

Естральний цикл кобили

➤ **Д. Нотенбелт**, Центр медицини коней, Центр медицини коней Нестон (Великобританія)

Як відомо, коні є сезонно-поліциклічними тваринами. Період сексуального "затишшя", т.зв. анеструс, змінюється у кобил перехідною фазою (весняний еструс, весняна охота), під час якої у кобил відзначається дещо стерта або тривала, не прогресуюча поведінка, характерна для еструсу аж до до настання істинного циклічного еструсу. Зазвичай естральний цикл триває 21-23 дні, власне еструс – 2-4 дні під час піку злучного сезону (дієструс триває 15-17 днів), проте може і до декількох тижнів під час перехідної фази.

Основні гормональні зміни, пов'язані з естральним циклом:

1. Ініціація естрального циклу відбувається під впливом зовнішнього середовища (особливо тривалості дня), яке стимулює гіпоталамічну секрецію **гонадотропін-релізінггормона (ГРГ)**, що призводить до вивільнення **фолікулостимулюючого (ФСГ)** і **лютеїнізуючого (ЛГ)** гормонів з передньої частки гіпофіза.

2. **ФСГ** стимулює первинний розвиток оваріальних фолікулів, які продукують у фолікулярну рідину **естроген** та **інгібін**. **Естроген** відповідає за характерну для еструсу поведінку (прийняття жеребця, кобила рухається у напрямку жеребця, ставить вуха, розставляє задні кінцівки, приймає позу для сечовипускання і періодично вивертає клітор, "моргаючи" петлею) та характерні зміни в статевих органах (стінка матки – дрябла і набрякла із-за високої активності залоз ендометрію; шийка – розслаблена, набрякла, волога, рожево-червоного кольору). **Інгібін** контролює виділення **ФСГ** шляхом пригнічення його продукції гіпофізом і, таким чином, забезпечуючи регрес залишкових фолікулів.

3. Збільшення циркулюючого **естрогену** стимулює гіпофіз і продукцію ЛГ, який ініціює дозрівання фолікулів і їх яйцеклітин до стадії овуляції. Після овуляції формується (у спорожнілій фолікулярній порожнині) corpus luteum, який продукує **прогестерон (ПГ)**, що в свою чергу пригнічує виділення ЛГ, подавляючи його продукцію в гіпофізі.

4. Зниження рівня **естрогену** і збільшення циркулюючого **прогестерону** приводить до характерної для дієструсу поведінки (агресія, прикладання вух, вищання, неприйняття і агресія до жеребця) і характерних змін статевих органів (підвищення тонуусу стінки матки, – в цей час відбувається підготовка матки до імплантації; шийка щільна, закрита, суха, блідо-рожева).

5. Зниження концентрації інгібіну дозволяє гіпофізу відновити продукування **ФСГ**, ініціюючи початковий розвиток багатьох фолікулів під час дієструсу.

6. Приблизно на 14-й день після овуляції, якщо матка не містить зародка, залози ендометрія продукують **ПГ**, який викликає лютеолізис і закінчення функціонування corpus luteum. Отже, вміст **прогестерону** в крові зменшується, означаючи завершення дієструсу.

7. Зниження рівня **прогестерону** дозволяє гіпофізу відновити продукцію **ЛГ**, який запускає дозрівання фолікулів і наступний естральний цикл розпочинається знову.

Порушення статевого циклу

Невиражений еструс

У кобил, що мають цю патологію, фолікули ростуть і овулюють нормально, але цей процес не супроводжується змінами в шийці і характерною поведінкою. Частіше зустрічається у молодих кобил на початку статевого дозрівання. Можлива причина: нестача естрогенних рецепторів в матці і шийці.

Переривчастий еструс

Зустрічається нечасто Один з фолікулів розвивається протягом 1-2 днів, в цей час кобила проявляє ознаки еструсу. Потім фолікул регресує, ознаки еструсу на 2-3 дні зникають, потім ровивається другий і ситуація повторюється. Точна причина цієї патології невідома.

Подвійна овуляція

Частіше зустрічається (біля 20 %) у чистокровних і інших крупних порід (бельгійський вагозов і ін.). Не зустрічається у поні і інших дрібних порід. Практично завжди спадкова патологія. Кореляції між частотою подвійної овуляції і подвійного запліднення не спостерігається.

Пролонгований еструс

Характерний для дорослих кобил у фінальній стадії племінного використання. Може тривати 2-3 місяці, поки жовте тіло не регресує остаточно. Найбільш вірогідна причина – неадекватний рівень продукції ЛГ в кінці дієструсу. У кобил пальпація жовтого тіла на яєчнику неможлива, тому не обійтись без УЗД та визначення рівня ЛГ для діагностики персистентного жовтого тіла. Піддається лікуванню простагландином F2α або його аналогами.

Скорочений дієструс

Кобила повертається в стан еструсу кожні 10-12 днів із-за малої тривалості функціонування жовтого

тіла, викликаного передчасним виділенням простагландину F2 α . Типова причина – ендометрит із-за інфікування матки.

Штучний контроль розведення і естрального циклу

Анеструс

Як вказувалося вище, фотоперіод впливає на секрецію мелатоніну, який виділяється в темний час доби, і, тому, ініціація перехідної фази (або її скорочення) досягається використанням додаткових режимів освітлення (16 год. на добу, використовуючи 200 Вт лампи розжарювання, починаючи приблизно з 15 грудня). Підвищення температури навколишнього середовища, корекція раціону і контакт з жеребцем (прегормонізація) також стимулюють статеву активність.

Лікування:

- низькі дози ГРГ, у вигляді підшкірних імплантантів, що всмоктуються, і діють не менше 10 днів (наприклад, Zoladex, дуже дорогий препарат);
- прогестогени (Regumate) перорально або в/венно (150 мг/24 год. тваринам живою масою 500 кг) з естрадіолом (10 мг/24 год. в день тваринам живою масою 500 кг). Комбіноване лікування забезпечує більше пригнічення гіпофіза, якщо порівняти з одним лише прогестероном, а значить, більш, ефективно. Проте, це дорожча і триваліша схема лікування.

Еструс

Стимуляція овуляції досягається одноразовим введення хоріонічного людського гонадотропіну (3000 МО; ХГТ – діє подібно ЛГ), коли в яєчнику знаходяться м'які фолікули діаметром менше 3,5 см. Приблизно у 85 % кобил овуляція наступить через 24-48 год. після застосування ХГТ. Така схема більше застосовується на племінних фермах, проте слід пам'ятати про нижчу ефективність її в ранньому періоді племінного використання кобил і здатності стимулювати продукцію ХГТ-специфічних антитіл частими введеннями препарату.

Вважається, що ГРГ може бути повноцінним замінником ХГТ із-за його здатності стимулювати ЛГ, проте повторні введення аналогів ГРГ (Receptal) не завжди забезпечують стабільний результат. Це відбувається тому, що повторні введення ГРГ не здатні забезпечити настільки тривале підвищення рівня ЛГ, як при природному еструсі. В доповнення до цього, повторні введення ГРГ-аналогів не так бажані, як одноразове введення ХГТ. Останнім часом ефективним стимулятором овуляції під час еструса вважається ГРГ-аналог Desorelin у формі імплантанта. Desorelin стимулює виділення значних кількостей ЛГ протягом 6 днів після введення, і, хоча виділений ЛГ і відрізняється від природного, овуляція ефективно стимулюється протягом 48 год. імплантантом в дозі 2,2 мг. Призначають лікування тільки за умови, коли діаметр фолікулів перевищу-

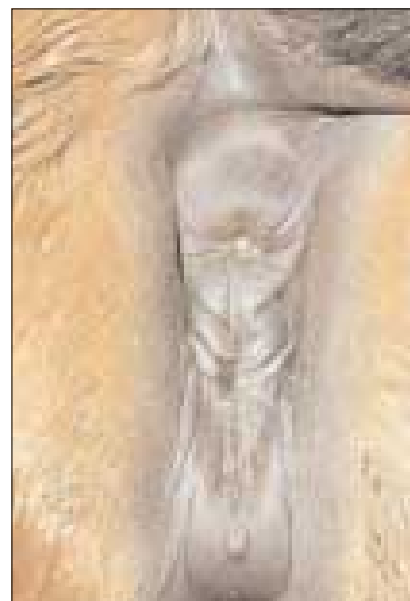
ють 3-3,5 см. Як і у випадку з ГРГ, при повторних введеннях синтезуються антитіла. На жаль, вартість Desorelin в 5 разів вища, ніж ХГТ.

Індукувати охоту можна і естрадіолу бензоатом, проте високі його дози або тривале лікування можуть пригнічувати розвиток фолікулів, тому препарат повинен застосовуватися з обережністю.

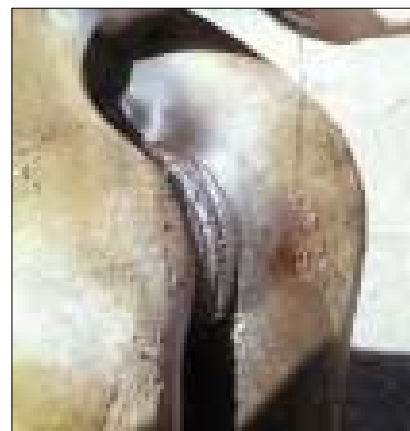
Діеструс

Лютеолізіс можна викликати одноразовою ін'єкцією простагландину (ПГ) F2 α або аналога (Cloprostenol), якщо жовте тіло старше 5 днів. Овуляцію можна спостерігати приблизно 8-10 днів опісля, проте цей термін дуже непостійний. При неправильному застосуванні простагландину може виникнути ряд проблем:

- лютеорегресії не відбулося, оскільки лікування проведене дуже рано;
- лютеолізіс, викликаний в період, коли в яєчнику присутні фолікули розміром 30 мм і більше, може ускладнити прогноз часу овуляції. В деяких випадках він наростатиме дуже швидко і овуляція наступить протягом 2-3 днів. В інших випадках він залишатиметься на тому ж рівні до моменту остаточної регресії. Проте овуляція часто може затримуватися навіть на 10-денний термін, залежно від того, наскільки довго відбуватиметься дозрівання дрібнішого фолікула;
- якщо під час застосування ПГ в яєчнику знаходиться дуже крупний фолікул (35 мм і більш), овуляція може відбутися до появи ознак охоти у кобили;
- якщо в яєчнику присутні великі фолікули, введення ПГ небажане;
- якщо ПГ ввели, не слід проводити осіменіння.

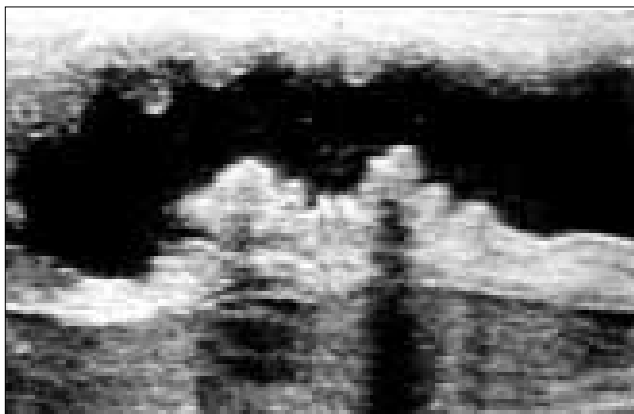


Нормальна будова зовнішніх статевих органів у кобили



Так звана "інфантильна" вульва

ЗДОРОВ'Я КОНЕЙ



Наявність рідини в розі матки

Дуже бажано обстежувати яєчник перед введенням ПГ для того, щоб:

1. Переконатися, що кобила у фазі дієструсу;
2. Встановити функціональний вік жовтого тіла;
3. Виміряти найбільш крупний фолікул.

Цикл в цілому

Можна застосувати прогестерон per os протягом 10 днів до ін'єкції PGF2 α , яким синхронізують овуляцію протягом 2-3 днів у 85% кобил. Внутрішньом'язові ін'єкції прогестерону і естрадіону можуть також призначати на 10 днів, як описано вище. Після останнього введення препаратів йде передбачене зростання фолікулів, і коли відбувається введення ХГТ в дозі 3000 МО на 8-й день після закінчення курсу, більшість випадків овуляції відбуваються увечері 9-го дня або рано вранці 10-го дня. Таким чином, час від початку лікування до овуляції – 19,5 днів.

Інший метод – застосування PGF2 α двократно у вигляді ін'єкцій через 14 діб і ХГТ із заплідненням приблизно на 20 і 21 дні відповідно.

Підготовка кобил до злучного сезону

Для отримання максимальної ефективності розведення всі кобили повинні пройти ретельне гінекологічне обстеження і необхідне ветеринарне обслуговування (див. нижче). Кожна з груп кобил – тих, що прохолостили, не народжували і народжували – повинна розглядатися окремо:

- Кобили, що прохолостили**, повинні пройти повне обстеження після закінчення злучного сезону, і до входу в фазу зимового анеструсу (у вересні) з метою:
- діагностувати патологію статевих органів, якщо така є;
 - зробити попередній прогноз;
 - планувати і виконувати програми лікування (за показаннями);
 - оцінити ефективність лікування після деякого періоду;
 - на підставі попереднього кроку зробити точніший племінний прогноз;
 - повторити попереднє лікування або провести альтернативне, якщо перший етап виявився неефек-

тивним, поки не буде поліпшення або вирішення про вибраковування кобили;

- дати можливість тривалішого відпочинку перед наступним злучним сезоном.

Без всіх цих приготувань, кобили входять в наступний злучний сезон з наявністю персистентних генітальних патологій, що вимагають діагностики, лікування з оцінкою ефективності і періоду одужання, що затримує злучку і призведе до втрат цінного часу.

Кобил, що не народжували слід обстежувати якомога раніше на початку злучного сезону, щоб упевнитися в нормальному розвитку внутрішніх і зовнішніх статевих органів.

У кобил, що народжували, відновлення естрального циклу відбувається на 7-10-й день після пологів, і в цей час ветеринарні лікарі повинні ретельно перевірити їх на готовність до злучки. Якщо провести злучку до повного одужання, існує великий ризик зриву запліднення або жеребості, асоційованого з інфекцією матки. Менше 10% кобил вважаються придатними для злучки в першу ж охоту після пологів. При цьому слід враховувати наступні аспекти:

- у кобил старшого віку, і тих, що народжували неодноразово, – вірогідність успішної злучки (осіменіння) менша, ніж у тварин під час першої охоти;
- кобил, що мають в анамнезі інфекції матки, важкі пологи та затримку посліду краще не злучати в поточний період охоти;
- якщо при обстеженні кобили в охоті виявляють ушкодження шийки, збільшену або наповнену рідиною матку (УЗД), або ознаки явного запалення матки (в мазках і змивах ендометрію), то така тварина повинна пройти лікування і не покриватися до наступного еструсу, який настає близько 30 днів після пологів.

Планові ветеринарні гінекологічні заходи

Для максимізації плідності і зменшення ризику супутніх порушень традиційною практикою для ветеринарних лікарів стало проведення обов'язкового гінекологічного моніторингу і обслуговування на племінних фермах і конезаводах. Ґрунтовний логічний підхід – основа майбутнього успіху. Ветеринарний фахівець повинен знати кожну тварин окремо, включаючи їх статеву поведінку, терміни циклів, стан функціонування яєчників і матки. Всі результати тестування кобил пробниками і ін. повинні чітко фіксуватися, – лише тоді обслуговуючий персонал і ветеринарні фахівці зможуть відстежувати події з точністю до одного дня.

Виявлення інфекцій репродуктивної системи

Перед племінним використанням з ямки і синусів клітора беруть змиви, поміщають в посуд для транспортування, маркують з указанням клички кобили і надсилають до лабораторії, яка проводить дослідження на наявність збудників венеричних захворювань: *Tayorella equigenitalis*, *Pseudomonas aeruginosa* (венеричні штами), і *Klebsiella pneumoniae capsula muna*.

Подразники (пробник)

Регулярне застосування пробників – один з основних прийомів рутинного гінекологічного обстеження на племінних фермах. Для цього потрібний активний жеребець. Самка в охоті проявляє типові ознаки: прийняття самця, наставлені вуха, розставляння задніх кінцівок, присідання для сечовипускання, вивертання клітора ("мигання"). Кобили в стані дієструсу, навпаки, агресивні, притискають вуха, вищать, відмахують кінцівками. Проте існують індивідуальні особливості, як в першому, так і в другому випадку. Розпізнавання охоти кожної кобили регулярними тестами з пробником і акуратна фіксація результатів повинні входити в компетенцію кожного конюха/менеджера.

При перших же ознаках охоти кобила повинна пройти гінекологічне обстеження у ветеринарного фахівця.

Стан промежини

Хвіст кобили відводять убік, а промежину обмивають чистою теплою водою (не дезінфектантами, оскільки вони видаляють бактерії-симбіонти). Звертають увагу на стан промежини, включаючи її вертикальне розташування по відношенню до анусу, кісток тазу і вульви.

Вагіноскопія

Розводять статеві губи, вводять стерильне вагінальне дзеркало. За допомогою тонкого ліхтарика обстежують краніальну частину піхви і шийку на предмет виявлення ознак еструсу (рожева, набрякла і розслаблена). Також беруть до уваги наявність видимих ознак запалення і/або ушкодження піхви або шийки.

Цитологічне і культуральне дослідження ендометрію

Мазки (для цитологічного дослідження) і змиви ендометрію (для висіву на живильне середовище) одночасно відбираються під час раннього еструсу. Описані різні методи відбору проб, але, найпростішим і найбільш практичним вважають відбір через стерильне вагінальне дзеркало ввести тампон в шийку, обернати по ендометрію, збираючи епітеліальні клітини, виділення і клітини запалення.

Мазок для мікроскопії можна виготовляти наступним чином: вологий тампон повертають по предметному склу, фіксують і фарбують клітини для мікроскопічного дослідження (добре зарекомендував себе барвник Поліану, прості фарбники Лейшмана або Гімзи (вони гірше фарбують внутрішньоклітинні структури). Тампони для мазків поміщають у непрозорі контейнери (*T. equigenitalis* чутливі до світла) і зазвичай висівають на кров'яний агар або агар Маккоя для аеробної бактеріології (*Pseudomonas* і *Klebsiella* потребують 24-48 год. культивування).

Культури *T. equigenitalis* ростуть на шоколадному агарі і мікроаерофільних умовах до 6 днів.

Вчасна доставка проб до лабораторії дає змогу ліквідувати ендометрит завчасно до злучки, і, таким чином збільшити шанси запліднення.

Мікроорганізми, потенційно здатні викликати венеричні захворювання (*Tayorella equigenitalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) зазвичай передаються між жеребцями і кобилами. Ці мікроорганізми можуть викликати інфекцію у коней з нормальним станом статевих органів при нормальному рівні резистентності матки. Це відрізняє їх від більшості інших видів бактерій, які є явно патогенними і потребують зниження нормальної резистентності матки (*Streptococcus zooepidemicus* (бета-гемолітичний *Strep.*), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (невенеричні штами), *Klebsiella pneumoniae* (всі капсулоутворюючи типи, окрім 1,2, і 5), *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes* і *Proteus spp.*).

Контамінанти і/або симбіонти (*Staphylococcus albus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* (негемолітична) рідко виділяють в чисто аеробних умовах у випадках спорадичної невенеричної інфекції матки. У кобил превалюючим матковим анаеробом є *Bacteroides fragilis*. Ці види в основному пеніцилін- і аміногліко-резистентні. У зв'язку з тривалим культивуванням анаеробів, яке рідко застосовується, і змішаним характером інфекцій, у внутрішньоматочні антибіотикові суміші включають нітрофурантоїн і метронідазол. Проте, така терапія може виявитися не ефективною у випадках інфекцій ендометрія аеробними грам-негативними мікроорганізмами.

Позитивний результат культивування за відсутності клітин запалення в мазку (нейтрофілів), часто викликається контамінацією тампона під час відбору. Діагностика гострого ендометриту ґрунтується на наявності або відсутності достатньої кількості нейтрофілів в мазку.

Кількість нейтрофілів більше 5 в полі зору (збільшення $\times 40$) в мазку може наводити на думку про гострий ендометрит. Кобила з такими проблемами лікують за допомогою відповідної внутрішньоматочної терапії, а потім знов обстежують на предмет готовності до злучки під час наступної охоти.

NB: Гриби (*Candida spp.*, *Mucor spp.* і *Allescheria boydii*) іноді можуть проникати в матку, і за наявності сприятливих умов викликають інфекцію. Оптимальне середовище культивування – середовище Сабуро.

Ректальне і УЗ-дослідження

Пальпація. Здійснюється через пряму кишку рукою в рукавичці після звільнення прямої кишки від фекалій. Фолікули виявляють мануально завдяки їх випинанню через оваріальну капсулу і наповненню рідиною.

(NB: жовте тіло у кобили пропальпувати неможливо).

УЗД. Підтвердження результатів обстеження проводять за допомогою УЗД (лінійний датчик частотою 5-7,5 MHz) per rectum; фолікули мають вигляд анехогенних округлих ділянок з навколишньою гіперехогеною оваріальною стромою. Точні, постійні записи до-

ЗДОРОВ'Я КОНЕЙ

помагають зберегти послідовність і порівняти результати серійних досліджень.

Зображення матки на сонограмі має характерні особливості під час еструсу ("колесо воза"), які стають різко вираженими по мірі розвитку змін ендометрію. УЗД в даному випадку просто незамінне, оскільки дає додаткову інформацію (визначення жовтого тіла, стан внутрішньої поверхні матки, наявність рідини в матці, кісти ендометрію), яку неможливо отримати пальпаторно.

Кобил зазвичай обстежують з інтервалом 48 год. до прийняття рішення про злучку. Якщо в аналізі присутні дані про порушення овуляції або низької життєздатності сперми жеребця, призначають частіші обстеження (через кожні 12-24 год.). По міру прогресу еструсу і дозрівання фолікулів, вони зазвичай збільшуються до 3 і більше см в діаметрі і стають значно м'якшими при пальпації, а на сонограмі – менш округлими, змінюють свою форму при натисканні датчиком. Протягом 24-48 год. до овуляції вони часто набувають горохоподібної форми, з верхівкою, направленою до овуляторної ямки яєчника, а стінка їх товщає. З наближенням овуляції стан матки ("колеса воза") змінюється (складки зменшуються) де за 24 год., що також можна використовувати в діагностичних цілях. Кобил зазвичай злучають приблизно в такий час і, залежно від ендогенних (дані про охоту і/або сприйнятливості до інфекцій матки) або екзогенних чинників (робочий розпорядок виробника), вони можуть бути піддані лікуванню ХГТ для стимуляції овуляції.

Через 48 год. після злучки кобила досліджується повторно !

При ректальній пальпації і УЗД яєчників виявляють наступне:

- зберігається флюктуація фолікулів, вони не болісні і анехогенні, кобила все ще демонструє характерну для охоти реакцію на пробника; овуляція не спостерігається, тварина схильна до повторної злучки;
- зберігається флюктуація фолікулів, вони не болісні, гіперехогенні або містять гіперехогенні ділянки усередині анехогенної рідини, підтверджуючи овуляцію і наявність corpus haemorrhagicum. Кобила може демонструвати естральну, діестральну або проміжну поведінку, проте не потребує повторної злучки;
- фолікули щільні і болісні, або кратероподібні і болісні, гіперехогенні, що підтверджує овуляцію і наявність corpus luteum. Кобила може поводитися характерно для еструсу, діеструсу або проміжної фази і не потребує повторної злучки.

NB: Якщо під час овуляції видно 2 або більше жовтих тіл, то вважається, що кобила має підвищений ризик множинного запліднення і рекомендується провести раннє сканування на 14-16-й день після овуляції (хоча зараз ці терміни використовують рутинно для кожної тварини).

Отже, ректальне дослідження і УЗД матки можуть виявити наступне:

- матка нормального розміру, в тонусі, не містить рідини і не потребує лікування;
- матка нормального розміру, в тонусі, містить малі кількості (менше 1 см³) анехогенної рідини і не потребує лікування;
- матка збільшена, менш тонічна або дрябля при пальпації, містить більше 2 см³ анехогенної рідини або будь-яка кількість гіперехогенної рідини, що свідчить про потребу лікування ендометриту. Загальна схема лікування виглядає так: зрошення матки 3 л стерильного ФР, потім внутрішньовенне введення окситоцину для полегшення очищення матки, а потім – лікування водорозчинними, не подразнюючими антибіотиками в розчинах, до яких чутливі рутинні аеробні і анаеробні патогени.

NB: повторна злучка під час еструсу не рекомендується.

Інші тести, які не вважаються рутинними, проте часто застосовуються для вирішення проблем відтворення у кобил

Гістологічне дослідження ендометрію

Ендометріальна біопсія в деяких випадках є цінним діагностичним тестом. Виконується пінцетом з чашкоподібними кінцями, фіксація тканин проводиться за Bouin. Цей простий, безпечний, безболісний метод часто виконується в середній фазі діеструсу в середній частині рогу.

Проба дозволяє визначити:

- циклічні зміни;
- патології;
- гострий ендометрит – виявляють нейтрофіли (і еозинофіли);
- хронічний проліферативний інфекційний ендометрит (мононуклеари)
- ендометріоз (хронічний дегенеративний ендометрит)
- (атрофія, гіпоплазія і гіперплазія ендометрію).

Відбір аналізу крові

Відбирається серійно для визначення рівня прогестерону.

Гістероскопія

Виконується із застосуванням фіброоптичного ендоскопу або відеоскопу. Це дозволяє провести прямий огляд ендометріальних кіст, рідини в матці, пухлин ендометрію. В доповнення до цього, одночасно можуть проводитися видалення і пункції кіст ендометрію і пухлин шляхом апаратної або лазерної термокаутеризації.

NB: Інші тести включають: лапароскопію, тести на прохідність фаллопієвих труб і хромосомний аналіз (визначення каріотипу).

ЧИТАЙТЕ ДАЛІ
Продовження у №2 (2009)