) із твердо-дифузним та кістозно-судинним малюнком (правий сім'яник) та пухлина із клітин Сертолі (лівий сім'яник) (рис. 1.11) [15]

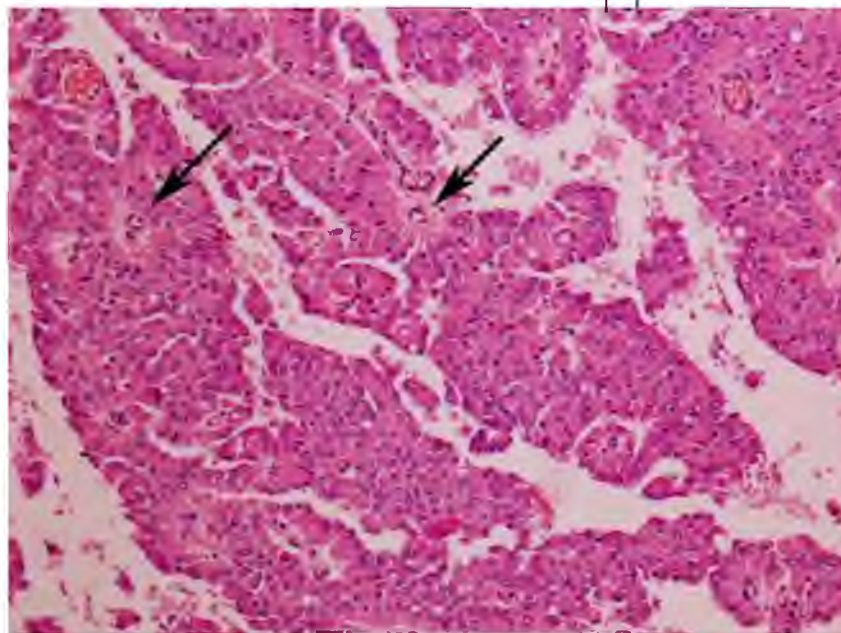


Рис.1.11. Інтерстиціальна пухлина сім'яника [15]

Численні клітини полідричної форми та еозинофільна цитоплазма, розташовані радіально навколо кровоносних судин (псевдорозетки) (стрілки). Неопластичні клітини підтримуються тонкою сполучною стромою. Гематоксилін і еозин, 10х.

Отже, за результатами комплексного дослідження у даному випадку собака була класифікована як самець-псевдогермафродит, тому що сім'яники, вульва і ген SR_Y разом із 78, XY-хромосомним комплектом були присутні, навіть якщо в цьому гені був ідентифікований новий SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Про виявлений SNP не повідомляється в жодній публічній базі даних або в будь-якій публікації, що включає дослідження генів SR_Y собак (рис. 1.12). Встановити, чи відповідає SNP, що призводить до зміни AA, за аномальний фенотип чи ні, все ще непросто завдання.

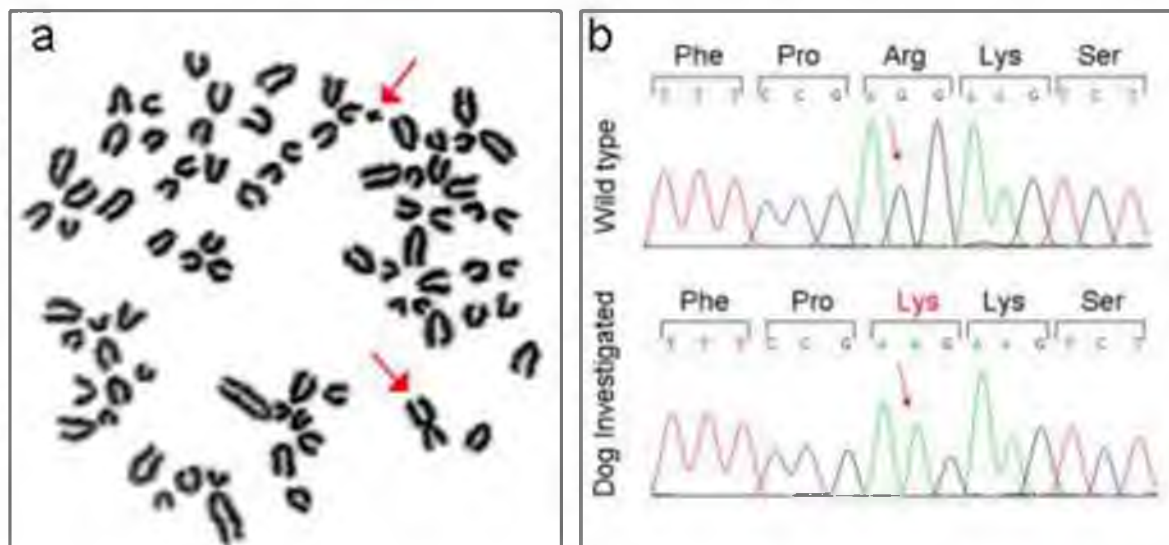


Рис.1.12. Метафаза досліджуваного суб'єкта. Статеві хромосоми позначені червоними стрілками [15]

На додаток до псевдогермафродитизму в описаному випадку виявлено неопластичний ріст в обох сім'яниках, пухлини інтерстиціальних клітин і пухлини клітин Сертолі. Вже при ультразвуковому дослідженні збільшення кровотоку вказувало на пухлинне зростання [18]. У медицині описано лише кілька випадків пухлин сім'яника (дисгерміноми та пухлини з клітин Сертолі-Лейдіга) у фенотипових пацієнтів жіночої статі (XX) [19], ймовірно, тому, що їх рано розпізнають та лікують. У ветеринарній літературі описано один випадок гіперплазії інтерстиціальних клітин та один випадок неоплазії клітин Сертолі у собак з синдромом Міслерової протоки та один випадок пухлини інтерстиціальних клітин у кози-інтерсекса [20-22]. Наскільки відомо авторам, це перше повідомлення про інтерстиціальну клітину та клітину Сертолі у пса псевдогермафродита. Затримані неопущені сім'яники позбавлені сперматогенезу і мають підвищений ризик розвитку пухлин [18], зокрема семіноми та пухлини з клітин Сертолі [24]. У цьому випадку сім'яники розміщувалися підшкірно в області промежини протягом усього життя тварини, і це могло сприяти

розвитку неоплазії клітин Сертолі, але не пухлини з клітин Лейдіга, оскільки

крипторхізм не є сприятливим фактором для інтерстиціально-клітинної неоплазії [24].

1.4. Висновки по огляду літератури

Причинами гермафродитизму є порушення гормонального стану в організмі плодів у період розвитку, але вважається, що саме в ембріональний період, коли відбувається закладка і початок формування систем органів і тканин.

Генетично всі собаки з таким діагнозом є самицями. У кішок більшість гермафродитів є самицями, і тільки в окремих особин з двома або трьома жіночими хромосомами існує одна чоловіча, тобто практично клітини мають триплоїдний або тетраплоїдний набір хромосом. Такий стан пояснюється поліспермією під час запліднення.

Каріотипування дає можливість діагностувати аномалії хромосомної статі без помилок. Переважно це визначення проводять на культурах лімфоцитів периферичної крові. Інтерсексуальність – це стан, при якому стать тварини невизначена через вродженні аномалії статевого апарату. Тварини з незвичайним набором статевих хромосом мають вигляд нормальних самців та самиць, які мають скоріше недорозвинуті, ніж невизначені статеві органи. Винятками є тварини-мозаїки та химери.

Переважає більшість тварин з аномальним набором статевих хромосом не здатні давати потомство, лікування немає. Фертильний оваріальний цикл спостерігається у самиць з генотипом XXX. Причиною цього синдрому є нерозходження статевих хромосом. Химера – це особа, клітини якої представлені двома популяціями, які відрізняються за своїм

походженням. Так, якщо джерелом походження однієї популяції буде організм XX, а другої – XY, розвиватиметься химера XX/XY. ○○

Мозаїки характеризуються наявністю двох генетичних різних популяцій клітин, але всі його клітини мають спільне походження (одну і ту саму зиготу). Порушення виникає внаслідок нерозходження хромосом у процесі мітозу, зазвичай на стадії дроблення зиготи. В результаті цієї помилки утворюються чотири популяції клітин – YO, XXU, XO, XUU, і достатньо одній із них вижити поряд з нормальними клітинами, щоб виник мозаїцизм, наприклад XY/XXU, XY/XUU чи XY/XO.

Результати досліджень підтверджують, що при підозрі на вроджену патологію каріотипування слід виконувати перед будь-яким іншим тестом, і якщо репродуктивна проблема інтерсексуальності підтверджена, хірургічна резекція статевих шляхів є методом вибору, щоб уникнути клінічних проблем і розвитку пухлинних захворювань.

Поширення вроджених патологій у собак, їх діагностика та лікування розроблені недостатньо і є актуальними питаннями ветеринарної медицини дрібних домашніх тварин.

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

РОЗДІЛ 2

НАПРЯМИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріали і методи дослідження

Клінічне дослідження сук дослідних груп проводили у такому порядку:

- Деталізований збір анамнезу (vitaе, morbi) про тварину.
- Клінічне дослідження: оцінювали загальний стан, показники температури тіла, частоти пульсу дихання, стан статевих органів та молочної залози.
- Гематологічні дослідження. Кров у тварин відбирали з підшкірної вени передпліччя з дотриманням правил асептики та антисептики. Для відбору користувалися стерильними одноразовими кровозабірними голками та пробірками (з антикоагулянтном) для крові. Морфологічні показники (кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкограму) визначали в акредитованих лабораторіях ветеринарної медицини.
- УЗД статевих органів. Перед проведенням дослідження рекомендували голодну дієту тварині упродовж 12 год. Шерсть в ділянці дослідження підстригали або голили у вигляді смуги довжиною у долоно. Ділянка дослідження: між молочними залозами від пупка до лінії лобової кістки і на бічних черевних стінках вентральніше великого поперекового і квадратного поперекового м'язів на ділянці від реберної дуги до клубової області з обох боків. Малі і середнього розміру тварини досліджувалися у лежачому бічному або спинному положенні, а великі іноді у положенні стоячи. На ділянку дослідження наносили контактний гель. Датчик по черзі встановлювали в області вентральної і бічних черевних стінок.
- Ідентифікація статі. У тварин дослідної групи ідентифікацію статі та вроджених аномалій здійснювати за розробленою нами схемою (рис.2.1), обираючи для досліджень найбільш інформативні окремі показники із можливих для виконання.

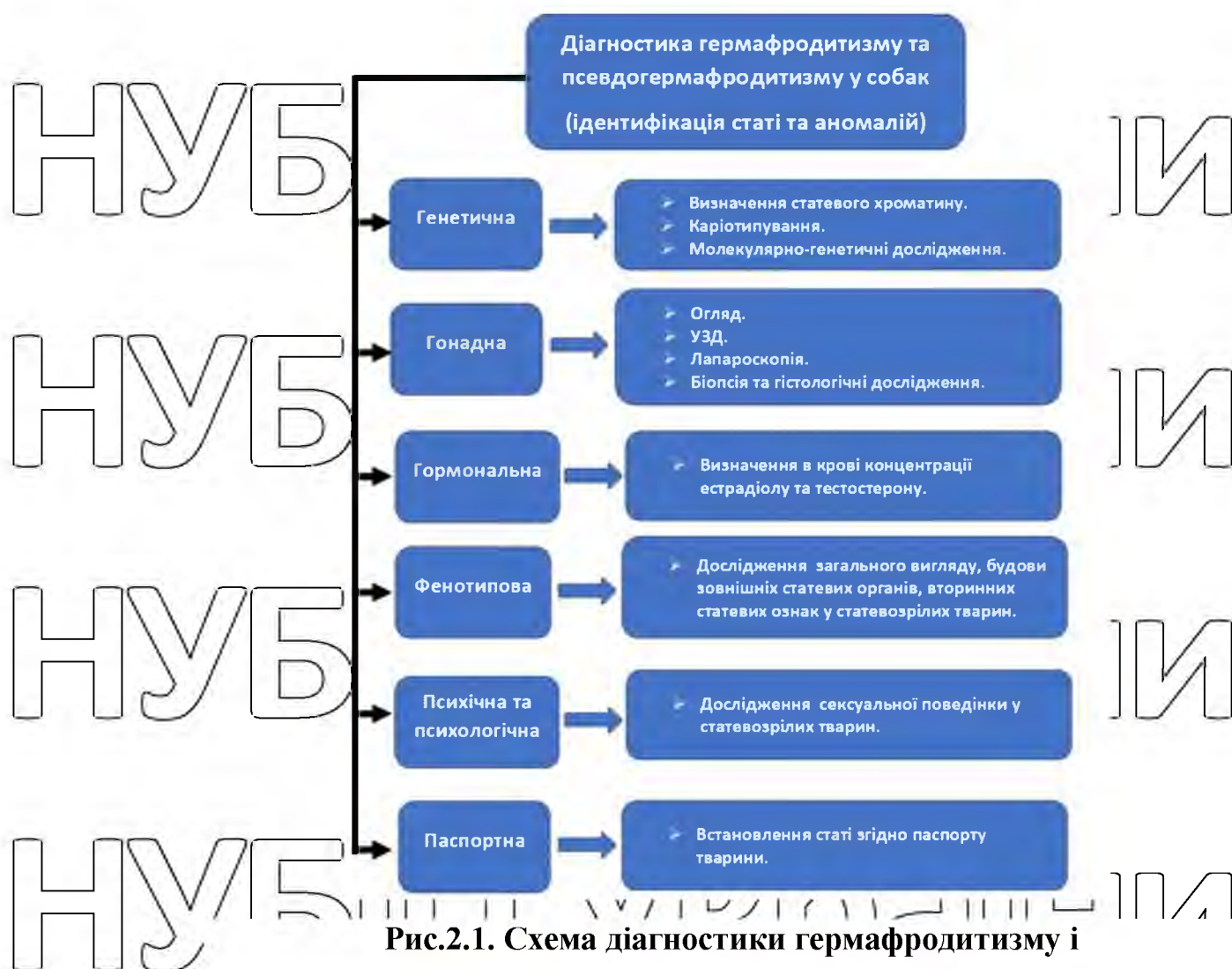


Рис.2.1. Схема діагностики гермафродитизму і псевдогермафродитизму у сук дослідної групи

- Каріотипування. Для уточнення діагнозу в окремих випадках проводили каріотипування, стимуляційний тест та гістологічні дослідження видалених статевих органів сук дослідної групи. Окремі дослідження були виконані в Universitat de Lleida (Каталонія, Іспанія), під час навчання за програмою Erasmus+ та в клініці ветеринарної медицини «Moja Lecznicz Lubieszyn» (Щецин, Польща) під час виробничої практики.

- Вагінальна цитологія. Для підтвердження факту наявності тканин яєчників у сук контрольної групи проводили вагінальну цитологію (встановлення естрогенної стимуляції). Для проведення цитологічних досліджень мазку із слизової оболонки піхви стерильну шіточку або ватну паличку, змочену стерильним фізіологічним розчином, вводили під кутом 60° у присінок, просуваючи його глибше і торкаючись дорсальної стінки піхви й

обертальними рухами отримували зразок вмісту клітин, який переносили на предметне скло і фарбували за Папаніколау.

- Гормональні дослідження. Для ідентифікації статі у дослідній групі тварин проводили визначення в сироватці крові стероїдних гормонів. В окремих випадках – до та після проведення стимуляційного тесту.

Схема досліду з вивчення гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Схема досліду вивчення гермафродитизму і псевдогермафродитизму у собак

Групи тварин, n=4	Методи діагностики	Лікування
Контрольна	Клінічне, цитологічне, ЗАК, УЗД.	Оперативне
Дослідна	Клінічне, гормональне, каріотипування, ЗАК, УЗД.	Оперативне чи консервативне (в залежності від остаточного діагнозу)

Для оперативного лікування тварин з вродженими патологіями застосовували овариогістеректомію. Для проведення оперативного втручання використовували комбінований наркоз. Препарати для премедикації зображені на рис. 2.2. Для газового наркозу використовували Ізофлуран (рис.2.6. С).

Оперативний доступ до матки здійснювали по білій лінії живота: розсікали шкіру, прямий м'яз живота і очеревину. Матку, захоплювали гемостатичним пінцетом під тілом і робили прошивну лігатуру. Після ампутації, висікали слизову оболонку, а культю закривали клаптиком серозної оболонки. Далі знаходили яєчники, які обережно повільними по черговими рухами підтягували до рани і закріплювали під ним гемостатичний пінцет. У деяких тварин яєчникову зв'язку дещо підрізали. Лігували яєчник з судиною і ампутували його.

Аналогічно видалили яєчник з протилежного боку. Промивали операційну рану метронідазолом. Зашивали очеревину, а потім м'язи безперервними швами, використовуючи шовний матеріал, що розсмоктується. На підшкірну клітковину

і шкіру накладали петлевидний шов. Обробляли шов препаратом “Alu-spray”, при цьому обов'язково вмикали операційну витяжку (рис.2.3), адже пари алюмінію є токсичними. Після операції на тварин одягали комір або попону. У Польщі у післяопераційний період призначають лікарські препарати в таблетках. Шви знімали на 7-10 день.



Рис.2.2. Препарати для премедикації Рис.2.3. Операційна витяжка

2.2. Характеристика бази виконання роботи

Наукові дослідження розпочали під час навчання в Universitat de Lleida (Каталонія, Іспанія) за програмою Erasmus+. В університетській бібліотеці складала огляд літератури та вивчала новітні статті за темою магістерської роботи. На заняттях з дисципліни «Animal biotechnology» під керівництвом професорки Romi Pena Subira, вивчала генетику тварин на рівні найновіших наукових досягнень (рис.2.4).

Практичну частину роботи виконували у клініці дрібних домашніх тварин «Moja Lecznicza Lubieszyn» (Lubieszyn 15, 72-002, Польща), що розташована на північному заході Польщі, в 500 метрах від кордону з Німеччиною. В клініці є велика кімната очікування, два терапевтичних кабінети (рис.2.5), окремий будиночок з рентген-апаратом, лабораторія, кілька професійних ультразвукових

апаратів для проведення різноманітних досліджень великих і малих порід собак і котів (рис.2.6), кімната для грумінгу, хірургічний відділ, пральня.

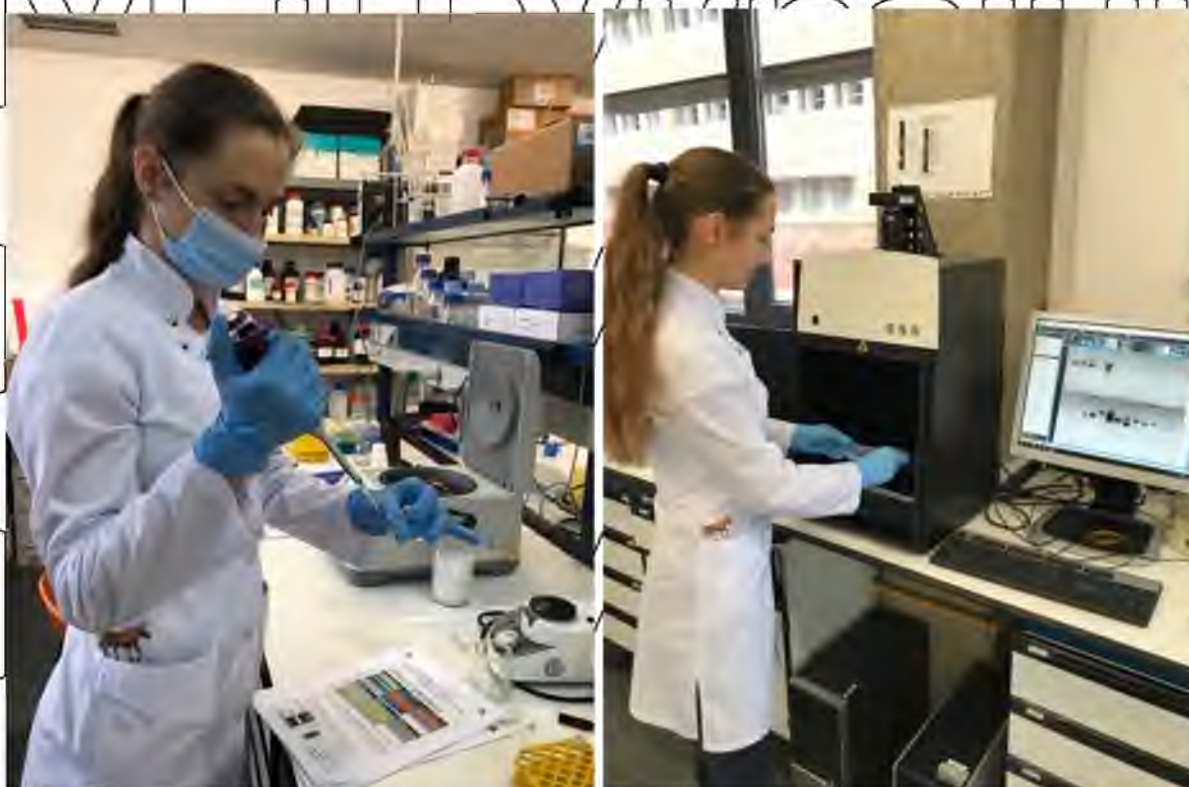


Рис.2.4. ПЛР-дослідження в університетській лабораторії.



Рис.2.5. Терапевтичний кабінет клініки «Moja Lecznica Lubieszyn»

НУБІП України



Рис.2.6. Обладнання клініки «Моя Лесzczка Lubieszyn»

Клініка належить власникам понад 40 років. Вони професійно займаються розведенням цвергшнауцерів та різеншнауцерів. Акцент клініки зроблений саме на репродуктологію.

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Поширення вродженої та спадково обумовленої патології серед неплідних сук, що поступали в «Moja Lecznica Lubieszyn» упродовж 2022 рр.

Результати даних амбулаторного прийому тварин, які поступали до клініки ветеринарної медицини упродовж 2022 р. показали, що за цей період було надано допомогу 1284 собакам, переважну кількість яких складали тварини з терапевтичною, акушерською, гінекологічною та андрологічною і хірургічною патологіями (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Поширеність захворювань собак, що поступили на лікування в клініку ветеринарної медицини 2022 року

Види патології	Кількість хворих тварин, %
Акушерська, гінекологічна та андрологічна	23
Інфекційні хвороби	2
Паразитарна	8
Хвороби дихальних шляхів	9
Хвороби серцево-судинної системи	7
Хвороби сечової системи	10
Хвороби травної системи	28
Хірургічна	13

Основними причинами зазначених хвороб були порушення годівлі сук (незбалансованість раціону) та утримання тварин, травми, інфекційні та інвазійні чинники та ін.

Серед акушерської, гінекологічної та андрологічної патології, яка склала 23%, поширеними були дистозії у сук та неплідність.

За період проведення досліджень нами було виявлено 8 тварин (0,62%) різних порід з плідного на вроджені і спадково обумовлені патології віком від 1-го до 3-х років. Серед хворих тварин були суки різних порід: бігль, мопс, французький бульдог, американський бульдог, англійський кокер спанієль та 2 метиси.

Отже, вроджені та спадково обумовлені хвороби, що є причиною неплідності сук, не мають значного поширення, однак є актуальною проблемою серед неплідних тварин.

За результатами аналізу літератури нами розроблено орієнтовну класифікацію гермафродитизму у собак (рис.3.1).

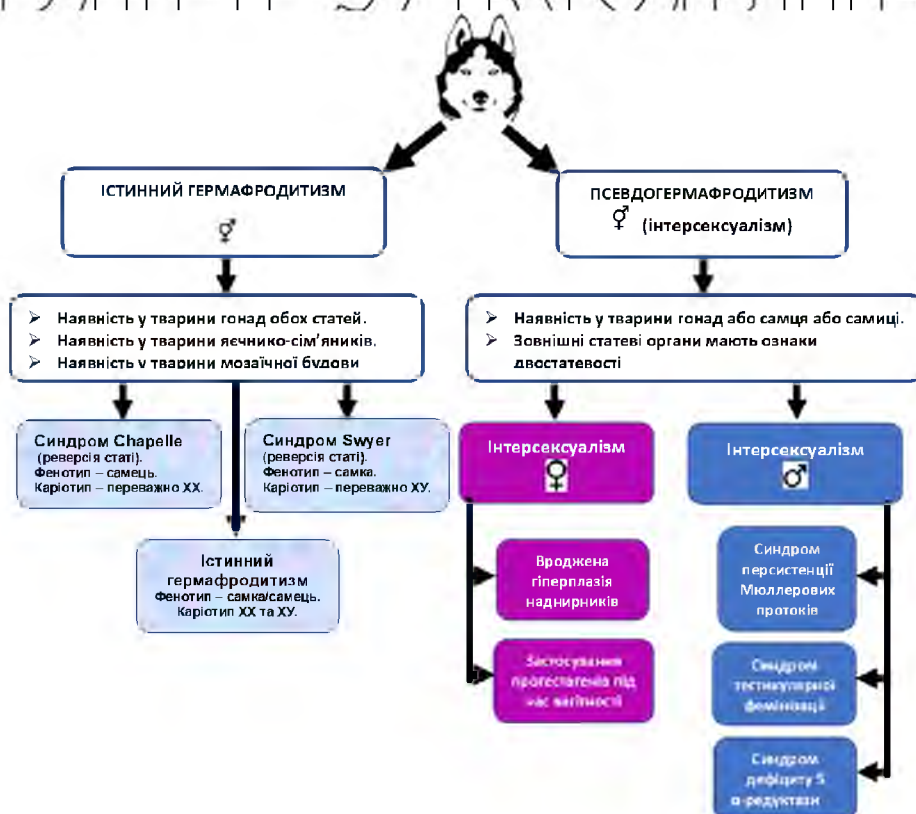


Рис. 3.1. Види гермафродитизму у собак

Гермафродитизм поділяють на істинний, який характеризується наявністю у тварини одночасно зовнішніх і внутрішніх статевих органів самиці і самця та псевдогермафродитизм (інтерсексуалізм), коли у тварини сформовані гонади або самця або самиці, а зовнішні статеві органи мають одночасно ознаки

двостатевості. Відповідно псевдогермафродитизм може бути жіночим і чоловічим, залежно від наявності в організмі тварини або яєчників, або сім'яників.

3.2. Результати дослідження сук контрольної групи

До контрольної групи тварин були включені випадки діагностики і лікування неплодних тварин, з підозрою на вроджені і спадкові захворювання, які досліджувались загальноприйнятими у практиці ветеринарної медицини методами.

Результати клінічного дослідження сук контрольної групи під час звернення їх власників до клініки (витяги з історії хвороби 1-4) показали, що середній вік тварин складав $2,68 \pm 0,73$ років, а маса тіла $12,3 \pm 2,3$ кг. Всі тварини утримувались у квартирах, мали обмежений моціон (1-2 рази на день) і харчувались натуральними кормами (каші, субпродукти, м'ясо, овочі) та промисловими кормами преміум класу. Загальний стан всіх тварин був у межах норми. Середні показники температури, пульсу та дихання склали відповідно $38,7 \pm 0,4^\circ\text{C}$; $108,8 \pm 5,3$ уд./хв та $19,0 \pm 2,0$ дих.рух./хв. Фенотип дослідних двох самиць (50%) був за жіночим типом, слабкої будови тіла та ніжної конституції. Дві тварини мали фенотип більш схожий на самця. Видимі слизові оболонки в нормі, від блідо-рожевого до рожевого кольору, помірно зволожені. Ознак патології лімфатичних вузлів та шкірного покриву не було виявлено.

Витяг з історії хвороби №1

1. Кличка тварини – Марсі. 2. Порода – метис. 3. Вік – 3 роки.
4. Маса тіла – 10 кг. 5. Вгодованість – середня.
6. Anamnesis vitae – годівля сухими кормами «Royal Canin». Утримання – в квартирі. Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – вакциною Нобівак, щорічно.

7. Anamnesis morbi – у віці 1 рік були слабо виражені ознаки еструсу. Надалі – еструс відсутній.

8. Результати клінічних досліджень. Загальний стан в нормі, вологість задовільна; конституція ніжна, слабо розвинута мускулатура тіла. Шкіра та шерсть – в нормі. Температура тіла – 39,2 °С; пульс – 118 уд./хв.; дихання 22 дих. рухів/хв. Слизові оболонки в нормі (від блідо-рожевого до рожевого кольору), помірно зволожені. Дослідження статевих органів: вульва – нормальних розмірів, клітор збільшений (рис.3.2), матка – не пальпується, виділення із статевих органів відсутні.

Таблиця 3.2

Результати гематологічних досліджень суки Марсі

Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкограма %						
			Б	Е	Ю	П	е	Л	М
5,0	12,0	120	-	3	-	2	72	18	5



Рис. 3.2. Огляд зовнішніх статевих органів суки Марсі

9.Результати УЗД. Роги матки діаметром < 1 см, яєчники гіпоехогенні, розміром 1,0 x 0,7 см.

10. Цитологічні дослідження мазка із піхви відповідають стадії анеструсу (клітин багатошарового плоского епітелію небагато, переважно – парабазальні, зрідка проміжні та незначна кількість лейкоцитів).

11. Діагноз (при первинному прийомі). Вроджена неплідність. Підозра на гермафродитизм

12. Лікування. Оперативне (оваріогістеректомія, видалення клітора).

Витяг з історії хвороби №2

1.Кличка тварини – Лола. 2. Порода – бігль. 3. Вік – 3,8 років.

4. Маса тіла – 13,2 кг. 5. Вгодованість – вища середньої.

6. Anamnesis vitae - годівля натуральними кормами (м'ясні обрізи, каші, фрукти та овочі, два рази на рік дієтичні добавки “8in1”. Утримання – в квартирі. Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – Еурікан, згідно протоколу WSAVA.

7. Anamnesis morbi - у півтора року були слабо виражені ознаки еструсу.

Надалі – еструс не помічали.

8.Результати клінічних досліджень. Загальний стан в нормі, вгодованість задовільна; конституція ніжна сира, слабо розвинута мускулатура тіла. Шкіра та шерсть – в нормі. Температура тіла – 38,6 °С; пульс – 105 уд./хв.; дихання – 18 дих. рухів/хв. Слизові оболонки в нормі (від блідо-рожевого до рожевого кольору), помірно зволожені. Дослідження статевих органів: вульва – невеликих розмірів, клітор незначно збільшений, матка – не пальпується, є незначні прозорі виділення із статевих органів.

Таблиця 3.3

Результати гематологічних досліджень суки Лола

Еритроцити, Т/л	Лейкоцити. Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкограма %						
			Б	Е	Ю	П	С	Л	М
4,8	5,2	110	-	7	-	3	60	27	3

9.Результати УЗД. Матка та яєчники не візуалізувались.

10. Цитологічні дослідження мазка із піхви не виявили чіткої картини характерної для жодної стадії статевого циклу. В мазку виявили невелику кількість різних клітин багатошарового плоского епітелію, переважно зруйнованих та незначну кількість лейкоцитів.

11.Діагноз (при первинному прийомі). Вроджена неплідність. Підозра на гермафродитизм

12. Лікування. Оперативне (оваріогістеректомія, видалення клітора).

Витяг з історії хвороби №3

1.Кличка тварини – Грейсі. 2. Порода – мопс.

3. Вік – 1,7 роки. 4. Маса тіла - 10 кг. 5. Вгодованість – вище середньої.

6. Anamnesis vitae – годівля сухими кормами “Purina Pro Plan”.

Утримання – в квартирі. Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – Вангард 5 плюс 5 CV-L, згідно протоколу WSAVA.

7. Anamnesis morbi – еструс не помічали.

8.Результати клінічних досліджень. Загальний стан в нормі, вгодованість задовільна; конституція міцна, фенотип – самця, добре розвинута мускулатура тіла. Шкіра та шерсть – в нормі. Температура тіла – 38,0 °С; пульс – 102 уд./хв.; дихання – 16 дих. рухів/хв. Слизові ободочки в нормі (від блідо-рожевого до рожевого кольору), помірно зволожені. Дослідження статевих органів: вульва – невеликих розмірів, клітор збільшений (рис.3.3), матка – не пальпується, виділення із статевих органів відсутні.

Таблиця 3.4

Результати гематологічних досліджень суки Грейсі

Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкограма %						
			Б	Е	Ю	П	С	Л	М
5,5	6,8	118	-	6	-	4	58	29	3

9. Результати УЗД. Матка та яєчники не візуалізувались.

10. Цитологічні дослідження мазка із піхви не виявили чіткої картини характерної для жодної стадії статевого циклу.

11. Диагноз (при первинному прийомі). Вроджена неплідність. Підозра на гермафродитизм.

12. Лікування. Оперативне (оваріогістеректомія, видалення клітора).



Рис. 3.3. Огляд зовнішніх статевих органів суки Грейсі

Витяг з історії хвороби №4

1. Кличка тварини – Нала. 2. Порода – метис. 3. Вік – 2,2 роки.

4. Маса тіла – 16 кг. 5. Вгодованість – середня.

6. Anamnesis vitae – годівля сухими кормами «ARO». Утримання – в приватному будинку. Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – щорічно, вакциною Біокан.

7. Anamnesis morbi – у 6 місяців були слабо виражені ознаки еструсу. У подальшому еструс відсутній. Клітор збільшений, павічується невелика кісточка, незначні слизові виділення з піхви без запаху.

8. Результати клінічних досліджень. Загальний стан в нормі, вгодованість задовільна; конституція ніжна, слабо розвинута мускулатура тіла. Шкіра та шерсть – в нормі. Температура тіла – 39,0 °С; пульс – 110 уд./хв.; дихання – 20 дих. рухів/хв. Слизові оболонки в нормі (від блідо-рожевого до рожевого

кольору, добре виражений чорний пігмент), помірно зволожені. Дослідження статевих органів: вульва невеликих розмірів, клітор незначно збільшений, матка – не пальпується.

Таблиця 3.5

Результати гематологічних досліджень суки Нала

Еритроцити, Г/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкограма %					
			Б	Е	Ю	Л	С	М
6,5	6,5	125	-	6	2	59	30	5

9. Результати УЗД. Роги матки діаметром 1,5 см, яєчники гіпоехогенні, розміром 1,2 x 0,9 см.

10. Цитологічні дослідження мазка із піхви відповідають стадії пізній анеструс (зростання парабазальних клітин, поява проміжних клітин (до 20%), лейкоцити – незначна кількість).

11. Діагноз (при первинному прийомі). Вроджена неплідність. Підозра на гермафродитизм.

12. Лікування. Оперативне (оваріогістеректомія) (рис. 3.4 – 3.5).



Рис.3.4. Підготовки суки Нала до оваріогістеректомії

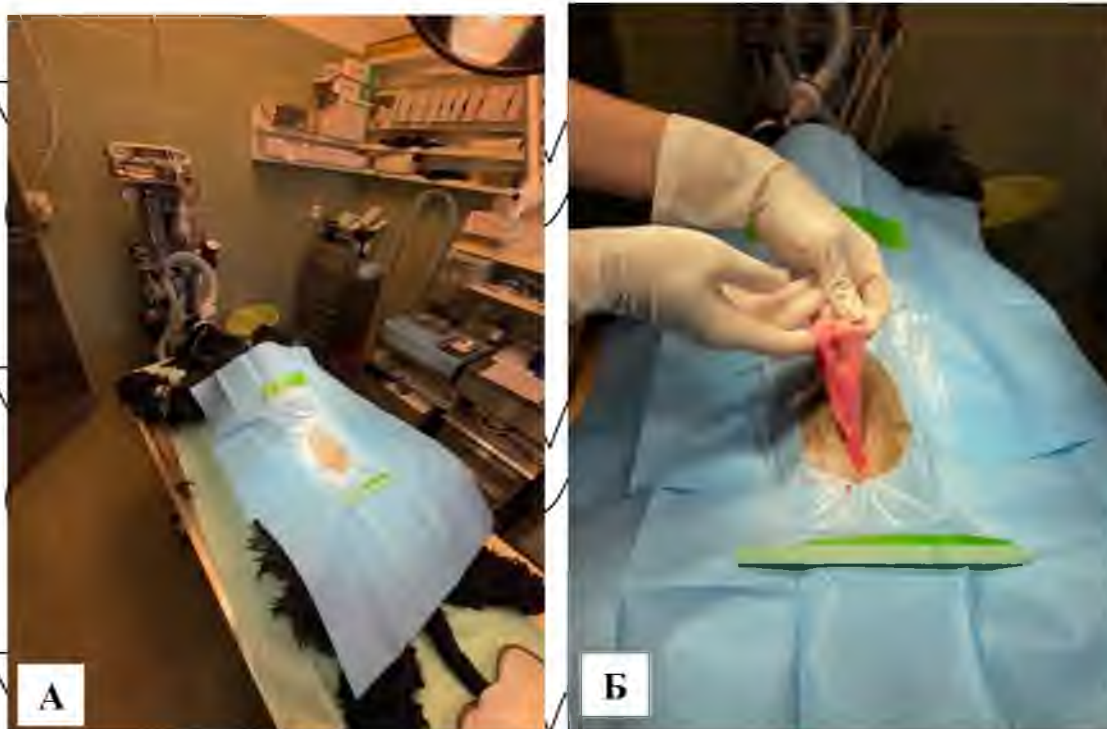


Рис.3.5. Оваріогістеректомія суки Нала: А-операційне поле; Б – матка

Дослідження статевих органів дослідних сук показали, що у тварин вульва була нормальних розмірів, або незначно зменшена; клітор збільшений; матка – не пальпувалась, виділення із статевих органів відсутні, або незначні прозорі, слизисті.

Результати гематологічних досліджень (табл.3.2-3.5) свідчать, що кількість еритроцитів, гемоглобіну у тварин контрольної групи була на нижній межі норми і складала відповідно $5,45 \pm 0,55$ Т/л і $118,3 \pm 4,3$ г/л, а лейкоцитів у межах норми – $7,63 \pm 2,19$ Т/л.

Лейкограма тварин контрольної групи не виявила значних відхилень: середня кількість еозинофілів складала $5,0 \pm 1,5\%$, паличкоядерних – $2,75 \pm 0,75\%$, сегментоядерних – $62,3 \pm 4,9\%$, лімфоцитів – $26,0 \pm 4,0\%$, моноцитів – $4,0 \pm 1,0\%$.

Цитологічні дослідження мазків із слизової оболонки піхви у сук контрольної групи показали різні результати: від відсутності чіткої картини характерної для жодної стадії статевого циклу (у 2-х тварин), анеструс (1 тварина) та пізній анеструс (1 тварина).

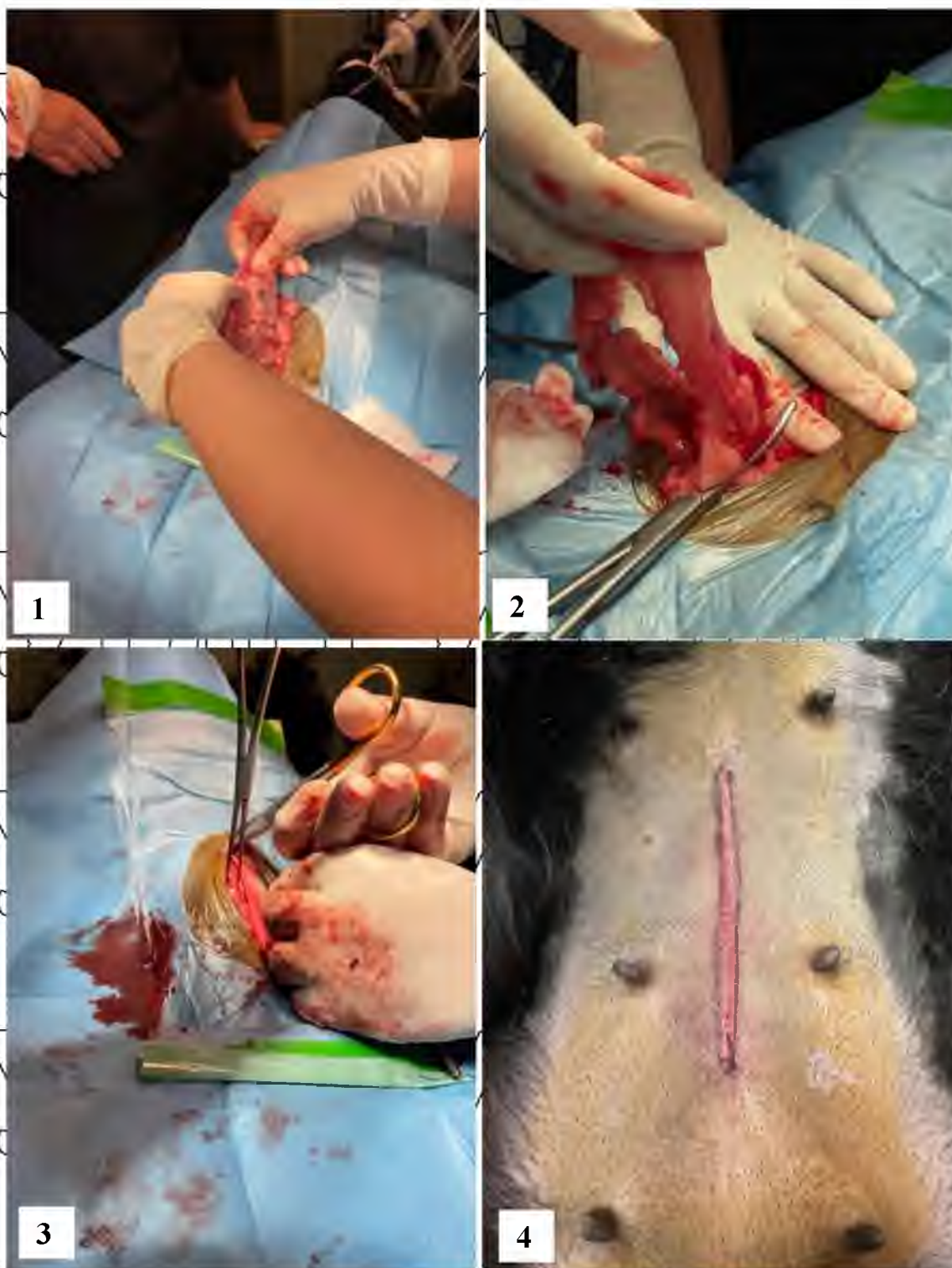


Рис.3.6. Оваріогістеректомія суки Нала

1-2 видалення матки; 3-4 закриття операційної рани

Результати ультразвукового дослідження статевих органів сук свідчать, що у частини тварин (50%) матка та яєчники не візуалізувались, а у інших – діаметр рогів матки складав 1,2-1,5 см, а розміри яєчників – 1,2 x 0,9 см.

За результатами клінічних, лабораторних та УЗД досліджень всім тваринам поставлено діагноз «Вроджена неплідність. Підозра на гермафродитизм» і проведене оперативне лікування (оваріогістеректомія).

3.3. Результати дослідження сук дослідної групи

До дослідної групи були включені випадки діагностики і лікування неплідних тварин, з підозрою на вроджені і спадкові захворювання, які досліджувались комплексно, згідно алгоритму діагностики вроджених патологій (рис.2.1).

Результати клінічного дослідження сук дослідної групи під час звернення їх власників до клініки (витяги з історії хвороби 5-8) показали, що середній вік тварин складав $2,9 \pm 0,9$ років, а маса тіла – $17,9 \pm 8,6$ кг. Тварини утримувалися у квартирах чи у вольєрах, мали обмежений моціон, харчувалися натуральними кормами (каші, субпродукти, м'ясо, овочі) та промисловими кормами преміум класу. Загальний стан всіх тварин був у межах норми. Середні показники температури, пульсу та дихання склали відповідно $38,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$; $96,0 \pm 4,0$ уд./хв та $18,8 \pm 0,8$ дих.рух./хв. Фенотип двох дослідних самиць був за жіночим типом слабкої будови тіла, а дві тварини мали фенотип більш схожий на самця. Видимі слизові оболонки в нормі, від блідо-рожевого до рожевого кольору, помірно зволожені. Ознак патології лімфатичних вузлів та шкірного покриву не було виявлено.

Витяг з історії хвороби №5

- 1.Кличка тварини – Реда. 2. Порода – французький бульдог. 3. Вік –1,9 років.
4. Маса тіла – 11 кг. 5. Вгодованість – середня.
6. Anamnesis vitae - годівля сухими кормами «Асана». Утримання – в квартирі. Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – Вангард, згідно протоколу WSAVA.
7. Anamnesis morbi – еструс відсутній.

8. Результати клінічних досліджень. За фенотипом – самиця. Загальний стан в нормі, годованість задовільна; конституція ніжна, слабо розвинута мускулатура тіла. Шкіра та шерсть – в нормі. Температура тіла – 38,2 °С; пульс – 102 уд./хв.; дихання – 20 дих. рухів/хв. Слизові оболонки в нормі (від блідо-рожевого до рожевого кольору), помірно зволожені. Дослідження статевих органів: вульва – невеликих розмірів, клитор незначно збільшений, матка – не пальпується, виділення із статевих органів відсутні.



Рис.3.7. Клінічне дослідження суки Реда

Таблиця 3.6

Результати гематологічних досліджень суки Реда

Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Жейкограма %						
			Б	Е	Ю	П	С	Л	М
5,6	7,2	118	-	3	-	1	56	35	5

9. Гормональні дослідження – концентрація естрадіолу – 3 пг/мл; концентрація прогестерону – 0,2 нг/мл. Стимуляційна проба з ХГ – позитивна.

10. Результати УЗД. Роги матки діаметром < 1 см, яєчники гіпоехогенні, розміром 1,0 x 0,7 см.

11. Результати цитогенетичного аналізу (каріотипування) – 78XX.

12. Діагноз (при первинному прийомі). Вроджена неплодність. Гермафродитизм.

13. Остаточний діагноз. Гіпоплазія яєчників.

14. Лікування. Рекомендовано оперативне лікування (оваріогістеректомія).

Можлива стимуляція еструсу і парування*.

**Було проведене консервативне лікування суки, в результаті якого вона запліднилась і народила 4 цуценят.*

Витяг з історії хвороби №6

1. Кличка тварини – Мессі. 2. Порода – англійський кокер спаніель. 3. Вік – 4,6 р.

4. Маса тіла – 15 кг. 5. Вгодованість – вище середньої.

6. Anamnesis vitae – годівля вологими кормами – консервами «Pro Plan».

Утримання – в квартирі. Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – Нобівак, згідно протоколу WSAVA.

7. Anamnesis morbi – еструс відсутній.

8. Результати клінічних досліджень. За фенотипом – самиця. Загальний стан в нормі. Сука дещо менших розмірів за стандарт, незначне порушення прикусу, відсутні два премолари на нижній щелепі, слабо розвинута мускулатура тіла.

Шкіра та шерсть тьмяні. Температура тіла – 38,4 °С; пульс – 98 уд./хв.; дихання

18 дих. рухів/хв. Слизові оболонки в нормі (від блідо-рожевого до рожевого кольору), помірно зволожені. Виділення з очей. Дослідження статевих органів: вульва невеликих розмірів, клітор збільшений, матка не пальпується.

Результати гематологічних досліджень суки Мессі

Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкограма %						
			Б	Е	Ю	И	С	Л	М
5,2	6,0	115	-	4	-	2	65	28	4

9. Гормональні дослідження – концентрація естрадіолу – 6 пг/мл; концентрація

прогестерону – 0,3 нг/мл.

10. Результати УЗД. Роги матки діаметром < 1 см, яєчники гіпоехогенні, розміром 0,8 x 0,4 см.

11. Результати цитогенетичного аналізу (каріотипування) – 78X0.

12. Діагноз (при первинному прийомі). Вроджена неплідність. Підозра на гермафродитизм.

13. Остаточний діагноз. Вроджена неплідність. Синдром Тернера.

14. Лікування. Оперативне (оваріогістеректомія).

Витяг з історії хвороби №7

1. Кличка тварини – Сара. 2. Порода – бордер коллі. 3. Вік – 2 роки.

4. Маса тіла – 13,6 кг. 5. Вгодованість – нижче середньої.

6. Anamnesis vitae – годівля сухими кормами «Monge». Утримання – в приватному будинку. Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – Нобівак, згідно протоколу WSAVA.

7. Anamnesis morbi – під час невираженого еструсу прояви бісексуальної орієнтації.

8. Результати клінічних досліджень. Загальний стан в нормі, вгодованість середня. Фенотипово сука схожа на самця, підвищена агресія. Шкіра та шерсть в нормі. Температура тіла – 38,7 °С, пульс – 94 уд./хв.; дихання – 18 дих. рухів/хв. Слизові оболонки в нормі (від блідо-рожевого до рожевого кольору), помірно зволожені. Дослідження зовнішніх статевих органів: маленька вульва, виділень немає.

Таблиця 3.8

Результати гематологічних досліджень суки Сара

Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкограма %						
			Б	Е	Ю	И	С	Л	М
5,0	6,8	117	-	4	-	1	60	33	2

9. Гормональні дослідження – концентрація естрадіолу – 7 пг/мл; концентрація тестостерону – 2 нг/мл.

10. Результати УЗД. Роги матки діаметром < 1 см, яєчники гіпосхогенні, правий розміром 1,5 x 1,0 см, лівий – 1,2 x 0,8 см

11. Результати цитогенетичного аналізу (каріотипування) – 78XX/XY.

12. Діагноз (при первинному прийомі). Вроджена неплідність. Гермафродитизм

13. Остаточний діагноз. Гермафродитизм*.

14. Лікування. Оперативне (оваріогістеректомія).

**результати гістологічних досліджень статевих органів, проведені після оваріогістеректомії, підтвердили наявність овосім'яників.*

Витяг з історії хвороби №8

1. Кличка тварини – Тіна. 2. Порода – американський бульдог. 3. Вік – 2,9 років.

4. Маса тіла – 28 кг. 5. Вгодованість – середня.

6. Anamnesis vitae - годівля натуральними кормами – сира та варена телятина, лососеві обрізи, овочі, каші. Утримання – в приватному будинку.

Дегельмінтизації регулярні. Вакцинації – Нобівак, згідно протоколу WSAVA.

7. Anamnesis morbi – еструс проявлявся слабо, ознаки гетеросексуальної орієнтації.

8. Результати клінічних досліджень. Загальний стан в нормі, вгодованість нижче середньої; конституція суха, слабо розвинута мускулатура тіла. Фенотип –

змішаний (ознаки самиці і самця). Шкіра та шерсть в нормі. Температура тіла –

38,8 °С; пульс – 90 уд./хв.; дихання – 19 дих. рухів/хв. Слизові оболонки

бліднуваті, злегка анемічні, помірно зволожені. Дослідження зовнішніх статевих органів виявили збільшений клітор, що виступає із вульви.

Таблиця 3.9

Результати гематологічних досліджень

Еритроцити, Г/л	Лейкоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Лейкограма %						
			Б	Е	Ю	Ч	С	Л	М
6,1	6,5	124	-	7	-	2	57	30	4

9. Гормональні дослідження – концентрація естрадіолу – 0,8 ДГ/мл; концентрація прогестерону – 0,5 нг/мл.

10. Результати УЗД. Роги матки діаметром 1,5 см, яєчники гіпоехогенні, правий розміром 2,5 x 3,7 см, лівий дещо менший.

11. Результати цитогенетичного аналізу (каріотипування) – 78XX.

12. Діагноз (при первинному прийомі) / Вроджена неплідність. Гермафродитизм

13. Остаточний діагноз. Псевдогермафродитизм*

14. Лікування. Оперативне (оваріогістеректомія) (рис.3.8).

*результати гістологічних досліджень статевих органів, проведені після оваріогістеректомії, підтвердили наявність яєчників.

Дослідження статевих органів сук дослідної показали, що вульва у тварин була нормальних розмірів, або незначно зменшена, клітор – збільшений, матка – не пальпувалась, виділення із статевих органів були відсутні.

Результати гематологічних досліджень (табл.3.6-3.9) свідчать, що кількість еритроцитів, гемоглобіну у тварин контрольної групи була на нижній межі норми і складала відповідно $5,48 \pm 0,38$ Т/л і $118,5 \pm 4,5$ г/л, а лейкоцитів у межах норми – $6,63 \pm 0,38$ Г/л.

Лейкограма тварин контрольної групи не виявила значних відхилень: середня кількість еозинофілів складала $4,5 \pm 1,3\%$, паличкоядерних – $1,5 \pm 0,5\%$, сегментоядерних – $65,5 \pm 3,0\%$, лімфоцитів – $31,5 \pm 2,5\%$, моноцитів – $3,75 \pm 0,9$.



Рис.3.8. Оваріогістеректомія суки Тіна

1-3 інгаляційний наркоз; 4 видалена матка, маткові труби і яєчники

Результати УЗД статевих органів показали, що матка та яєчники у всіх сук були різних розмірів з локалізацією у черевній порожнині, без видимих патологій. У яєчниках були відсутні фокуси.

Результати гормональних досліджень на вміст у крові естрадіолу та прогестерону засвідчили наявність певної гормональної активності яєчників. Так, у суки Реда та Мессі їх концентрації були низькими (відповідно 3 пг/мл і 0,2 нг/мл та 6 пг/мл і 0,3 нг/мл). Стимуляційна проба з ХГ виявилась позитивною, що вказує на функціональну активність яєчників. Однак результати цитогенетичного аналізу показали, що каріотипи цих самоць відрізнялися і у Реди він був нормальним (78XX), а у Мессі - 78X0, що характерно для самоць із синдромом Тернера.

У суки дослідної групи Сара концентрація естрадіолу складала 8 пг/мл і в той же час тестостерону – 2 нг/мл, що може вказувати на наявність додаткового джерела тестостерону. За результатами цитогенетичного аналізу її каріотип був 78XX/XY.

У суки Тіна виявили нижчими за норму концентрації стероїдних гормонів, а її каріотип був в нормі (78XX).

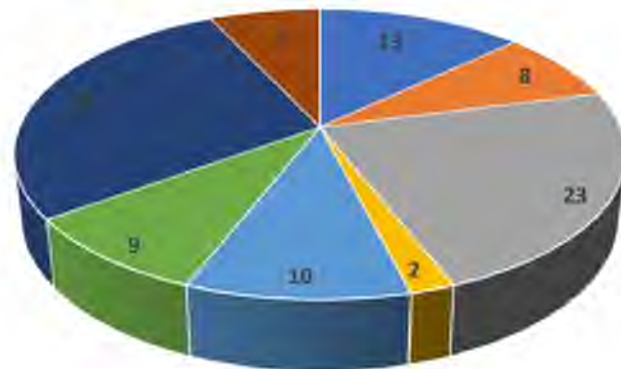
Отже, застосування комплексного дослідження неплідних сук дослідної з ознаками гермафродитизму, яке включало фенотипову (тип самоці, самця, змішаний), гонадну (огляд, УЗД), паспортну, психологічну (сексуальна поведінка), гормональну (визначення стероїдних статевих гормонів) та генетичну (каріотипування) оцінки дозволило підвищити ефективність діагностики вроджених патологій у сук. Так, були уточнені діагнози поставлені при первинному прийомі у суки Реда (гіпоплазія яєчників), Мессі (синдром Тернера), Сари (істинний гермафродитизм) та Тіни (псевдогермафродитизм), що дозволило відновити репродуктивну функцію у суки Реда застосувавши консервативний метод лікування за гіпоплазією яєчників.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ЇХ ЕКОЛОГІЧНЕ ТА ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ

Вроджені та спадково обумовлені патології собак, які виникають у ембріональний період призводять до порушення статевого розвитку і неплідності собак у подальшому.

Проведені нами дослідження в клініці ветеринарної медицини «Можа Лeczница Lubieszyn» показали, що кількість акушерської, гінекологічної та андрологічної патології у собак складала 23% (рис 4.1), що узгоджується з інформацією з інших клінік дрібних домашніх тварин.



- Хірургічна
- Акушерська, гінекологічна та андрологічна
- Хвороби сечової системи
- Хвороби травної системи
- Паразитарна
- Інфекційні хвороби
- Хвороби дихальних шляхів
- Хвороби серцево-судинної системи

Рис. 4.1. Поширеність акушерської, гінекологічної та андрологічної патології у собак в клініці ветеринарної медицини «Можа Лeczница Lubieszyn» упродовж 2022 року

Вроджені аномалії, що є причиною неплідності у собак, не мали значного поширення (<1%), однак для власників розплідників є актуальною проблемою.

Вірогідно кількість таких тварин може бути вищою, адже переважна частина хворих собак утримується в сім'ях як улюбленці і цей вид патології може не виявлятися тривалий час.

Серед DSD, які виникають у процесі запліднення і утворення зиготи, однією з причин їх появи є хромосомні патології внаслідок порушення каріотипу. Так, наслідком порушення мейозу у батьків є анеуплоїдія статевих хромосом нащадків, яка інколи є причиною ембріональної смертності, але частіше призводить до таких постнатальних патологій як синдром XXX (трисомія за X хромосоною), XXУ (синдром Клайнфельтера), X0 (синдром Шерешевського-Тернера). Наявність структурних змін хромосом пов'язана із генними мутаціями та мозаїцизмом у подальшому може стати причиною таких ускладнень як гермафродитизм чи псевдогермафродитизм [1].

Механізми появи внутрішньоутробної патології в період статевого диференціювання ембріонів і плодів пов'язують із основними генами, які визначають формування сім'яників чи яєчників, а саме з SOX9 і β -катеніном. В залежності від того, який із них переважає на певному етапі розвитку, він і дифундує в ядро та регулює транскрипцію різних генів які визначатимуть стать.

Відомо, що статева диференціація за чоловічим типом у собак спостерігається вже на 36 добу гестації, а її ініціатором є ген Y-хромосоми SRY, який за взаємодії з генами SF-1 та FGF9, ініціює складний інтерактивний каскад генетичних сигналів спрямованих на ген SOX9, який і ініціює утворення клітин Сертолі. SOX9 також пригнічує дію WNT4 і FOXI2, важливих генів для формування яєчників. Білок SF-1 також стимулює появу інтерстиціальних клітин (Лейдига), які виділяють тестостерон, чим стимулюють дозрівання Вольфових протоків. Фермент 5-альфа-редуктаза перетворює тестостерон в дигідротестостерон – основний андроген, відповідальний за стимуляцію розвитку уrogenітального синуса (утворення передміхурової залози, уретри, прутня, калитки). Вплив цих генів і тестостерону також визначає і процес опускання сім'яника у калитку [5].

Встановлено, що статова диференціація за жіночим типом відбувається завдяки гену *RSP01*, який безпосередньо та через активацію гену *Wnt4* діє на β -*Catenin*. Іншим шляхом активації розвитку яєчників є *FOXL2*. Супресорні білки, активовані за жіночим типом, перешкоджають активності білків за чоловічим: *WNT4* через активацію *DAX1* в X-хромосомі пригнічує функції *SF1*; *FOXL2* зв'язується з *SOX9* і запобігає його активації. Нарешті, *RSP01* також пригнічує чоловічу диференціацію, а пригнічення *RSP01* призводить до утворення сім'яних каналців у тканині яєчника.

Клінічно прояви вродженої неплідності у сук не виявляться до першого еструсу, який зазвичай є неповноцінним, або відсутнім після досягнення віку статевого дозрівання, що підтверджується і нашими дослідженнями.

Результати клінічного обстеження неплідних сук показали, що середній вік тварин коливався у межах 2-4 роки, загальний стан, середні показники температури, пульсу, дихання, стан шкіри та слизових оболонок на момент досліджень були у межах норми, при огляді зовнішніх статевих органів вульва була нормальних або незначно зменшених розмірів, клітор збільшений, виділення із статевих органів відсутні, або незначні прозорі, слизисті.

Гематологічні дослідження сук не виявили змін: кількість еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну у тварин були переважно на нижній межі (60%) або в нормі, лейкограма – без відхилень.

Тип і частоту вад розвитку статевих органів досліджували у різних видів домашніх тварин [18], [19], [23-25]. Вони відрізняються в основному через відмінності їх генетичного фону і ембріологічного годинника, що змінюється під впливом факторів довкілля. Породна схильність до специфічних вроджених вад і рецидивів у сім'ях часто вказують на їх генетичну етіологію. Важливо визначити, які породи собак схильні до вад розвитку статевих органів. Тому клінічні, патологічні та цитогенетичні аспекти повинні бути оцінені комплексно для того, щоб описати випадки інтерсексуальності, які зустрічаються в дрібних тварин [5].

Діагностика DSD у собак проводиться за результатами клінічних, рутинних лабораторних та інструментальних методів.

Аналіз результатів клінічного обстеження сук із вродженою неплодністю в контрольній групі свідчить, що для всіх тварин характерним є порушення статевих циклів, які супроводжувались слабким чи недостатньо вираженим еструсом (рис.4.2).

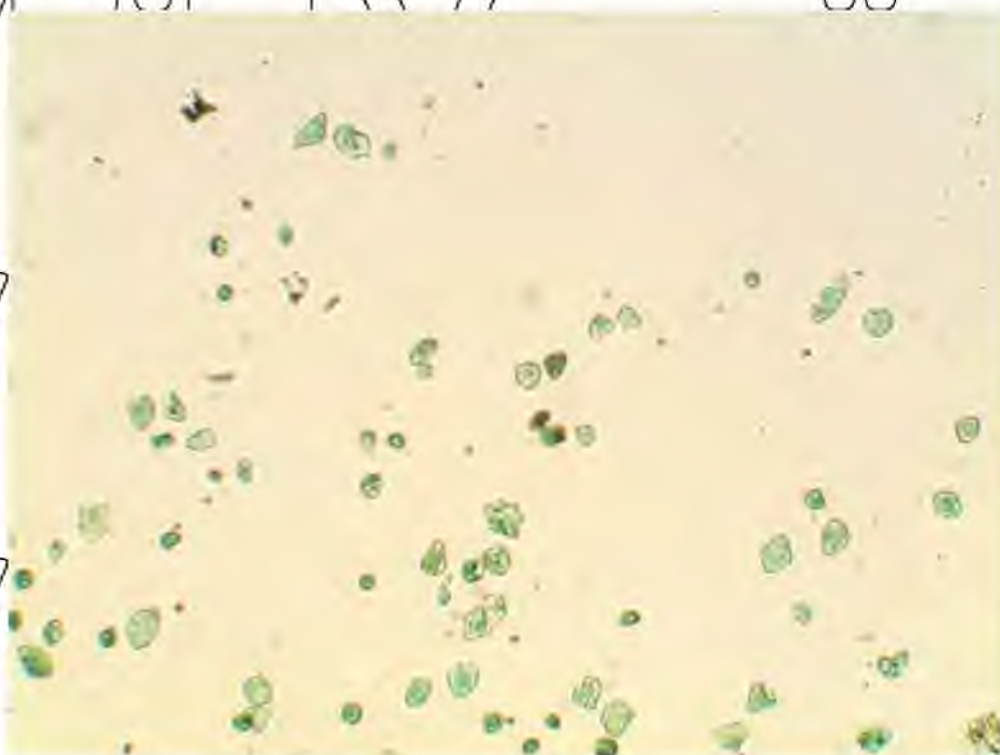


Рис.4.2. Мазок із слизової оболонки піхви у сук

*Парабазальні і проміжні клітини багатoshарового плоского епітелію.
Фарбування за Папаніколау, 100x*

Діагностичну цінність для диференціальної діагностики гермафродитизму та псевдогермафродитизму мали дослідження гормонального статусу самиць.

Визначення в крові статевих стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону та тестостерону) було більш інформативним у порівнянні з результатами цитологічних досліджень мазків із слизової оболонки матки.

За даними літератури серед скринінгових тестів для діагностики та контролю спадкових захворювань у собак популярними є молекулярно-цитогенетичні методи, а саме каріотипування, що дозволяє вивчити кількість і структуру хромосом. Каріотип є найважливішою цитогенетичною

характеристикою виду, так як відрізняється специфічністю і постійністю, підтримуваними механізмами мітозу і мейозу. В нормі каріотип пса – 78, XY; суки – 78, XX. Також важливими можуть бути і молекулярно-генетичні методи (наприклад, ШІР-тести на SRX) тестів які дозволяють виявляти ушкодження структури ДНК.

Проведені нами дослідження показали, що важливе значення для постановки діагнозу і прийняття рішення щодо лікування і подальшого використання неплідних сук з підозрою а вроджену патологію має проведення цитогенетичних досліджень. В дослідній групі тварин застосування цієї методики воно дозволило встановити, що у 2-х тварин (50%) каріотип був в нормі (78XX), а у інших – порушений (відповідно 78X0 та 78XX/XY).

Однак, жоден із досліджених методів не був достатньо ефективним в одиниці. Для встановлення діагнозу неплідним самцям із вродженими вадами (гермафродитизмом та псевдогермафродитизмом) корисним є застосування алгоритму, який включає фенотипову, гонадну, паспортну, психологічну (сексуальна поведінка), гормональну (визначення стероїдних статевих гормонів) та генетичну (каріотипування) оцінку, за результатами яких тварина може отримати статус самки, самця, двостатевої (гермафродит) чи безстатевої. Такий комплексний підхід дозволив нам у певній мірі не тільки диференціювати істинний та псевдогермафродитизм, але і виявити інші патології та сук потенційно придатних до розведення.

Екологічне обґрунтування. Дослідження описаних у науковій роботі собак з порушеннями репродуктивної системи були проведені у відповідності з Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 04.08.2017 р. [3], згідно з Європейською конвенцією про захист домашніх тварин, учинену 18 листопада 1987 року у м. Страсбурзі (Конвенцію ратифіковано Законом N 578-VII (578-18) від 18.09.2013) [4]. Всі проведені дослідження не мали негативного впливу для довкілля. Всі витратні матеріали були утилізовані згідно Наказу про затвердження Державних санітарно-протиепідемічних правил і норм щодо поводження з медичними відходами 08.06.2015 № 325 [3].

Економічне обґрунтування. Витрати на дослідження і лікування тварин контрольної групи та можливі доходи від продажу цуценят представлені в таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1

Витрати на діагностику і лікування тварин у контрольній групі та доходи від можливого продажу цуценят

Кличка суки	Діагностика		Лікування		Прибуток	
	Методи дослідження	Вартість, грн	Методи лікування	Вартість, грн	К-ть	Вартість одного цуцика, грн
Марсі	Клінічні	510	Оперативне	5950	0	0
	Гематологічні	1020				
	УЗД	850				
	Цитологічні	680				
	<i>Всього</i>	<i>3060</i>				
Лола	Клінічні	510	Оперативне	5950	0	0
	Гематологічні	1020				
	УЗД	850				
	Цитологічні	680				
	<i>Всього</i>	<i>3060</i>				
Грейсі	Клінічні	510	Оперативне	5950	0	0
	Гематологічні	1020				
	УЗД	850				
	Цитологічні	680				
	<i>Всього</i>	<i>3060</i>				
Нала	Клінічні	510	Оперативне	7850	0	0
	Гематологічні	1020				
	УЗД	850				
	Цитологічні	680				
	<i>Всього</i>	<i>3060</i>				
	<i>ВСЬОГО</i>	<i>12240</i>		<i>25700</i>	<i>0</i>	<i>0</i>

Загальні витрати на дослідження та лікування тварин контрольної групи склали 39949, або 9 485 грн на тварину. При цьому, всі тварини групи втратили репродуктивну функцію в результаті овариогістеректомії.

Отже, в контрольній групі дохід від проведених заходів – відсутній, через втрату тваринами репродуктивної функції.

Витрати на дослідження і лікування тварин дослідної групи та можливі доходи від продажу цуценят представлені в табл.4.2.

Таблиця 4.2

Витрати на діагностику і лікування тварин у дослідній групі та доходи від можливого продажу цуценят

Кличка суки	Діагностика		Лікування		Прибуток	
	Методи дослідження	Вартість, грн	Методи лікування	Вартість	К-ть	Вартість одного цуцика, грн
<i>Редя</i>	Клінічні	510	Консервативне	4700	4	20000
	Гематологічні	1020				
	Гормональні	620				
	УЗД	850				
	Цитогенетичні	2500				
	Стимуляц. проба	600				
	<i>Всього</i>	<i>6100</i>				
<i>Мессі</i>	Клінічні	510	Оперативне	6950	0	0
	Гематологічні	1020				
	Гормональні	620				
	УЗД	850				
	Цитогенетичні	2500				
	<i>Всього</i>	<i>5550</i>				
	<i>Сара</i>	Клінічні				
Гематологічні		1020				
УЗД		850				
Цитогенетичні		2500				
Гістологічні		1360				
<i>Всього</i>		<i>6240</i>				
<i>Тіна</i>		Клінічні	510	Оперативне	8550	0
	Гематологічні	1020				
	Гормональні	620				
	УЗД	850				
	Цитогенетичні	2500				
	Гістологічні	1360				
	<i>Всього</i>	<i>6860</i>				
	<i>ВСЬОГО</i>	<i>24750</i>		<i>27950</i>	<i>4</i>	<i>80 000</i>

Загальні витрати на дослідження та лікування тварин дослідної групи склали 52700, або 13175 грн на тварину. В результаті лікування 3 тварини втратили репродуктивну функцію, але завдяки проведеним діагностичним і лікувальним заходам одна – народила 4 цуценят, дохід від продажу яких склав 80000 грн., або 20 000 грн на тварину.

Отже, економічний ефект (Ее) від проведених заходів у дослідній групі:

$$Ee = D - Bv$$

D – дохід; *Bv* – ветеринарні витрати

$$Ee = 80000 - 52700 = 27300 \text{ грн, або } 6825 \text{ грн на 1 тварину}$$

ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Аналіз захворюваності тварин, власники яких звертались в клініку ветеринарної медицини «Moja Lecznicza Lubieszyn» упродовж 2022 року показав, що кількість акушерської, гінекологічної та андрологічної патології у собак складала 23%, серед них поширеними були дистосії у сук та неплідність. Вроджені та спадково обумовлені хвороби, що є причиною неплідності у собак, не мали значного поширення (<1%), однак є актуальною проблемою ветеринарної медицини.
2. Гермафродитизм та псевдогермафродитизм (інтерсексуальність) виникають у собак у ембріональний період через відхилення під час хромосомного, гонадного та фенотипового визначення (диференціації) статі і мають суттєві відмінності: істинний гермафродитизм характеризується одночасною наявністю оваріальної та тестикулярної тканин і виявляється як реверсія статі з різним каріотипом та фенотипом, а псевдогермафродитизм – наявністю у собак гонад однієї статі (або самця або самиці) та ознаками двостатевості зовнішніх статевих органів і поділяється на інтерсексуалізм самця та інтерсексуалізм самиці.
3. Результати клінічних досліджень неплідних сук контрольної і дослідної груп показали, що середній вік тварин коливався у межах 2-4 р., загальний стан, середні показники температури, пульсу, дихання, стан шкіри та слизових оболонок були у межах норми; в анамнезі - у всіх тварин виявлялися слабкий або субклінічний еструс; при огляді – вульва була нормальних або незначно зменшених розмірів, клітор збільшений (у 2-х тварин з кісточкою в середині), матка – не пальпувалась, виділення із статевих органів відсутні, або незначні прозорі, слизисті.
4. Результати гематологічних досліджень сук обох груп не виявили специфічних змін: кількість еритроцитів, лейкоцитів та гемоглобіну у тварин були переважно на нижній межі (60%) або в нормі, лейкограма – без відхилень.
5. Діагностичну цінність для диференціальної діагностики гермафродитизму та псевдогермафродитизму мали дослідження гормонального статусу

самиць: більш ефективними було визначення в крові статевих стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону та тестостерону) у порівнянні з цитологічними дослідженнями мазків із слизової оболонки матки.

6. Важливе значення для постановки діагнозу і прийняття рішення щодо лікування і подальшого використання тварин у племінній роботі мало проведення цитогенетичних досліджень (каріотипування): в дослідній групі воно дозволило встановити, що у 2-х тварин (50%) каріотип був в нормі (78XX), а у інших – порушений (відповідно 78X0 та 78XX/XY).

7. Найкращу діагностичну ефективність у неплідних сук з ознаками гермафродитизму мав алгоритм, використаний у дослідній групі, який включав фенотипову, гонадну, паспортну, психологічну (сексуальна поведінка), гормональну (визначення стероїдних статевих гормонів) та генетичну (каріотипування) оцінку, що дозволило не тільки диференціювати істиний та псевдогермафродитизм, але і виявити інші патології та сук потенційно придатних до розведення.

8. Суки з гермафродитизмом та інтерсексуальністю непридатні до відтворення, тому для їх лікування доцільним є проведення оваріогістеректомії та хірургічної корекції зовнішніх статевих органів (за необхідності).

9. Для впровадження у практику ветеринарної медицини пропонується комплексна діагностика і диференційна діагностика гермафродитизму та інтерсексуалізму, яка базується визначенні статевої приналежності тварини з використанням клінічного, лабораторних (гормональних, каріотипування, гістологічних) та інструментальних (УЗД) досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз каріотипів домашньої собаки П.Мю Кленовицький, В.Н. Гришин, Е.С.Романов, Л.Л. Алексеева, А.А. Нікішов
<https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-kariotipov-domashney-sobaki-canis-familiaris-l/viewer>
2. Гнатюк О.М., Лакатош В. М. Щодо патогенезу вроджених патологій, що є причиною неплідності собак» / Матеріали міжнародної наукової конференції «Єдине здоров'я -2022», НУБіП, 2022.-С.330
3. Закон України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 04.08.2017 р.
4. Європейська конвенція про захист домашніх тварин, унічена 13 листопада 1987 року у м. Страсбурзі (Конвенцію ратифіковано Законом N 578-VII (578-18) від 18.09.2013).
5. Лакатош В.М. Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення собак і котів: навчальний посібник /В. М. Лакатош – Київ: ФОП Ямчинський О.В., 2020 – 301 с.
6. Міфологія URL:
[https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%82_\(%D0%BC%D1%96%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%82_(%D0%BC%D1%96%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F))
7. Наказ Про затвердження Державних санітарно-протиепідемічних правил і норм щодо поводження з медичними відходами
<https://zakonrada.gov.ua/laws/show/z0959715#Text>
8. Паджетт Д. Контроль наследственных болезней у собак. М., 2006. – 280 с.
9. Axelson, R.D., 1978. Pseudohermaphroditism in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 172, 584–585.
10. Alam, M.R., Cho, Y.G., Cho, S.J., Lee, J.I., Lee, H.B., Tae, H.J., Kim, I.S., Kim, N.S., 2007. Male pseudohermaphroditism in dogs: three case reports. Vet. Med. (Praha) 52, 74–78.

11. Benazzi C, Marcato PS: Sistema genitale maschile. Patologia Sistematica Veterinaria. 1 edition. Edagricole; 2002, 975-1001.

12. Bigliardi E, Parmigiani E, Morini G, Ferrari L, Di Ianni F, Bresciani C, Di Ciommo F, Vecchi I, Buddemeier J: Sertoli cells tumor (SCT) of dog testis: gray scale, color and power doppler ultrasonographic appearance. proceedings of the 11th ESDAR meeting of the European Society for Domestic Animal Reproduction 2007, 42:2-8, 21-22 September 2007; Celle, Germany.

13. Buijtel JJ, de Gier J, van Haefen T, Kooistra HS, Spee B, et al. Minimal external masculinization in a SRY-negative XX male Podenco dog. *Reprod Domest Anim.* 2009;44:751–

756. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Reprod+Domest+Anim&title=Minimal+external+masculinization+in+a+SRY-negative+XX+male+Podenco+dog&author=JJ+Buijtel&author=J+de+Gier&author=T+van+Haefen&author=HS+Kooistra&author=B+Spee&volume=44&publication_year=2009&pages=751-756&pmid=18992091&

14. Campos M, Moreno-Manzano V, García-Roselló M, García-Roselló E. SRY-negative XX sex reversal in a French Bulldog. *Reprod Domest Anim.* 2011;46:185–

188. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Reprod+Domest+Anim&title=SRY-negative+XX+sex+reversal+in+a+French+Bulldog&author=M+Campos&author=V+Moreno-Manzano&author=M+Garc%C3%ADa-Rosell%C3%B3&author=E+Garc%C3%ADa-Rosell%C3%B3&volume=46&publication_year=2011&pages=185-188&pmid=20412513&

15. Clinical, genetic, and pathological features of male pseudhermaphroditism in dog Enrico Bigliardi, Pietro Parma, Paolo Feressotti, Lisa De Lorenzi, Peter Wohlsein, Benedetta Passeri, Stefano Jottini, Anna Maria Cantoni

<https://rbe.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1477-7827-9-12.pdf>

16. Disorders of sexual development in the dog and cat S.K. Lyle 2007 Department of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University, Skip Bertman Road, Baton Rouge, LA 70803, USA.

17. Disorders of Sexual Development in Dogs and Cats Bruce W. Christensen, DVM, MS, Vet Clin Small Anim 42 (2012) 515–526 doi:10.1016/j.cvsm.

2012.01.008

18. Foster RA, Ladds PW: The male genital system. In Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Volume 3. 5 edition. Edited by: M. Grant Maxie. Elsevier Saunders; 2007:565-619.

19. Hermaphroditism in two dogs – pathological and cytogenetic studies: a case report A. Gurel, E. Yildirim, G. Sennazli, K. Ozer, M. Karabagli, A. Deviren, A. Cirakoglu <https://www.karger.com/Article/Abstract/506582>
<https://www.agriculturejournals.cz/publicFiles/113628.pdf>

20. Inherited diseases in dogs: <https://generatio.de/en/services/dna-tests-dogs/inherited-diseases-dogs>

21. Matsui A, Hashizume T, Kanda T, Nagano M, Sugiyama A, Okamoto Y, Hikasa Y: A case of persistent müllerian duct syndrome with sertoli cell tumor and hydrometra in a dog. J Vet Med Sci 2009, 71(3):379-381.

22. Melniczek, J.R., Dambach, D., Prociuk, U., Jezyk, P.F., Henthorn, P.S., Patterson, D.F., Giger, U., 1999. Sry-negative XX sex reversal in a family of Norwegian Elkhounds. J. Vet Intern. Med. 13: 564–569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10587257/>

23. Meyers-Wallen VN, Schlafer D, Barr I, Lovell-Badge R, Keyzner A. Sry-Negative XX Sex Reversal in Purebred Dogs. Mol Reprod Dev. 1999;53:266–273.

24. Meyers-Wallen VN, Schlafer D, Barr I, Lovell-Badge R, Keyzner A. Sry-Negative XX Sex Reversal in Purebred Dogs. Mol Reprod Dev. 2011;53:266–273.

25. Meyers-Wallen VN: Gonadal and sex differentiation abnormalities of dogs and cats. Sex Dev 6:46-60 (2012).

26. Monteguado LV, Arruga MV, Bonafonte JJ, Ordas M, Whyte W, Gallego M, Bascua JA, Sierra I: Bilateral leydig cell tumor in a six-year-old intersex goat affected by polled intersex syndrome. *Vet Pathol* 2008, 45:42-45.

27. Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedl A, Camerino G: R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet* 2006, 38(11):1304-1309.

28. Polymorphism of the CTNNB1 and FOXL2 Genes is not Associated with Canine XX Testicular/Ovotesticular Disorder of Sex Development

29. Peters MAJ, Teerds KJ, van der Gaag I, de Rooij SG, van Sluijs FJ: Use of antibodies against LH receptors, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase and vimentin to characterize different types of testicular tumour in dogs. *Reproduction* 121(2):287-296.

30. Ramensky V, Bork P, Sunyaev S: Human non-synonymous snps: server and survey. *Nucleic Acids Res* 2002, 30(17):3894-900

31. Romagnoli S, Schlafer DH: Disorders of sexual differentiation in puppies and kittens: a diagnostic and clinical approach. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006, 36:573-606.

32. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shiel JA, Thomas NS, Abeysinghe S, Krawczak M, Cooper DN: Human gene mutation database (hgmd): 2003 update. *Hum Mutat* 2003, 21:577-581.

33. Stewart CJR, Baker E, Beaton C, Crook M, Peverall J, Wallace S: Detection of y-chromosome in gonadal tumors using fluorescence in situ hybridization: diagnostic value in intersex conditions including older patients with clinically unsuspected androgen insensitivity syndrome. *Histopathology* 2008, 52:175-182.

34. Sunyaev S, Ramensky V, Bork P: Towards a structural basis of human nonsynonymous single nucleotide polymorphisms. *Trends Genet* 2000, 16:198-200

35. Sunyaev S, Ramensky V, Koch I, Lathe W III, Kondrashov AS, Bork P: Prediction of deleterious human alleles. *Hum Mol Genet* 2001, 10:591-597.

36. Sylwia Salamon, Joanna Nowacka-Woszek, Marek Switonski

PMID: 26103686

DOI: [10.3409/fb63.1.57](https://doi.org/10.3409/fb63.1.57)

<https://www.karger.com/Article/Abstract/506582>

37. Thomsen PD, Byskov AG, Basse A. Fertility in two cats with X-chromosome mosaicism and unilateral ovarian dysgenesis. *J Reprod Fert.* 1987;80:43–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598971/>

38. Two cases of infertile bitches with 78,XX,77, X mosaic karyotype: a need for cytogenetic evaluation of dogs with reproductive disorders M. Switonski, I. Szczerbal, J. Grewling, P. Antosik, W. Nizanski, F. Yang

PMID: 12692164 DOI: [10.1093/ihered/esg001](https://doi.org/10.1093/ihered/esg001)

39. Van Cleven A, Wydooghe E, Van Brantegem L, Szczerbal I, Stachowiak M, et al: Testicular disorder of sex development (78,XX SRY-negative) in a female French bulldog. *Vlaams Diergen Tijds* 84:318–325 (2015).

40. Walter, B., Flock, U., Leykam, C., Otzdorff, C., Simmet, K., Hecht, W., Kempker, L., Aupperle-Lellbach, H., Reese, S.: Serum anti-Müllerian hormone concentration as a diagnostic tool to identify testicular tissue in canine disorders of sexual development. *Domest Anim Endocrinol* 78:106654, 2021. Pubmed reference: [34509739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509739/). DOI: [10.1016/j.domaniend.2021.106654](https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2021.106654).

41. Whyte A, Monteagudo LV, Diaz-Otero A, Lebrero ME, Tejedor MT, Falceto MV, Whyte J, Gallego M. Malformation of the epididymes, incomplete regression of the mesonephric tubules and hyperplasia of leydig cells in canine persistence of müllerian duct syndrome. *Anim Reprod Sci* 2009, 115:328–333.

42. Wernham BG, Jerram RM. Male pseudohermaphroditism in a Labrador Retriever, and a review of mammalian sexual differentiation. *NZ Vet J.* 2006;54:248–252.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00480169.2006.36706?journalCode=tzsv20>

43. XX testicular DSD (Disorder of Sexual Development) in *Canis lupus familiaris*:

<https://www.ornia.org/OMIA000901/9615/>

44. Zhang W, Stoehlmacher J, Park DJ, Yang D, Borchard E, Gil J, Tsao-Wei DD, Yun J, Gordon M, Press OA, Rhodes K, Groshen S, Lenz HJ: Gene polymorphisms of epidermal growth factor receptor and its downstream effector, interleukin-8, predict oxaliplatin efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005, 5(2):124-131.

45. Zhao X, Du ZQ, Rothschild MF. An association study of 20 candidate genes with cryptorchidism in Siberian Husky dogs. *J Anim Breed Genet.* 2010;127:327-331.

https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Anim+Breed+Genet&title=An+association+study+of+20+candidate+genes+with+cryptorchidism+in+Siberian+Husky+dogs&author=X+Zhao&author=ZQ+Du&author=MF+Rothschild&volume=127&publication_year=2010&pages=327-331&pmid=20646120&

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України