

# Zastosowanie analogów GnRH w rozrodzie u suk i kotek.

## Część I. Usprawnienie czynności jajników

Andrzej Max

**H**ormony są podstawowymi bioregulatorami najważniejszych czynności życiowych, w tym rozrodu.

Z tego względu są one szeroko stosowane w medycynie człowieka i zwierząt. Współcześnie rzadko wykorzystuje się naturalne hormony, używając zamiast nich preparatów otrzymywanych metodami chemicznymi i biotechnologicznymi, czyli analogów. Łączą się one ze swoistymi receptorami w tkankach i narządach, i jeżeli wykazują efekt stymulujący wspomniane receptory, to działają w takim samym kierunku jak hormon naturalny, zwane są więc jego agonistami. Jeżeli natomiast wiążąc się z receptorem, blokują go, nie dopuszczając do działania endogenego hormonu, wówczas są nazywane jego antagonistami. Dwukierunkowo natomiast działają preparaty określane jako modulatory, które w pewnych warunkach zachowują się jak agonista, w innych natomiast jak antagonist. Ich przykładem jest wybiórczy modulator receptora progesteronowego – uliprystał, substancja czynna tzw. „pigułki dzień po” (1).

GnRH (gonadotropin-releasing hormone) – hormon uwalniający gonadotropiny, zwany też gonadoliberyną, jest decapeptydem wydzielanym w podwzgórzu przez wyspecjalizowane neurony, jest zatem neurohormonem. Za badania nad strukturą GnRH zostali w roku 1977 uhonorowani Nagrodą Nobla uczeni amerykańscy Roger Guillemin (pochodzenia francuskiego) oraz Andrew V. Schally, pochodzenia polskiego, urodzony w 1926 r. w Wilnie.

GnRH jest transportowany z podwzgórza bezpośrednio do przysadki przez jej układ wrotny (z pominięciem krążenia ogólnego). Gonadoliberyna stymuluje biosyntezę i uwalnianie przez przysadkę gonadotropin FSH i LH, które z kolei regulują czynności gonad u obu płci. Odwrotne działanie, czyli hamujące wydzielanie gonadotropin przysadkowych, przejawia inny neuropeptyd podwzgórza, nazwany wstępnie gonadostatyną lub GnIH (gonadotropin inhibitory hormone), a współcześnie u ssaków występujący pod nazwą RFRP-3 (RF amide related peptide-3). Bierze on udział w złożonym procesie sterowania dojrzewaniem i reprodukcją wraz z innymi neurohormonami (kisspeptyna, neurokinina B, dynorfina), m.in. pośrednicząc w oddziaływaniu czynników środowiskowych (1, 2, 3).

Mniej poznane jest bezpośrednio działanie GnRH na tkanki poza przysadką, jednak wykazano obecność samego hormonu, jak też jego receptorów, m.in. w łożysku, jajnikach, macicy, sutkach, gruczole krokowym, a także w nowotworach (4, 5, 6).

Chociaż zsyntezowano tysiące analogów GnRH (7), to tylko niektóre z nich znalazły praktyczne zastosowanie. W weterynarii są to głównie gonadorelina, busarelina, deslorelina, nafarelina, fertirelina.

### The use of GnRH analogues in reproduction of bitches and queens. Part I. Refinement of ovarian function

Max A.

GnRH analogues are most often used in veterinary medicine for contraceptive purposes. The aim of this article was to present the use of GnRH agonists in bitches and queens for the activation or regulation of ovarian function. In particular, they are used for the induction of estrus and ovulation, for the treatment of prolonged estrus and the treatment of ovarian cysts. This last indication is presented as the possible method of ovarian cysts cure.

**Keywords:** dog, cat, reproduction, GnRH analogues, ovaries.

Próbowano też stosować u zwierząt preparaty przeznaczone dla ludzi zawierające lutrelinę lub leuprorelinę. Analogi GnRH występują w formie iniekcyjnej lub jako implanty podskórne. Z uwagi na zróżnicowaną siłę działania biologicznego nie ma dla nich uniwersalnego dawkowania, każdorazowo należy więc dostosować je do konkretnego preparatu.

### Indukcja rui i owulacji

Stosowanie agonistów GnRH jest jedną z metod indukcji rui i owulacji. Dotyczyć to może samic niewykazujących zaburzeń cyklu i stanowić element sterowania rozrodem, m.in. w celu przyspieszenia rui, aby uniknąć jej w późniejszym czasie, gdy zaplanowano wyjazdy wraz z suką, wystawy, zawody lub inne formy aktywności. Kolejnym wskazaniem jest wywołanie rui w czasie dostępności do pożądanego reproduktora, którym krycie w innym terminie byłoby organizacyjnie trudne lub niemożliwe. Podobnie postępuje się u samic hodowlanych przeznaczonych do krycia w sytuacji znacznego opóźnienia się aktywności jajników lub ich nieczynności.

Szczególna sytuacja występuje u samic młodych, gdy ruja nie pojawia się w oczekiwanym terminie. Należy przy tym pamiętać, że dojrzewanie płciowe jest uwarunkowane różnymi czynnikami i jego przebieg jest zróżnicowany rasowo i indywidualnie. Zwykle małe samice dojrzewają wcześniej niż duże, chociaż nie stanowi to ścisłej reguły. Pierwotny brak rui u suk diagnozuje się, jeżeli nie wystąpi ona do ukończenia 24. miesiąca życia. Zatem dopiero po tym czasie można przystąpić do hormonalnej indukcji rui.

Kotki dojrzewają płciowo w wieku 4–18 miesięcy, a nieraz nawet później. Późniejsze wystąpienie pierwszej rui obserwuje się u kotek długowłosych w porównaniu do krótkowłosych. Dojrzałość płciowa u tych pierwszych wiąże się też z osiągnięciem masy ciała ok. 80% samicy fizycznie dojrzałej (8).

Kotki ras dużych dojrzewają później niż małych. Poza tym koty, należąc do zwierząt o sezonowości rozrodu, są szczególnie uzależnione od fotoperiodu, także w odniesieniu do dojrzewania płciowego. Te wszystkie czynniki należy brać pod uwagę, rozważając ewentualne dysfunkcje jajnikowe i nie spieszyc się z rozpoznaniem pierwotnego braku rui przed ukończeniem przez kotkę dwóch lat (9).

U młodych samic w pierwszej kolejności należy wykluczyć cichą ruję oraz wady rozwojowe narządów płciowych (DSD – disorders of sex development) na podstawie badania klinicznego, ewentualnie uzupełnionego diagnostyką obrazową i badaniem cytogenetycznym.

Wtórny brak rui występuje u suk nieprzejawiających jej w czasie do 12 miesięcy (10) lub – wg innych – nawet do 18 miesięcy po poprzedniej (11). Patologiczny brak rui wiąże się z trwałą nieobecnością na jajnikach struktur czynnych (pęcherzyki jajnikowe, ciała żółte), brakiem objawów rujowych, podprogowym stężeniem progesteronu we krwi oraz brakiem charakterystycznego dla poszczególnych faz cyklu obrazu cytologicznego wymazu z pochwy (10).

Do indukcji rui przystępuje się przy patologicznej nieczynności jajników lub w późnym *anoestrus*. Jednorazowa iniekcja agonisty GnRH nie jest wystarczająco skuteczna. Może ona wywołać ruję, jednak nie zawsze prowadzi do owulacji i skutecznego krycia. Po podaniu 10 sukom w *anoestrus* domięśniowo busereliny w dawce 2,1 µg na zwierzę (o masie ciała do 10 kg) lub 4,2 µg na zwierzę (o masie ciała powyżej 10 kg) tylko u trzech wystąpiła ruja. Pozostałym siedmiu zaaplikowano po dziesięciu dniach drugą taką samą dawkę i u czterech wystąpiła ruja po 7–9 dniach po drugiej iniekcji. Łącznie ruja wystąpiła u siedmiu suk, zostały one skutecznie pokryte (12). Teoretycznie bardziej odpowiednie byłyby wielokrotne iniekcje agonisty GnRH lub użycie pompy infuzyjnej podającej wyznaczoną dawkę hormonu w ustalonych odstępach czasu, co jednak jest pracochłonne i raczej niewykonalne w praktyce klinicznej (10, 13).

W badaniach przy użyciu różnych form agonistów GnRH o przedłużonym działaniu wykazano, że w początkowym okresie po ich aplikacji powodują one stymulację osi przysadkowo-jajnikowej z wystąpieniem po kilku lub kilkunastu dniach objawowej rui z owulacją, co w konsekwencji umożliwia ciążę (14). Wygodnym rozwiązaniem jest wykorzystanie implantów uwalniających stopniowo hormon, który w początkowej fazie działania stymuluje przysadkę do wydzielania gonadotropin, co skutkuje pojawieniem się rui. U 11 suk rasy beagle w fazie *anoestrus* wprowadzono podskórnie implant zawierający 4,7 mg desloreliny (grupa A). Grupę kontrolną stanowiło sześć suk tej rasy z rują spontaniczną (grupa B). W grupie A krwisty wpływ charakteryzujący fazę *proestrus* pojawił się w dniach 3.–10. (śr. 4,8) i wówczas usunięto implant. U wszystkich zwierząt doszło do rui i owulacji, co potwierdziło stężenie progesteronu we krwi przekraczające 10 ng/ml. Suki zostały pokryte lub unasienione. W dniach 9.–19. po owulacji wykonano owariohisterektomię i wypłukano zawartość rogów macicy. Odsetek ciąży wyniósł 63,6 w grupie z rują indukowaną

oraz 66,7 w grupie kontrolnej z rują spontaniczną (15). Podobne wyniki uzyskali Fontaine i Fontbonne, a mianowicie wskaźnik ciąży 65% (19/29) u suk po zastosowaniu takiego implantu (cyt. za 16). W ten sposób wykazano skuteczność indukcji płodnej rui u suk za pomocą implantów przeznaczonych do antykoncepcji u samców. Autorzy wskazują na konieczność usunięcia implantu w okresie okołowoulacyjnym, gdyż jego pozostawienie skutkuje hipoluteoidyzmem podczas ciąży, co grozi ronieńiami. Z tego właśnie względu poleca się wprowadzanie implantu pod błonę śluzową przedsionka pochwy lub pod skórę w okolicy pępka, co ułatwia jego odnalezienie i usunięcie (16, 17). Na skuteczność procedury wpływa termin wprowadzenia implantu. Gorsze wyniki zanotowano po implantacji wykonanej w dniach 80.–160. po poprzedniej rui, kiedy to wprawdzie wystąpiła ruja, ale wskaźnik ciąż wyniósł tylko 25% w porównaniu do 78,3% ciąż u suk implantowanych w dniach 200.–590. po poprzedniej rui, czyli w późnym lub patologicznym *anoestrus* (18). Jednak u trzech suk podejrzewano hipoluteoidyzm (u dwóch nie stwierdzono ciąży, a jedna poroniła w 58. dniu po owulacji). W innym badaniu, w którym implanty usunięto po ok. 14 dniach, wszystkie suki donosiły ciążę (19). Zatem usunięcie implantu zapobiega niedoczynności ciałek żółtych.

Inne jest podejście do indukcji rui u kotek. Preferuje się metody wykorzystujące fizjologiczne uwarunkowania tego gatunku. Jedną z nich jest ekspozycja na długi fotoperiod za pomocą programów świetlnych 14- lub 24-godzinnych (20). Wykorzystuje się też biostymulację feromonami samca, umieszczając kotkę w jego pobliżu. Gdy te metody nie skutkują, można podjąć próbę stymulacji hormonalnej, jednak dla tego gatunku nie ma wypracowanych schematów postępowania ani opublikowanych wyników płodności po takiej terapii.

U kotek unasienianych niezbędna jest indukcja owulacji, co zaleca się także w przypadku krycia w rui wywołanej farmakologicznie. W tym celu można stosować GnRH, np. gonadorelinę w dawce 25 µg na zwierzę jednorazowo lub dwukrotnie w odstępie 12 godz. (21). Zastosowano także wyższą dawkę, a mianowicie jednorazowo 50 µg gonadoreliny w iniekcji domięśniowej w 2.–4. dniu rui. Po czterech dniach wykonano owariohisterektomię i histologicznie badano jajniki. Owulację stwierdzono u 16 spośród 19 kotek, co stanowi 84%. U pojedynczego zwierzęcia było średnio 5 (2–9) ciałek żółtych (22).

### Leczenie przedłużonego *proestrus/oestrus*

Fazy przedrujową lub rujową uważa się u suk za przedłużone, gdy któraś z tych faz trwa powyżej 21 dni przy braku owulacji, podprogowym stężeniu progesteronu (< 2 ng/ml) i wysokim stężeniem estrogenów, czemu towarzyszą charakterystyczne objawy zewnętrzne, jak obrzęk sromu, przekrwienie błony śluzowej pochwy i dążenie do kopulacji (23). Przyczyną jest przedłużająca się obecność/przetrwałość pęcherzyków jajnikowych wydzielających estrogeny. Obraz cytologiczny wymazu z pochwy jest typowy dla *proestrus/oestrus*. Przedłużona ruja może występować

u młodych, niedojrzałych w pełni suk jako przedłużona faza *proestrus*, bez akceptacji samca. Jeżeli stan taki nie jest związany z obecnością aktywnych hormonalnie tworów patologicznych jajnika, skuteczne może być działanie indukujące owulację i prowadzące do zakończenia rui, a także zachowania płodności. W niektórych przypadkach w leczeniu stosuje się iniekcje GnRH. Pewnym przykładem może być przypadek suki pointera angielskiego ze względnie długą fazą *proestrus*, u której połączono inseminację z dwukrotnym podaniem domięśniowym po 50 µg gonadoreliny (Ovarelin, Ceva). W 64. dniu po inseminacji urodziło się 10 zdrowych szczeniąt (24).

U kotek w rui indukcja owulacji przy użyciu 25–50 µg gonadoreliny skutkuje owulacją i zanikiem rui po dwóch dniach (21, 22). Krótko działające analogi GnRH mogą więc być stosowane także u kotek w leczeniu przetrwałej rui.

### Leczenie torbieli pęcherzykowych

Torbiele pęcherzykowe powstają z nieowulowanych pęcherzyków jajnikowych wskutek zaburzeń na osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej. Są ich wyrazem, a jednocześnie jedną z przyczyn niepłodności, w tym u suk i kotek. Niekiedy mogą być też skutkiem ubocznym stosowania egzogennych hormonów. Torbiele pęcherzykowe bywają czynne hormonalnie, wydzielając estrogeny, co z kolei powoduje utrzymywanie się objawów *proestrus/oestrus*, podobnie jak w przypadku przetrwałości pęcherzyków jajnikowych. U samic nieprzeznaczonych do rozrodu wykonuje się zazwyczaj ovariostomię jako leczenie z wyboru. Postępowanie farmakologiczne nie jest preferowane jako nie zawsze skuteczne (25). Jednak u zwierząt hodowlanych podejmowane bywa leczenie zachowawcze, o ile nie występują współistniejące choroby macicy. Jedną z metod jest użycie krótko działających agonistów GnRH. U suk mogą to być iniekcje gonadoreliny w domięśniowej dawce 1,5–3,3 µg/kg przez trzy dni (26), u kotek zaś 25 µg/zwierzę (9).

U pięciu suk z torbielami pęcherzykowymi stężenie progesteronu we krwi wynosiło 2,1–2,8 ng/ml, a estrogenów 141,5–233,5 pg/ml. Zastosowano leczenie przy użyciu 50 µg gonadoreliny (Fertagyl) na zwierzę 3–5 razy co dwa dni. Po sześciu dniach stężenie estrogenów spadło u trzech z nich do wartości 6,3–32,3 pg/ml, a u dwóch pozostało wysokie (27). Knauf i wsp. przedstawili skuteczność leczenia torbieli za pomocą analogu GnRH busareliny lub ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej hCG, stosując do trzech kuracji każdym z leków. Leczenie było skuteczne w ogółem 63% przypadków, bez różnicy odnośnie użytego leku (28). Z kolei według innych danych leczenie za pomocą GnRH daje lepsze wyniki w porównaniu do hCG (Johnston S.D. 2001, cyt. za 29).

### Podsumowanie

Mimo że rynkowe preparaty analogów GnRH są rzadko przeznaczone dla małych zwierząt, to w wielu sytuacjach wykazano ich skuteczność także u suk i kotek.

Ich stosowanie jest często pozarejestrowane, pozaulotkowe (extra-label, off label). W różnych krajach istnieją, niekiedy bardzo szczegółowe, standardy użycia leków poza ich zasadniczym przeznaczeniem (30). W Polsce stosowne zasady są przedstawione na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (31). Skutki użycia omawianych hormonów zależą nie tylko od rodzaju analogu i jego dawki, ale w znacznej mierze od czasu działania. Wskazuje się na możliwe wystąpienie skutków ubocznych, zwłaszcza po stosowaniu form długo działających, jak przedłużone ruje, torbiele jajnikowe czy metropatie (32). Należy pamiętać, że analogi GnRH nie są jedynym możliwym rozwiązaniem w opisanych sytuacjach, stanowią alternatywę dla innych metod leczenia.

### Piśmiennictwo

1. Max A.: Uliprystal – wybiórczy modulator receptora progesteronowego. *Życie Wet.* 2017, **92**, 42–46.
2. Kirsz K., Zięba D.A.: Wybrane czynniki podwzgórzowe integrujące rozród i kontrolę bilansu energetycznego u zwierząt. *Med. Weter.* 2012, **68**, 35–39.
3. Singh P., Anjum S., Srivastava R.K., Tsutsui K., Krishna A.: Central and peripheral neuropeptide RFRP-3: A bridge linking reproduction, nutrition, and stress response. *Front. Neuroendocrinol.* 2022, **65**. Doi: 10.1016/j.yfrne.2022.100979.
4. Cheung L.W., Wong A.S.: Gonadotropin-releasing hormone: GnRH receptor signaling in extrapituitary tissues. *FEBS J.* 2008, **275**, 5479–5495.
5. Aguilar-Rojas A., Huerta-Reyes M.: Human gonadotropin-releasing hormone receptor-activated cellular functions and signaling pathways in extra-pituitary tissues and cancer cells (Review). *Oncol. Rep.* 2009, **22**, 981–990.
6. Sasaki K., Norwitz E.R.: Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011, **18**, 401–408.
7. Kochman K.: GnRH i jego receptor. *Nauka* 2012, nr 3, 141–154.
8. Little S.E.: *The Cat: Clinical Medicine and Management*. Elsevier Saunders, St. Louis 2012, 1195.
9. Max A.: *Koty – położnictwo i rozród*. Galaktyka, Łódź 2010, 42, 50.
10. Janowski T.: Stymulacja hormonalna cieczki u suk. *Mat. XII Kongr. Problemy w rozrodzie małych zwierząt*. Wrocław 2016, 10–13.
11. Schäfer-Somi S.: New approaches to treatment of infertility in the bitch. *Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte* 2015, **39**, 245–250.
12. Rezende R.S., Eurides D., Barbosa C.P., Lacerda M.S., Sampaio R.L., Gomes A.L.: Use of a GnRH synthetic analog (buserelin) for estrous induction in female dogs. *Vet. Med. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2018, **70**. Doi.org/10.1590/1678-4162-9587.
13. Concannon P.W.: Methods for induction of estrus in dogs using gonadotropins, GnRH or dopamine agonists. *Proc. 27th WSAVA Congress, Granada 2002*, <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=11147&meta=generic&catId=29505&id=3846291&ind=188&objTypeID=17>
14. Fontbonne A., Fontaine E.: The use of GnRH agonists implants in bitches and queens. *Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte* 2011, **35**, 208–214.
15. Walter B., Otzdorff C., Brugger N., Braun J.: Estrus induction in beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin. *Theriogenology* 2011, **75**, 1125–1129.
16. Rijsselaere T.: Najczęściej stosowane leki i schematy leczenia w rozrodzie małych zwierząt. *Mat. XII Kongr. Problemy w rozrodzie małych zwierząt*. Wrocław 2016, 20–25.
17. Kutzler M., Lamb S.V., Volkmann D.: Comparison between vestibular and subcutaneous insertion of deslorelin implants for oestrus induction in bitches. *Reprod. Domest. Anim.* 2009, **44** Suppl. 2, 83–86.
18. Fontaine E., Mir F., Vannier F., Gérardin A., Albouy M., Navarro C., Fontbonne A.: Induction of fertile oestrus in the bitch using deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 2011, **76**, 1561–1566.
19. von Heimendahl A., Miller C.: Clinical evaluation of deslorelin to induce oestrus, ovulation and pregnancy in the bitch. *Reprod. Domest. Anim.* 2012, **47** Suppl 6, 398–399.
20. Max A.: Fotoperiod i melatonina w rozrodzie ssaków: gryzonie, króliki, koty. *Życie Wet.* 2015, **90**, 35–38.
21. Kutzler M.A.: Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology* 2007, **68**, 354–374.
22. Ferré-Dolcet L., Frumento P., Abramo E., Romagnoli S.: Disappearance of signs of heat and induction of ovulation in oestrous queens with gonadorelin: a clinical study. *J. Feline Med. Surg.* 2021, **23**, 344–350.

23. Risvanli A., Ocal H., Kalkan C.: Abnormalities in the sexual cycle of bitches, <https://www.intechopen.com/chapters/5172211>
24. Kaya A., Varışlı Ö.: Prolonged proestrus bleeding and medical treatment in an English pointer dog. *Intern. J. Vet. Anim. Res.* 2022, 5, 33–35.
25. Sasidharan J.K., Patra M.K., Singh L.K., Saxena A.C., De U.K., Singh V., Mathesh K., Kumar H., Krishnaswamy N.: Ovarian cysts in the bitch: An update. *Top Companion Anim. Med.* 2021, 43. Doi: 10.1016/j.tcam.2021.100511.
26. Purswell B.J., Parker N.A.: Rozpoznawanie i leczenie niepłodności u suk. *Wet. po Dypl.* 2001, 2 (3), 18–25.
27. Popescu M.C., Crivineanu M., Codreanu M.D.: Studies on the therapy with gonadotropinreleasing hormone (GnRH) and human chorionic gonadotropin (hCG) in genital disorders in bitches, [https://veterinarymedicinejournal.usamv.ro/pdf/vol.LVIII\\_4/Art43.pdf](https://veterinarymedicinejournal.usamv.ro/pdf/vol.LVIII_4/Art43.pdf)
28. Knauf Y., Failing K., Knauf S., Wehrend A.: Therapie von Hündinnen mit Ovarialzysten durch humanes Choriongonadotropin und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon. Eine Fallserie von 30 Hündinnen. *Tierärztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere* 2013, 41, 93–100.
29. Kumar D., Kumar A., Kumar P., Yadava C.L., Yadava S.P.: Follicular cyst in bitches. *J. Anim. Health Prod.* 2019, 7(2), 38–42.
30. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/resources-you/ins-and-outs-extra-label-drug-use-animals-resource-veterinarians>
31. <https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze-weterynaryjne/przepisy-rozporz%C4%85dzenia-20196/kaskada-0>
32. Petrajtis-Gołobów M., Giziński S., Wielgosz M., Gajewski Z.: Kliniczne zastosowanie agonistów GnRH w leczeniu psów, kotów oraz fretek. Część I. *Psy. Wet. w Prakt.* 2016, 13 (1–2), 90–92.

---

Dr hab. Andrzej Max, emer. prof. nadzw. SGGW,  
e-mail: 1andrzejmax@wp.pl