

# Zmiany morfologiczne jajnika i macicy po antykoncepcji estrogenowej u suk<sup>\*)</sup>

PIOTR JURKA, MAREK SNOCHOWSKI\*, ZDZISŁAW BORYCZKO

Zakład Rozrodu, Andrologii i Biotechnologii Rozrodu Zwierząt Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159 C, 02-766 Warszawa  
\*Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt PAN, ul. Instytucka 3, 05-110 Jabłonna

Jurka P., Snochowski M., Boryczko Z.

## Estrogen contraception in bitches – the effect of dose on morphological changes in ovary and uterus

### Summary

In the present study we have evaluated the effect of estrogen contraception on ovarian and uterine morphology in healthy bitches. 30 crossbreed bitches with physiological estrous cycle (1-3 y; 10-14 kg) were divided into control (n = 6) and two experimental groups of 12 bitches treated twice with different doses of estradiol benzoate (EB). The first group received 10 µg EB/kg BW (Mesalin, Intervet), and the second 100 µg EB/kg BW (Oestradiolum benzoicum, Polfa), given i.m. on day 3 and 5 after the first acceptance of a male. The ovaries and uteri were collected 14 or 28 days from the first EB injection. The histopathological evaluation and histomorphometric measurements were performed using computer assisted analysis. There was no significant effect of estrogen treatment on ovarian activities at either dose. The uteri of bitches from the control group have shown progressive regression of all endometrial elements typical for the middle part of the luteal phase of the estrous cycle. The low dose EB treatment caused glandular hyperplasia characteristic for early stages of cystic formation. The higher dose resulted in total inhibition of cell proliferation, stimulation of glandular hyperplastic (complex) changes and increased thickness of the uterine wall. At the latter time the cystic changes within the glandular part may cause endometritis or even pyometra. The results obtained indicate the need for clinical follow up of bitches treated with estrogens.

**Keywords:** bitch, contraception, uterus

U sukki występuje długi *estrus* do 10 dni i w tym czasie zachodzi duże prawdopodobieństwo zajścia zwierzęcia w ciążę po pokryciu. Do przerywania niepożądanego ciąży można wykonać zabieg usunięcia macicy i jajników lub zastosować estrogeny czy antygestageny. Estrogeny są dostępne, tanie oraz łatwe do zastosowania, jednakże mogą wywoływać efekty uboczne. Mogą powodować cytotropowe zmiany w błonie śluzowej macicy, pobudzać procesy przerostowe i wzrostowe oraz wzmacniać aktywność sekrecyjną macicy. Bezpośrednie działanie na funkcje jajnika nie jest dotychczas wyjaśnione, a wyniki badań u innych gatunków zwierząt domowych wskazują na zmiany ciała żółtego zarówno o charakterze luteotropowym, jak i luteolitycznym (3, 21). Wystąpienie objawów ubocznych jest ściśle uzależnione od stanu fizjologicznego sukki (czasu stosowania), aplikowanej dawki oraz drogi podania. Wielkość praktycznie stosowanej dawki estrogenów jest zróżnicowana (3, 5, 10), a wartość minimalnej i skutecznej dawki estrogenów jest w dalszym ciągu przedmiotem badań eksperymentalnych (22).

Celem badań było określenie zmian histopatologicznych na jajnikach i macicy sukki występujących w 2. i 4. tygodniu po iniekcji dwóch różnych dawek estrogenów aplikowanych we wczesnej fazie porującej.

### Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 30 sukach, mieszańcach w wieku od 1 do 3 lat (10-14 kg). Zwierzęta z fizjologicznym cyklem jajnikowym podzielono na 3 grupy: grupę kontrolną (K; n = 6) oraz dwie grupy doświadczalne po 12 suk, którym podano dwukrotnie benzoesan estradiolu. Pierwsza z nich (grupa M) otrzymała dawkę 10 µg (Mesalin, Intervet), a druga (grupa O) 100 µg (Oestradiolum benzoicum, Polfa) na kilogram masy ciała. Iniekcje wykonano domięśniowo w trzecim i piątym dniu po wystąpieniu odruchu tolerancji. Wszystkie zwierzęta były pod ciągłą kontrolą kliniczną i nie stwierdzono objawów wskazujących na odchylenie od normy. Zabieg usunięcia macicy i jajników wykonano u połowy zwierząt z każdej grupy w 14. lub 28. dniu po pierwszej iniekcji estrogenu, a u grupy kontrolnej w 17. lub 31. dniu po wystąpieniu odruchu tolerancji. Po owariohisterektomii określano zmiany morfologiczne na obydwu jajnikach oraz wycinkach ściany rogów macicy. Liczbę pęcherzyków oraz ciałek żółtych liczone przy

<sup>\*)</sup> Badania wykonano w ramach grantu promotorskiego KBN nr 5 PO6014 11.

użyciu lupy z podziałem na małe, średnie i duże. Za wartości graniczne przyjęto wielkości 0,6 i 1,0 mm dla pęcherzyków oraz 0,6 i 1,0 cm dla ciałek żółtych. Pomiary pęcherzyków jajnikowych i ciałek żółtych wykonano na przekroju podłużnym. Wycinki z macicy pobierano w połowie długości rogów, utrwalano w formalinie, a następnie barwiono hematoksyliną i eozyną według procedury opisanej przez Zawistowskiego (24). Do histomorfometrycznej oceny użyto mikroskopu firmy Nikon typ 104, sprzężonego poprzez kamerę Nikon typ 72 z komputerem klasy Pentium III. Analizy komputerowej uzyskanego w ten sposób obrazu dokonano przy użyciu programu Lucia wersja 3.5 (Laboratory Imaging Ltd.). Pomiary parametryczne wycinków macicy wykonano dla grubości błony śluzowej, liczby krypt i gruczołów podstawnych oraz powierzchni i wysokości ich nabłonka (wartości średnie z 20 zliczeń). Indeks mitotyczny dla komórek nabłonka gruczołowego wyznaczono według procedury opisanej przez Barrau i wsp. (1).

Wyniki dla poszczególnych zwierząt wyrażano w postaci wartości średnich dla obu jajników i obu rogów macicy. Istotność różnic pomiędzy grupami określono przy pomocy programu komputerowego Statistica™ PL, stosując test Kruskala-Wallisa oraz U-test Mann-Whitneya przyjmując  $p \leq 0,05$  za istotny poziom zróżnicowania (16).

### Wyniki i omówienie

Obraz jajników w grupie kontrolnej K w obu badanych okresach był typowy dla środkowej fazy lutealnej cyklu, kiedy to (przy braku zapłodnienia) następuje stopniowy zanik pęcherzyków oraz rozwój średnich ciałek żółtych. Brak dużych pęcherzyków, spadek i zanik oraz regresja dużych ciałek żółtych potwierdzały to rozpoznanie (tab. 1).

W grupie M stwierdzono obecność dużych pęcherzyków jajnikowych, które nie występowały w grupie kontrolnej. Liczba pozostałych struktur jajnikowych była zbliżona do grupy kontrolnej (tab. 1). W obrazie mikroskopowym jajników zarówno w 14., jak i 28. dniu obserwowano luteinizację pęcherzyków przedjamistych, a pęcherzyki jamiste masowo ulegały atrezji. Występowały ciała żółte w fazie regresji, a tylko duże ciała wykazywały cechy aktywnej sekrecji.

W grupie O, po podaniu wysokiej dawki estrogenu, całkowita ilość pęcherzyków jajnikowych oraz ciałek żółtych nie odbiegała od obserwowanych w pozostałych grupach (tab. 1). W obrazie mikroskopowym jajników 14. dnia dominującą zmianą patologiczną była atrezja pęcherzyków oraz intensywna luteinizacja komórek pęcherzykowych i komórek osłonki wewnętrznej. Pojawiły się także małe torbiele pęcherzykowe. Ciała żółte były małe

lub ulegały wyraźnej regresji. W 28. dniu stwierdzono wyraźny spadek stopnia luteinizacji komórek pęcherzykowych i komórek osłonki wewnętrznej oraz cechy ich zamierania. U większości badanych suk (> 70%) występowały małe torbiele pęcherzykowe. Wielkość i liczba ciałek żółtych była osobniczo zróżnicowana, od dużych ciałek o cechach intensywnej sekrecji do ulegających regresji.

Charakterystyczną cechą zmian zachodzących na jajnikach u suk w cyklu jajnikowym jest stopniowa luteinizacja pęcherzyków występująca już w okresie poprzedzającym owulację. (5). Po owulacji na jajnikach tworzą się ciała żółte, które w przypadku braku zapłodnienia ulegają stopniowej atrezji przez całą fazę porują. Na jajnikach grupy kontrolnej analizowanych w 3. i 5. tygodniu cyklu występowały liczne małe pęcherzyki po 2 do 5 średniej wielkości, a rozmiary ciałek żółtych znacząco malały z czasem. Podanie zarówno niskiej, jak i wysokiej dawki estrogenu nie miało istotnego wpływu na liczbę pęcherzyków jajnikowych i ciałek żółtych. W dostępnym piśmiennictwie brak szczegółowych informacji o wpływie benzoesanu estradiolu na funkcjonowanie jajników u suk (4, 5). Przeprowadzona po raz pierwszy analiza histopatologiczna wpływu estrogenów na funkcję jajników w 2. i 4. tygodniu po aplikacji nie wykazała znaczącego luteolitycznego lub luteotropowego wpływu na ciała żółte, jak również na dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych u suk. Należy zaznaczyć, że widoczna w ocenie histopatologicznej atrezja pęcherzyków jajnikowych, zarówno po zastosowaniu niższej, jak i wyższej dawki, może być wyrazem zmian prowadzących do zaburzeń obserwowanych po dłuższym stosowaniu leków hormonalnych.

Zmiany zachodzące w macicy w grupie kontrolnej K w obu badanych okresach były również typowe dla środkowej fazy lutealnej cyklu (ryc. 1A). Z upływem czasu obserwowano zmniejszenie liczby figur mitotycznych, całkowitej grubości błony śluzowej, liczby przekrojów, powierzchni oraz wysokości nabłonka gruczołów pod-

Tab. 1. Wpływ iniekcji estrogenu na cechy morfometryczne jajników suk (X ± SD)

Badane cechy	Dawka estrogenu * (µg/kg)					
	0		10		100	
	Dzień obserwacji **					
	14.	28.	14.	28.	14.	28.
Liczba pęcherzyków o średnicy:						
≤ 0,6 mm	liczne	liczne	liczne	liczne	liczne	liczne
0,6-1 mm	4 ± 1,7	3 ± 1,6	0,7 ± 0,6 <sup>a</sup>	1,0 ± 0,2 <sup>a</sup>	3,1 ± 1,1	3,3 ± 0,8
≥ 1 mm	brak	brak	1,8 ± 0,8	2,0 ± 0,3	2,7 ± 1,3	brak
Liczba ciałek żółtych o średnicy:						
≤ 0,6 cm	brak	2 ± 0,6	1,0 ± 0,2 <sup>a</sup>	2,0 ± 0,6	brak	0,6 ± 0,4 <sup>a</sup>
0,6-1 cm	5 ± 0,6	4 ± 0,3	2 ± 0,3 <sup>a</sup>	4 ± 0,3	3,3 ± 1,9	4 ± 0,3
≥ 1 cm	2 ± 0,3	brak	1,8 ± 0,8	brak	2,3 ± 0,2	1 ± 0,6 <sup>a</sup>

Objaśnienia: \* – iniekcja *i.m.* benzoesanu estradiolu w 3. i 5. dniu po wystąpieniu odruchu tolerancji; \*\* – liczba dni po pierwszej iniekcji estrogenu; a – różnica istotna przy  $p \leq 0,05$

Tab. 2. Wpływ iniekcji estrogenu na cechy morfometryczne macicy suk ( $X \pm SD$ )

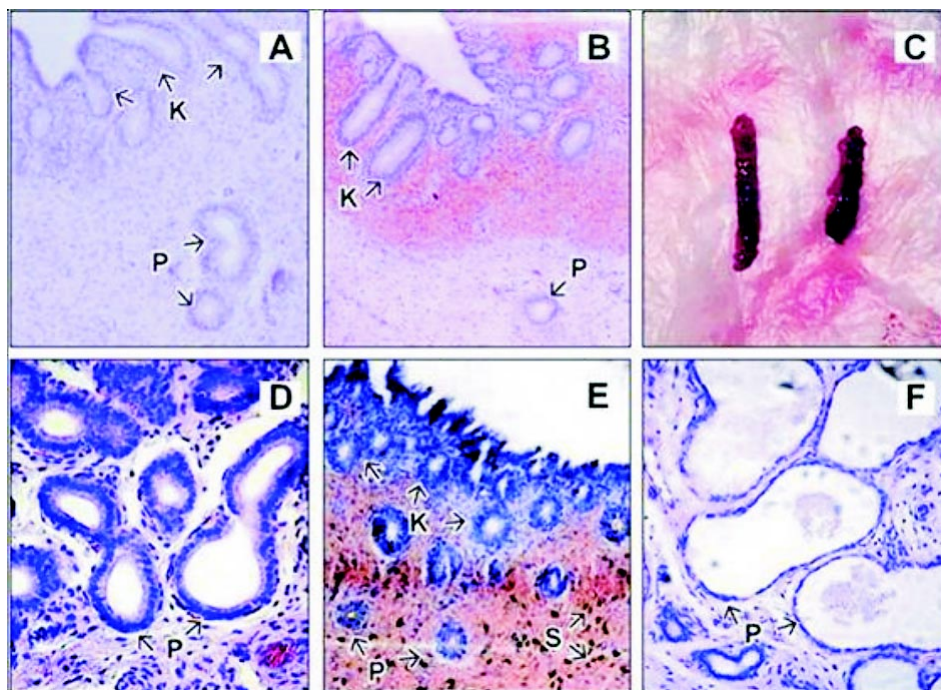
Badane cechy	Dawka estrogenu * ( $\mu\text{g/kg}$ )					
	0		10		100	
	Dzień obserwacji **					
	14.	28.	14.	28.	14.	28.
<b>Macica</b>						
Indeks mitotyczny	$2 \pm 0$	0	$1 \pm 1,7$	0	0	0
Grubość błony śluzowej (mm)	$1,82 \pm 0,07^{ab}$	$1,68 \pm 0,06^b$	$1,55 \pm 0,32^b$	$1,81 \pm 0,1^{ab}$	$2,16 \pm 0,19^a$	$2,03 \pm 0,29^a$
<b>KRYPTY</b>						
Liczba	$52 \pm 1,3$	$62 \pm 1,3$	$55,5 \pm 12,0$	$55 \pm 1,0$	$50,06 \pm 0,2$	$63 \pm 1,0$
Powierzchnia ( $\text{mm}^2$ )	$0,04 \pm 0,01^a$	$0,02 \pm 0,0^b$	$0,07 \pm 0,02^c$	$0,04 \pm 0,02^{ac}$	$0,06 \pm 0,01^c$	$0,06 \pm 0,01^c$
Wysokość nabłonka ( $\mu\text{m}$ )	$11,3 \pm 1,1^a$	$14,4 \pm 1,5^a$	$21,4 \pm 5,2^{bc}$	$17,6 \pm 1,4^b$	$18,2 \pm 2,4^b$	$23,4 \pm 2,1^c$
<b>GRUCZOŁY</b>						
Liczba przekrojów	$113 \pm 0,1^a$	$98 \pm 1,3^b$	$179 \pm 1,1^{cd}$	$414 \pm 1,2^e$	$166 \pm 1,6^c$	$173 \pm 1,0^d$
Powierzchnia ( $\text{mm}^2$ )	$0,11 \pm 0,01^a$	$0,04 \pm 0,01^b$	$0,11 \pm 0,04^a$	$0,04 \pm 0,01^b$	$0,16 \pm 0,02^c$	$0,05 \pm 0,01^b$
Wysokość nabłonka ( $\mu\text{m}$ )	$11,2 \pm 0,8^a$	$18,9 \pm 1,5^b$	$16,7 \pm 3,6^b$	$16,4 \pm 4,4^b$	$11,4 \pm 1,3^a$	$23,1 \pm 2,3^c$

Objaśnienia: \* – iniekcja *i.m.* benzoesanu estradiolu w 3. i 5. dniu po wystąpieniu odruchu tolerancji; \*\* – liczba dni po pierwszej iniekcji estrogenu. Różne oznaczenia literowe w wierszach wskazują istotne różnice wartości średnich ( $p \leq 0,05$ )

stawnych (tab. 2). Dane te jednoznacznie wskazują na stopniową, naturalną regresję wszystkich zasadniczych składników błony śluzowej macicy. W ocenie makroskopowej w pierwszym okresie obserwowano silnie przekrwioną, rozpulchnioną i obrzękłą błonę śluzową, która po upływie 14 dni stała się jasnoróżowa i lekko rozpulchniona.

Wyniki analizy parametrycznej macicy grupy M wykazały znaczące zmiany (ryc. 1B, C, D). W 14. dniu stwierdzono zdecydowany wzrost powierzchni oraz wysokości nabłonka krypt, a w obrębie gruczołów podstawnych całkowitej liczby przekrojów oraz wysokości ich nabłonka. W 28. dniu stwierdzono brak figur mitotycznych, co sugeruje zatrzymanie podziałów komórkowych oraz wzrost grubości błony śluzowej, któremu towarzyszył wyraźny wzrost liczby przekrojów gruczołów (tab. 2). W obrazie mikroskopowym macicy stwierdzano w 14. dniu silne przekrwienie i obrzęk strefy krypt błony śluzowej macicy (ryc. 1B). Gruczoły podstawne miały rozszerzone światło, niekiedy tworzyły małe torbiele. Nabłonek tych gruczołów cechowała budowa charakterystyczna dla transformacji spowodowanej działaniem progesteronu. W 28. dniu przekrwienie

przypominać zmiany charakterystyczne dla torbielowatego zwyrodnienia błony śluzowej macicy (ryc. 1 D).



Ryc. 1. Obraz mikroskopowy wycinków błony śluzowej macicy badanych suk (A, B, D, E, F: powiększenie 120  $\times$ , barwienie HE) oraz makroskopowy wycinka rogu macicy (C)

Objaśnienia: A – obraz grupy kontrolnej typowy dla środkowej fazy lutealnej cyklu; B – 14. dzień po aplikacji 10  $\mu\text{g}$  benzoesanu estradiolu (EB): widoczne silne przekrwienie i obrzęk strefy krypt błony śluzowej macicy oraz jej obraz makroskopowy (C); D – 28. dzień po aplikacji 10  $\mu\text{g}$  EB: obraz gruczołów podstawnych wskazujący na wczesne stadium zwyrodnienia torbielowatego błony śluzowej macicy; E – 28. dzień po podaniu 100  $\mu\text{g}$  EB: widoczne liczne synerocyty świadczące o długim okresie trwania przekrwienia; F – 28. dzień po podaniu 100  $\mu\text{g}$  EB: gruczoły podstawne z niskim nabłonkiem, większość charakteryzuje znacznie poszerzone światło z płynną wydzieliną wewnątrz typową dla zmian torbielowatych; K – krypty; P – gruczoły podstawne; S – synerocyty

i obrzęk błony śluzowej nie uległo znaczącej zmianie. Nabłonek powierzchniowy błony śluzowej macicy ogniskowo ulegał transformacji z cylindrycznego w nabłonek o kształcie nieregularnym, typowy dla stymulacji progesteronem.

Podanie niskiej dawki estrogenu (zalecanej klinicznie) spowodowało spodziewany wzrost, przekrwienie oraz rozpulchnienie błony śluzowej macicy. Szczególnie niepokojące jest utrwalenie, a nawet nasilenie zmian w błonie śluzowej macicy w 28. dniu od podania preparatu. Obraz gruczołów podstawnych może



W grupie O całkowity brak figur mitotycznych może świadczyć o zahamowaniu podziałów komórkowych (tab. 2). Obserwowany wzrost grubości błony śluzowej spowodowany był głównie zwiększeniem liczby przekrojów gruczołów i ich powierzchni oraz znaczącym wzrostem wysokości nabłonka krypt. Analogiczne zmiany obserwowano w 28. dniu, niezależnie od całkowitego zaniku podanego preparatu (metabolitów) w organizmie (tab. 2). W obrazie mikroskopowym 14. dnia charakterystyczny był rozplm gruczołów podstawnych. Błona śluzowa macicy tworzyła palczaste wypuklenia do światła macicy. Natomiast w 28. dniu w obrazie macicy widoczne były liczne syderocyty świadczące o długim okresie trwania przekrwienia (ryc. 1E). Natomiast większość gruczołów podstawnych miała wyraźnie poszerzone światło (ryc. 1F). Pojedyncze gruczoły ulegały na całej długości zmianom torbielowatym. W pojedynczych przypadkach obserwowano wydłużone gruczoły błony śluzowej, w kształcie cewek, wysłane nabłonkiem kształtu cylindrycznego, podobnie jak i nabłonek powierzchniowy. Stwierdzono również przypadek zaawansowanych zmian chorobowych w błonie śluzowej macicy w postaci zapalenia ropnego, któremu towarzyszył rozrost torbielowaty gruczołów błony śluzowej macicy oraz znacznego stopnia proliferacja nabłonka powierzchniowego. Komórki nabłonka powierzchniowego, jak i gruczołów wykazywały cechy budowy nabłonka transformowanego działaniem progesteronu.

W przypadku stosowania estrogenów we wczesnej fazie porującej zdecydowanie większy wpływ na błonę śluzową macicy miało podanie wyższych dawek benzoesu estradiolu. Podanie wysokiej dawki estrogenu w okresie wzrastającego stężenia endogennego progesteronu spowodowało przede wszystkim zmiany w gruczołach podstawnych. Nastąpił ich znaczny przerost, wydłużenie i skręcenie, co mogło być przyczyną zwiększenia grubości błony śluzowej. Zmianom tym towarzyszyło prawie 4-krotne powiększenie powierzchni przekroju gruczołów z jednoczesnym niskim nabłonkiem i widoczną wewnątrz gruczołów wydzieliną, co dawało obraz torbieli (ryc. 1F). W kryptach stwierdzono nieznaczne zmiany. Wraz z upływem czasu nie wzrastała grubość błony śluzowej. Gruczoły podstawne ulegały stopniowej regresji, były jednak znacznie wydłużone i poskręcane a w jednym przypadku stwierdzono torbielowaty rozrost gruczołów błony śluzowej z zapaleniem ropnym. Próbkę do analiz pobierano w okresie, w którym naturalnie wszystkie funkcje gruczołów błony śluzowej podlegają uwsteczniению, co nie następuje w ciąży (10, 11). Powiększenie krypt bez zasadniczej zmiany ich ilości, widoczne po podaniu wysokiej dawki estrogenu jest trudne do interpretacji. Może to wskazywać na zwiększenie funkcji wydzielniczej, co w tym okresie należy kwalifikować jako zmianę patologiczną. Dla kontrastu podanie niższej dawki estrogenu nie spowodowało tak znaczących zmian. Obserwowano jedynie wzrost wysokości nabłonka krypt oraz całko-

witej liczby przekrojów gruczołów. Nie zmieniła się grubość błony śluzowej, ponieważ brak było zasadniczych zmian w kryptach i gruczołach podstawnych. W 28. dniu po pierwszej iniekcji obserwowano zmniejszenie się wysokości nabłonka krypt, a wyraźny wzrost liczby przekrojów poprzecznych gruczołów. Nie nastąpiła więc regresja gruczołów, ale ich dalsze wydłużenie i skręcenie. W pozostałych mierzonych parametrach nie stwierdzono istotnych różnic między grupami doświadczalnymi a kontrolnymi.

Dotychczas nie określono efektywnej i bezpiecznej dawki estrogenów podawanych w celach antykoncepcyjnych u suk. Wiadomo, że stosowanie ich w wysokich dawkach przedłuża czas trwania rui, może prowadzić do ropomacicza, supresji szpiku kostnego oraz anemii aplastycznej zwierząt. Według ostatnio opublikowanych badań, jednorazowa dawka 20 µg/kg benzoesu estradiolu aplikowana w drugim dniu po kryciu jest w pełni skuteczna i nie powoduje efektów ubocznych (22). Jednak stosowanie estrogenów dla celów antykoncepcyjnych u suk wymaga dalszych badań na większej populacji.

Stosowanie hormonów steroidowych w końcowej fazie rui oraz w fazie porującej może zaburzać naturalną sekwencję zmian hormonalnych i inicjować procesy prowadzące do zmian patologicznych w ścianie macicy i funkcji jajników. Mogą one powodować relaksację szyjki macicy oraz zmiany rozrostowe *endometrium*. Sprzyja to zagnieżdżeniu bakterii bytujących w pochwie na terenie macicy, co może bezpośrednio prowadzić do rozwoju ropomacicza (EPC – endometritis pyometra complex) (2, 12, 13, 17, 19). Wielu autorów zwraca uwagę na znaczący udział hormonów steroidowych w etiopatogenezie ropomacicza (6, 7, 8, 13, 14, 19). W jego początkowej fazie dochodzi do rozrostu torbielowatego gruczołów *endometrium*, a w miarę trwania procesu chorobowego transformacji ulega nabłonek gruczołowy coraz głębszych warstw aż obejmuje całe *endometrium*. Z otrzymanych wyników wynika, że podanie niskiej dawki estrogenów skutkowało zmianami przerostowymi szczególnie w strefie krypt, natomiast większa dawka powodowała zmiany w strefie gruczołów podstawnych oraz pogrubienie błony śluzowej. Dominacja gruczołów nad podścieliskiem, z zacierającą się granicą między warstwą podstawową i funkcjonalną błony śluzowej, jest pierwszą dostrzegalną cechą rozrostu błony śluzowej uznawaną za symptom wczesnych zmian patologicznych (7, 8, 19, 23).

Stwierdzone w grupach doświadczalnych zmiany w strukturze błony śluzowej macicy, przy braku objawów klinicznych, mogą wskazywać na wczesną fazę powstawania zespołu EPC. Problem ten został dostrzeżony znacznie wcześniej u kobiet, gdzie szczególnie ważne jest dokładne rozpoznanie wczesnych faz rozrostu błony śluzowej, co daje możliwość skutecznego leczenia zachowawczego. Stosowanie leków hormonalnych może powodować wystąpienie rozrostu, który w początkowej fazie przebiega bezobjawowo. U ko-

biet rozrostem błony śluzowej jest nazywana proliferacja gruczołów, nieregularnych kształtem i wielkością, zmieniająca relację między nabłonkiem a podścieliskiem, a w ocenie porównywalna do błony śluzowej w fazie proliferacji (15). Dominacja gruczołów nad podścieliskiem, z zacierającą się granicą między warstwą podstawną i funkcjonalną błony śluzowej, jest pierwszą cechą dostrzegalną na początku rozrostu błony śluzowej. U kobiet patologicznym rozrostem błony śluzowej macicy sprzyja podwyższone stężenie zarówno  $17\beta$ -estradiolu, jak i estronu. Działanie zapobiegające rozrostom wykazuje estriol i progesteron (15).

Dotychczas brak jest systemu klasyfikacji wczesnych zmian histologicznych w błonie śluzowej macicy u suk. U kobiet stosuje się podział rozrostu błony śluzowej według systemu zalecanego zarówno przez International Society of Gynecological Pathologists, jak i przez WHO (18, 20). W zależności od nasilenia zmian w gruczołach błony śluzowej wyróżnia się rozrost prosty błony śluzowej (simple hyperplasia SH) i rozrost złożony (complex hyperplasia CH). W zależności od nasilenia atypowych zmian cytologicznych, głównie w jądrach komórkowych nabłonka rozróżnia się rozrost prosty atypowy (atypic simple hyperplasia ASH) i rozrost złożony atypowy (atypic complex hyperplasia ACH).

Próbując wykorzystać tę klasyfikację do kategoryzacji zmian obserwowanych w błonie śluzowej badanych zwierząt, można stwierdzić występowanie cech co najmniej rozrostu złożonego (CH) po podaniu wysokiej dawki estrogeny (szczególnie w obrębie gruczołów podstawnych). Nasuwa się zatem pytanie, czy nie należy zastanowić się nad opracowaniem i wprowadzeniem oddzielnej, ale szczegółowej klasyfikacji wczesnych zmian rozrostowych błony śluzowej u suk. Dotychczas jednak rutynowe badanie kliniczne u suk nie pozwala na wczesne rozpoznanie tych zaburzeń, a stwierdzenie torbielowatych zmian w błonie śluzowej macicy suki kończy się najczęściej zabiegiem usunięcia chorego narządu. Interesującą alternatywą wydaje się zastosowanie szczegółowego badania ultrasonograficznego stanu błony śluzowej. Wysoka jego przydatność potwierdzona później badaniem mikroskopowym wycinków znalazła swoje zastosowanie we wczesnej diagnostyce zmian w błonie śluzowej macicy u kobiet (9). W piśmiennictwie jest niewiele opracowań dotyczących wykorzystania histomorfometrii u suk, a wydaje się, że jest ona szczególnie przydatna w ocenie stanu klinicznego układu rozrodczego suk.

### Podsumowanie

Zastosowanie benzoesu estradiolu w celach antykoncepcyjnych u suk powoduje głównie zmiany w macicy, manifestowane przerostem w strefie krypt oraz charakterystycznymi dla wczesnego stadium zwyrodnienia torbielowatego zmianami w strefie gruczołów podstawnych. Podanie wyższej dawki estrogeny (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c.) powoduje ponadto pogrubienie błony śluzowej oraz zmiany torbielowate w gruczołach podstaw-

nych sprzyjające wystąpieniu ropnych stanów zapalnych błony śluzowej macicy. Z powyższego wynika, że suki otrzymujące estrogeny w celach antykoncepcyjnych powinny być objęte opieką weterynaryjną, szczególnie w okresie 6-8 tygodni po aplikacji hormonu.

### Piśmiennictwo

1. Barrau D. M., Abel J. H., Verhage H. G., Tietz W. J.: Development of the endometrium during the estrus cycle in the bitch. *Am. J. Anat.* 1976, 142, 47-66.
2. Boryczko Z., Katkiewicz M., Bostedt H., Gajewski Z.: Ropomacicze u suk – etiopatogeneza, objawy, rozpoznawanie i leczenie. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 246-250.
3. Bowen R. A., Olson P. N., Behrendt M. D., Wheeler S. L., Husted W., Nett T. M.: Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, 186, 783-788.
4. Concannon P.: Reproductive endocrinology, contraception and pregnancy termination in dogs, [w:] Ettinger S., Feldman E.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Saunders W. B., Philadelphia 1995, 1625-1636.
5. Concannon P. W., Meyers-Wallen V. N.: Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, 198, 1214-1225.
6. De Bosschere H., Ducatelle R., Tshamala M.: Uterine oestrogen and progesterone receptor expression in experimental pyometra in the bitch. *J. Comp. Pathol.* 2003, 128, 99-106.
7. Dhaliwal G. K., England G. C., Noakes D. E.: The effects of endometrial scarification on uterine steroid receptors, bacterial flora and histological structure in the bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 2002, 69, 239-249.
8. Dhaliwal G. K., England G. C., Noakes D. E.: The influence of exogenous steroid hormones on steroid receptors, uterine histological structure and the bacterial flora of the normal bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 1999, 56, 259-277.
9. Fong K., Causer O., Atri M., Lytwyn A., Kung R.: Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study. *Radiographics* 2003, 23, 137-150.
10. Hoffmann B., Riesenbeck A., Schams D., Steinetz B. G.: Aspects on hormonal control of normal and induced parturition in the dog. *Reprod. Dom. Anim.* 1999, 34, 219-226.
11. Jeffcoate I. A.: Endocrinology of anoestrous bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1993, 47, 69-76.
12. Jurka P.: Ocena zmian zachodzących w macicy i jajnikach po stosowaniu steroidowych preparatów antykoncepcyjnych u suk. *Praca dokt., SGGW, Warszawa* 1999.
13. Kim K. S., Kim O.: Cystic endometrial hyperplasia and endometritis in a dog following prolonged treatment of medroxyprogesterone acetate. *J. Vet. Sci.* 2005, 6, 81-82.
14. Krzyżanowski J.: Ropomacicze u suk. *Medycyna Wet.* 1994, 50, 436-438.
15. Kurman R. J., Norris H. J.: Endometrial hyperplasia and related cellular changes, [w:] Kurman R. J.: *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer-Verlag, New York 1994, 411-437.
16. Moczko J. A., Brębowicz H. G., Tadeusiewicz R.: *Statystyka w badaniach medycznych*. PWN, Warszawa 1998.
17. Noakes D. E., Dhaliwal G. K., England G. C.: Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in dogs: a review of the causes and pathogenesis. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 2001, 57, 395-406.
18. Ronnett B. M., Kurman R. J.: Precursor lesions of endometrial carcinoma, [w:] Kurman R.: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer-Verlag, New York 2002, 467-500.
19. Schoon H. A., Schoon D., Nolte I.: Investigations on the pathogenesis of the endometritis-pyometra-complex in the bitch. *J. Vet. Med. A.* 1992, 39, 43-56.
20. Scully R. E., Bonfiglio T. A., Kurman R. J., Silverberg S. G., Wilkinson E. J.: *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours (International Histological Classification of Tumours)*, WHO, Geneva 1994, 13-18.
21. Sutton D. J., Geary M. R., Bergman J. G.: Prevention of pregnancy in bitches following unwanted mating: a clinical trial using low dose oestradiol benzoate. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, 51, 239-243.
22. Tsutsui T., Mizutani W., Hori T., Oishi K., Sugi Y., Kawakami E.: Estradiol benzoate for preventing pregnancy in mismated dogs. *Theriogenology* 2006, 66, 1568-1572.
23. Van Cruchten S., Van den Broeck W., D'haeseleer M., Simoens P.: Proliferation patterns in the canine endometrium during the estrous cycle. *Theriogenology* 2004, 62, 631-641.
24. Zawistowski S.: *Technika histologiczna, histologia oraz podstawy histopatologii*. PZWL Warszawa 1970, 67-167.

Adres autora: dr Piotr Jurka, ul. Nowoursynowska 159 C, 02-766 Warszawa; e-mail: piotr\_jurka@sggw.pl