



2024. Номер 9, С. 54 – 66

Отримано: 26.03.2024 Перевірено: 15.04.2024 Прийнято: 22.04.2024

DOI: 10.5281/zenodo.12665140

UDC 636.71:612.6:591.18

**PHYSIOLOGICAL BASIS OF NERVOUS-HUMORAL REGULATION IN
REPRODUCTIVE FUNCTION OF FEMALE DOGS (review)**

**O.M. Bobrytska, V.I.Forkun, L.A. Vodopyanova, K.D. Yugai, I.O. Zhukova,
O.M. Denisova, E.V. Vaschyk***

State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

Annotation. The article contains up-to-date information on the regulation of the reproductive function of female dogs. The synergy of the nervous and humoral systems during the reproductive cycle in female dogs is shown and described in details. Reproduction is primarily regulated by the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The leading role in which is played by the hypothalamus, which produces gonadotropin-releasing hormone. In turn, the ovaries produce estrogens, which affect the development, maintenance of sexual characteristics, regulation of ovulation cycles and maintenance of pregnancy. Progesterone, which is also produced in the ovaries by the corpus luteum, prepares the endometrium to accept a fertilized egg and supports pregnancy.

In female dogs, the neuro-humoral regulation of reproductive function has its essential differences from other mammals. Reproductive behaviour is well described in most species of animals, but the basic physiological foundations of sexual behavior have been neglected by researchers. Now it is becoming clear that health, feeding and environment can affect the reproductive function of dogs. Unlike other domestic animals, female dogs do not have an increase in oestrogen content during pregnancy and childbirth, and luteal regression occurs despite an increase in the content of pituitary hormones. Elevated progesterone levels are also observed in pseudopregnancy. Thus, the progesterone level is widely used as a clinical biomarker in female dogs' reproductive management. In addition, quite significant individual variations in the level of sex hormones in the body have been established in female dogs. In female dogs, the degree of variation in circulating progesterone levels is associated with multiple and variable number of ovulations and corpus luteum. Elderly female dogs should be able to synthesize progesterone at a higher efficiency than young ones, suggesting that luteal endocrine activity changes from juvenile to adulthood as it undergoes maturation. Progesterone also belongs to the group of neurosteroids and can be metabolized in all parts of the central nervous system, due to this, it has neuromodulatory, neuroprotective and neurogenic effects.

Key words: *hypothalamic-pituitary system, ovaries, vaginosis, state hormones, reproduction.*

ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ НЕРВОВО-ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ СУК

(огляд літератури)

**О.М. Бобрицька, В.І. Форкун, Л.А.Водоп'янова, К.Д. Югай,
І.О. Жукова, О.М. Денисова, Є.В. Ващик ***

*Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна
Національний фармацевтичний університет*, м. Харків, Україна
olga.bobritskaya2410@gmail.com*

Анотація. У статті зібрано актуальну інформацію щодо регуляції репродуктивної функції сук. Показано і детально описано синергію нервової і гуморальної системи протягом статевого циклу у сук. Розмноження сук головним чином регулюється віссю гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Провідну роль у якій відіграє гіпоталамус, який виробляє гонадотропін-релізінговий гормон. У свою чергу яєчники виробляють естрогени, які впливають на розвиток і підтримку статевих ознак та регуляцію циклічності овуляції та підтримки вагітності. Прогестерон, який також виробляється в яєчниках жовтим тілом підготовлює ендометрій для прийняття заплідненого яйцеклітини та підтримує вагітність.

У собак нервово-гуморальна регуляція репродуктивної функції має свої суттєві відмінності від інших ссавців. На сьогодні репродуктивна поведінка добре описана у більшості видів тварин, але основні фізіологічні засади статевої поведінки опинились поза увагою дослідників. Відомо, що стан здоров'я, годівля та навколишнє середовище може впливати на репродуктивну функцію сук. На відміну від інших домашніх тварин, у сук підвищення вмісту естрогенів при вагітності та перед пологами не відбувається, а лютеїнова регресія відбувається незважаючи на збільшення вмісту гіпофізарних гормонів. А підвищений рівень прогестерону спостерігається й за псевдовагітності. Так, рівень прогестерону широко використовують як клінічний біомаркер у репродуктивному веденні суки. Крім цього, у сук встановлені досить істотні індивідуальні варіації рівня статевих гормонів в організмі. Ступінь варіації циркулюючих рівнів прогестерону серед сук пов'язана з множинним і змінним числом овуляцій і жовтих тіл. Дорослі суки мають з більш високою ефективністю синтезувати прогестерон, ніж молоді суки, що свідчить про те, що лютеїнова ендокринна активність змінюється з молодого до дорослого віку, проходячи процес дозрівання. Рівень прогестерону також належить до групи нейростероїдів і може метаболізуватися в усіх відділах центральної нервової системи, завдяки цьому він володіє нейромодуляторною, нейропротекторною та нейрогенною дією.

Ключові слова: *гіпоталамо-гіпофізарна система, яєчники, вагітність, статеві гормони, розмноження.*

Вступ. Домашня собака є найбільш розповсюдженою домашньою твариною, яка супроводжує людей приблизно 15 000 років. На сьогодні існує близько 343 різних порід собак (Alvares et al., 2019). Своє широке розповсюдження робить з собак найбільш частих пацієнтів ветеринарних лікарів. Проблема репродуктології собак на сьогодні стає все більш актуальною з огляду на те, що наявні терапевтичні підходи базуються переважно на клінічному досвіді та емпіричних даних, а не на розумінні основних фізіологічних процесів, які ще не повністю вивчені (Kowalewski, 2023a). Собаки відносяться до числа найважливіших лабораторних тварин і є одними з найкращих лабораторних моделей тварин. Вони є моделями для дослідження порівняльних аспектів репродуктивної фізіології у інших ссавців і людей (Kowalewski, 2018).

Репродуктивні цикли собак з точки зору фізіологічних нервово-гуморальних механізмів регуляції, є унікальними серед домашніх видів тварин. На даний час, багато

фізіологічних та клінічних питань регуляції статевого циклу у собак залишаються невирішеними. Зокрема, потребують уточнення знання про механізми, що беруть участь у припиненні анеструса, регуляції дозрівання ооцитів, відновленні мейозу та ранньому ембріональному розвитку (de Carvalho Para & Kowalewski, 2020).

Фізіологічні механізми, що регулюють функцію жовтого тіла піддаються підвищеному науковому інтересу. Однак, незважаючи на те, що функція окремих, переважно лютеотрофних, факторів були охарактеризовані, загальне розуміння фізіології жовтого тіла (CL) у собак залишається мало вивченим (Kowalewski, 2018). Наявні в літературі дані впливу вагітності на динаміку статевих гормонів у сук є досить протиречливі (Concannon, 2009; Martin et al., 2009). Наявна інформація щодо індивідуальних особливостей регуляції статевого циклу у сук фрагментарна та неоднозначна, зокрема відсутні дані щодо впливу віку, стану тіла та темпераменту на динаміку статевих гормонів в крові сук. Поряд з тим даних щодо рівня статевих гормонів у сук породи бультер'єр в доступній літературі відсутні. Краще розуміння механізмів, що беруть участь у встановленні та підтримці вагітності, може бути корисним для розуміння патогенезу деяких часто виникаючих патологій і може призвести до розробки кращих клінічних протоколів, забезпечуючи індивідуальний підхід до кожного пацієнта.

Результати досліджень та їх обговорення. *Нервово-гуморальна регуляція репродуктивної функції тварин.* Мозок відіграє життєво важливу роль у регуляції діяльності всіх систем організму. Кілька частин мозку залучені до ролі в репродуктивному процесі (Okafor et al., 2022). До них відносяться кора головного мозку, острівцеві, міст, вісь гіпоталамус-гіпофіз-гонади (HPG) і шишкоподібна залоза. Розмноження ссавців головним чином керується і регулюється віссю гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Анатомічно вісь HPG складається з: гіпоталамуса (особливо інфундибулярне ядро, гомолог аркуатного ядра людини, де розташовані нейрони, що продукують KNDу та GnRH); передньої частини гіпофіза, де гонадотропами секретуються лютеїнізуючий і фолікулостимулюючий гормон; статевих залоз, які відповідають за вироблення як статевих стероїдів, так і гамет, під впливом статевих гормонів. Як і в інших ендокринних системах вісь HPG регулюється за прямим і оберненим зворотним зв'язком. Гормони різного походження (гіпофіз, плацента і яєчник) беруть участь в контролі статевого циклу собак (Conley et al., 2023).

Гіпоталамус контролює розмноження, регулюючи секреторну діяльність гіпофіза. У відповідь на екзо- і ендогенні стимули, він виробляє кілька пептидних нейрогормонів, які регулюють функцію передньої частки гіпофіза. Ці нейрогормони вивільняються з серединної височини в капіляри гіпофізарних ворітних вен, де вони переносяться до аденогіпофізарних клітин, щоб стимулювати або гальмувати вивільнення певних трофічних гормонів (Rance et al., 2010). Крім того, у відповідь на подразники навколишнього середовища гіпоталамус утворює нейрогіпофізарні гормони, які транспортуються по довгих аксонах гіпоталамо-гіпофізарного тракту для зберігання в нервовій частці гіпофіза та подальшого вивільнення в системний кровоток.

Гіпофіз, як один з основних ендокринних органів тварини, відіграє вирішальну роль у регуляції різних фізіологічних процесів ссавців завдяки секретії різних гормонів (Cooper & Withers, 2008). Окрім гормонів, які регулюють репродуктивну функцію (фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормон), гіпофіз секретує гормон росту, пролактин, адренкортикотропний гормон, меланоцитстимулюючий гормон, тиреотропний гормон, що прямо чи опосередковано можуть впливати на репродуктивну функцію ссавців (Hong et al., 2016).

Гонадотропін-рилізінг гормон (GnRH) є ключовим регулятором репродуктивної осі (Marques et al., 2022). Виробляється в гіпоталамусі, а потім виділяється в гіпофізарний портальний кровоток у відповідь на що гонадотропні клітини виділяють у кров репродуктивні гормони – фолікулостимулюючий гормон (FSH) і лютеїнізуючий гормон (LH). Наявний нейронний ланцюг, який включає гіпоталамус, гіпофіз і яєчка, які виробляють лютеїнізуючий гормон. У той час як GnRH стимулює секретію LH, естрогени

у жінок і тестостерон у чоловіків пригнічує виділення GnRH зворотнім зв'язком (Nedresky & Singh, 2022). У свою чергу FSH відіграє ключову роль у фолікулогенезі, стимулюючи розвиток великого преовуляторного фолікула, здатного до овуляції та розвитку жовтого тіла у відповідь на сплеск LH у середині циклу. Підвищена чутливість осі GnRH до естрадіолу-17 β (E2) під час проєструсу пояснює обмежений період позитивного зворотного ефекту E2. Це підтверджується підвищеною експресією генів рецепторів E2 в медіобазальному гіпоталамусі та гіпофізі, виявлених під час переходу від анеструсу до проєструсу (Hatoya et al., 2003).

Фолікулостимулюючий гормон (FSH) – це глікопротеїновий гормон, який синтезується і виділяється гіпофізом (Wang et al., 2021). Серед цих гормонів FSH є один із провідних гонадотропнів, що беруть участь у репродуктивному розвитку ссавців, виділяється в кров після синтезу гонадотропними клітинами (тип базофільних клітин) у передній частці гіпофіза (аденогіпофізі). З огляду на те, що FSH і LH кодуються подібними генами, у них схожа будова, зокрема ці обидва глікопротеїни складаються з альфа- та бета-субодиниці, причому альфа-субодиниця однакова, а бета- відмінна, що і визначає біологічну специфічність. FSH діє на відповідні органи-мішені ссавців, а саме на сім'яники та яєчники, щоб здійснювати свої біологічні функції через периферичний кровообіг (Wang et al., 2021). Оскільки FSH є ключовим регулятором гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, він відіграє незамінну роль у репродуктивній діяльності. Деякі репродуктивні розлади пов'язані з порушенням секреції FSH, зокрема, його концентрація була нижчою при синдромі полікістозних яєчників. Нестача FSH може спричинити утруднення сперматогенезу та безпліддя (Rougier et al., 2019). У самок FSH стимулює ріст і розвиток фолікулів, а також збільшує поглинання кисню парієтальними гранульозними клітинами для сприяння синтезу відповідного білка (Widayati & Pangestu, 2020). На пізній стадії формування фолікула FSH стимулює гранульозні клітини експресувати велику кількість рецепторів лютеїнізуючого гормону та їх проліферацію, а також індукує збільшення експресії рецептора епідермального фактору росту, що сприяє овуляції. Є дані, що екзогенне застосування FSH посилює синтез споріднених гормонів, включаючи P4. FSH також сприяє проліферації гранульозних клітин і секреції фолікулярної рідини (Lizneva et al., 2019).

Лютеїнізуючий гормон (LH) – це глікопротеїновий гормон молекулярної маси 28 кДа, альфа-субодиниця якого складається з 92 амінокислот, а бета-субодиниця – з 120 амінокислот. LH разом із FSH виділяється гонадотропними клітинами аденогіпофіза. Лютеїнізуючий гормон є частиною HPG вісі. LH і LHRH видаляються з крові шляхом деградації та екскреції. У самців LH стимулює клітини Лейдіга виробляти тестостерон, а у самок стимулює синтез стероїдних гормонів яєчниками (Пахі & Пахі, 2022). Крім того, LH певною мірою регулює статевий цикл, відіграючи роль як в овуляції, так і в імплантації яйцеклітини. Лютеїнізуючий гормон діє шляхом зв'язування з G-білковим рецептором, який, у свою чергу, активує аденілатциклазу, яка виробляє циклічний АМФ. У свою чергу АМФ активує протеїнкіназу А (PKA), яка фосфорилує специфічні внутрішньоклітинні білки, які згодом забезпечують кінцевих фізіологічний ефект дій LH, зокрема, синтез стероїдів і овуляція (Nedresky & Singh, 2022).

Пролактин (PRL) – пептидний гормон передньої долі гіпофіза, який секретують лактотрофні клітини. Більшість відомих ефектів гормону пов'язані з розмноженням, однак він відіграє важливу роль у метаболізмі, регуляції імунної системи та розвитку підшлункової залози. Поряд з цим, органом-мішенню RL є молочні залози. PRL є провідним лютеотропним фактором у сук приблизно з 25 дня після овуляції, в основному гіпофізарного походження. Введення антагоніста дофаміну бромкриптину у цей час призводить до передчасного припинення лютеїнової функції як у вагітних, так і у невагітних сук (Kowalewski, 2018). Ці ефекти можуть бути скасовані PRL, але не LH, який є слабшим лютеотропним фактором, ніж PRL. Роль PRL полягає в підтримці лютеїнової функції, а не в активній стимуляції продукції P4 (введення PRL не підвищує рівень P4).

Яєчники відносяться до репродуктивних органів, їх ріст, розвиток і функціонування знаходяться під гормональною регуляцією. Функціонально яєчники складаються із зовнішнього коркового шару, що містить фолікули різного розміру, і внутрішнього мозкового шару (Colvin & Abdullatif, 2013). Ендокринна функція яєчників полягає у вивільненні основних гормонів (естроген і прогестерон). Діяльність яєчників регулюється головним чином гіпофізарними гормонами, які згадували раніше. Ці гормони діють як ліганди для двох типів рецепторів, які знаходяться в соматичних клітинах. Дії цих клітин сприяють розвитку сусідніх зародкових клітин для дозрівання (Holesh et al., 2023). Цікаво відмітити, що гормони яєчників регулюють стадію дозрівання дендритних у собак, що в кінцевому підсумку впливає на імунну відповідь (Wijewardana et al., 2015).

Жовте тіло (CL) – тимчасова залоза внутрішньої секреції, що утворюється після овуляції в яєчнику на місці Граафового фолікула. Жовте тіло виробляє гормон прогестерон. Назву отримало завдяки жовтому кольору свого вмісту. CL собаки є єдиним джерелом P4 і E2 під час дієструсу (Papa & Hoffmann, 2011). Тривалість функціонування CL визначається ендокринними або пара-, аутокринними факторами. Локальні фактори росту, цитокіни та простагландини модулюють функцію CL, створюючи баланс, що призводить до лютеїнової регресії у невагітних собак або лютеолізу під час вагітності (Kowalewski, 2014). У вагітних сук трофобласт є фето-материнським відділом, відповідальним за синтез PGF2a, який бере активну участь у передпологовому лютеолізі.

Прогестерон (P4) – це стероїдний гормон, який відповідає за підготовку ендометрія до імплантації заплідненої яйцеклітини в матку і збереження вагітності. Якщо запліднена яйцеклітина імплантується, жовте тіло виділяє прогестерон на ранніх термінах вагітності, поки плацента не розвинеться і не почне виробляти прогестерон протягом решти вагітності (Holesh et al., 2023). P4 відіграє ключову роль у фертильності. Експресія та активація рецептора прогестерону (PGR) необхідні для овуляції (Park et al., 2020). Крім того, дія прогестерону має вирішальне значення для підготовки середовища матки до імплантації, розвитку ембріона та регуляції естрального циклу (Pereira et al., 2021). Рівень прогестерону широко використовують як клінічний біомаркер у репродуктивному веденні суки (Conley et al., 2023). Ступінь варіації циркулюючих рівнів P4 серед сук пов'язана з множинним і змінним числом овуляцій і жовтих тіл. Дорослі суки мають більш високою ефективністю синтезу P4, ніж молоді суки, що свідчить про те, що лютеїнова ендокринна активність змінюється з молодого віку в дорослий вік, проходячи процес дозрівання. P4 також належить до групи нейростероїдів і може метаболізуватися в усіх відділах центральної нервової системи, завдяки цьому він володіє нейро модуляторною, нейропротекторною та нейрогенною дією, ці ефекти проявляються взаємодією з неядерними PR (Singh et al., 2013).

Естрогени – стероїди гормони, які відповідає за ріст і регуляцію жіночої репродуктивної системи та вторинних статевих ознак. Основним і найбільш активним гормоном із групи естрогенів є естрадіол (E2). Естрогени, зокрема, E2 виробляються гранульозними клітинами фолікула, що розвивається, і негативно впливає на виробництво LH на початку менструального циклу (Holesh et al., 2023). Однак, як тільки рівень E2 досягає критичного рівня, оскільки яйцеклітини дозрівають в яєчнику, готуючись до овуляції, естроген починає надавати позитивний зворотний зв'язок на виробництво LH, що призводить до сплеску. Крім розмноження, E2 також має багато інших ефектів, важливих для організму. E2 чинить обернений вплив на секрецію гонадотропних гормонів протягом більшості стадій естрального циклу (Kowalewski et al., 2011). Загальна картина секреції E2 приблизно відповідає картині секреції P4. Він зменшується до кінця лютеїнового життя, додатково вказуючи на його джерело в межах CL, передпологового збільшення E2 не спостерігається (Kowalewski, 2017).

Релаксин (RLN) – статевий пептидний гормон ссавців, що виділяється жовтим тілом. Гормон сприяє пов'язаному з вагітністю ремоделюванню сполучної тканини, зокрема бере участь у підготовці родових шляхів до пологів, полегшуючи тим самим перебіг пологів (Bathgate et al., 2013). Окрім описаних ефектів адаптації тазу, пов'язаної з пологами, RLN

бере участь у децидуалізації та імплантації у самок, діє локально ауто- та паракринним чином в яєчнику, регулюючи розвиток фолікулів і сприяє овуляції у щурів. Крім того, завдяки системному розподілу його рецепторів, функції RLN поширюються за межі репродуктивного тракту (Nowak et al., 2018). У деяких видів релаксин стимулює секцію пролактину, але його можлива роль у регуляції секреції пролактину у сук ще належить з'ясувати (Concannon et al., 2001).

Особливості нервово-гуморальної регуляції статевого циклу в організмі сук. Порівняно з іншими видами домашніх тварин статевий цикл сук відносно тривалий, асезонний, моноестроусний з обов'язковим анестеструсом між ними (da Silva et al., 2020). Жовте тіло у сук є єдиним джерелом циркулюючих стероїдів не залежно від їх репродуктивного статусу, що відрізняє цей вид тварин від інших (Hollinshead & Hanlon, 2019). Суки являються єдиним відомим на сьогодні видом тварин, які не виробляють стероїди в плаценті (Milani et al., 2021), тому, CL відіграє ключове значення у фізіології розмноження собак. В усіх домашніх тварин відмічено сплеск естрогенів під час вагітності та перед пологамі, тоді, як у сук даної закономірності не встановлено, причому, лютеїнова регресія відбувається незважаючи на високий рівень гіпофізарних гормонів (PRL, LH) (Lindh et al., 2022).

На відміну від інших домашніх тварин у собак овулюються первинні яйцеклітини, тоді, як у інших видів домашніх тварин яйцеклітини овуліруються як вторинні ооцити (Kulus et al., 2021). Це пов'язано з тим, що відновлення мейозу і завершення поділу хромосом стимулюється преовуляторним сплеском LH і відбувається перед овуляцією (Baalbergen, 2021). Таким чином, відбувається овуляція незрілих яйцеклітин, яким потрібно певний час (до 3 днів) для дозрівання, після чого в яйцепроводі вони перетворюються на вторинні яйцеклітини (Reynaud et al., 2020).

Видовою відмінністю собак і вовків від інших ссавців є наявність стану фізіологічної псевдовагітності, яка може тривати такий самий час, як і вагітність, або і довше (L. K. Singh et al., 2018). На відміну від інших тварин, у сук відсутній антилютеолітичний принцип за відсутності вагітності, що і лежить в основі псевдовагітності (Gobello, 2021). Оскільки за псевдовагітності у крові сук підвищені рівні статевих гормонів, зокрема рівень P4, тому рівні гормонів не можуть бути використані як надійні маркери вагітності. Окрім цього, у сук відмічені істотні індивідуальні варіації вмісту статевих гормонів в плазмі крові (Concannon, 2011). З огляду на це, фетальний плацентарний релаксин (RLN) є єдиним достовірним маркером вагітності сук (Bergfelt et al., 2014). Рівень RLN істотно збільшується після імплантації та плацентації, приблизно на 3–4 тиждів вагітності. RLN бере свій початок переважно в цитотрофобластах плода і надає місцевий (внутрішньоплацентарний і матковий), аутокринний і паракринний, а також ендокринний ефекти (Nowak et al., 2017). На цей час RLN є єдиним достовірним маркером вагітності у сук. Розпізнавання вагітності у сук включає морфологічну та функціональну взаємодію між маткою, ембріоном та CL як єдиним постачальником P4 (Kowalewski et al., 2015). Вагітності у сук тривають біля 2 місяців і також варіюють залежно від розміру тіла сук (Concannon, 2009).

Вік прояву першого статевого циклу у сук досить варіабельний і залежить від багатьох факторів, основний з яких є порода та розмір тіла сук (Concannon, 2011). Собаки дрібних порід досягають статевої зрілості у віці від 6–10 місяців, тоді як суки великих порід до 18–24 місяців (Creevy et al., 2016; Kowalewski, 2017). Хоча фертильність з віком знижується, статеве старіння у собак не зафіксовано, а оптимальний вік розмноження закінчується приблизно в 6–7-річному віці. Цикл яєчників у собаки складається з 4 послідовних фаз: проеструс, тічка, діеструс (лютеїнова фаза чи метеструс) і анеструс, тривалість яких істотно варіює залежно від чисельних факторів як ендо- так і екзогенного походження (Concannon, 2012). Зокрема, встановлено, що з віком збільшується фаза анеструса, тому період статевого спокою між циклами подовжується. На сьогодні уже розроблені як інвазивні, так і неінвазивні методи коригування тривалості моноеструса у сук

(De Gier et al., 2008). Анеструс може тривати протягом від 2 до 10 місяців, що детерміновано генетичними, індивідуальними та екзогенними факторами (Concannon, 2009).

На відміну від інших домашніх тварин, у повністю розвинених собачих CL як морфологічно, так і функціонально може бути ідентифікована тільки одна популяція стероїдогенних клітин (Concannon, 2009). У CL відбувається інтенсивна васкуляризація і проліферативна активність стероїдогенних нестероїдогенних клітинних компонентів. Внаслідок цього протягом 15–30 днів поступово зростає концентрація P4 до 30–70 ng/ml. Таких високих концентрацій P4 не спостерігається у інших домашніх тварин.

Генетичні та фенотипічні фактори істотно лімітують тривалість статевого циклу, яка варіює від 5 до 13 місяців. Переважно протягом року у сук відбувається два цикла (Concannon, 2011). Однак, виключенням є порода басенджи та дінго, у якої цикл регулюється фотоперіодично та сезонно (Concannon et al., 2009).

Проеструс і тічка. На сьогодні не встановлено молекулярно-генетичних факторів, які провокують проеструс (Feldman et al., 2014). Проте відомо, що в кінці анестеруса імпульси гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH) посилюються, відбувається. Напруження гіпоталамо-гіпофізарної системи з подальшою інтенсифікацією виділення LH і FSH (Concannon, 2009). На час анеструсу рівень LH у крові сук досить низький (менше 1 ng/ml) а інтервали між імпульсами невеликі (4–24 імп./год.). Уже за тиждень до початку проеструсу зростає частота імпульсів LH до 60–90 імп./год. В цей час вміст LH збільшуються у середньому до 3 ng/ml (Concannon et al., 2009). Одночасно збільшується і частота імпульсів FSH, однак це збільшення виражено у меншій мірі (Feldman et al., 2014). Натомість рівень E2, за час проеструсу, збільшується від початкових низьких значень 5–10 pg/ml майже на порядок (Kowalewski, 2017). Після закінчення проеструсу рівень E2 знижується, а пік LH, що знаменує перехід до тічки, настає на 1–3 дні пізніше. Одночасно зі зниженням рівня E2 збільшується рівень P4 створюючи умови для сплеску LH (Concannon et al., 2009). Наразі ведуться дискусії щодо ролі E2 у зв'язку з ініціацією передовуляторного викиду LH у суки (Kowalewski et al., 2011). Позитивний відгук гіпоталамуса та гіпофіза призводять до посиленої продукції FSH (Feldman et al., 2014).

Уперше явище преовуляторної лютеїнізації у сук описано фон Бішоффом ще у 1845 році (Bischoff, 1845), автор зазначає, про відмінність процесу від такого у інших домашніх видів тварин. Преовуляторна лютеїнізація характеризується початком підвищенням рівня P4 за 6 днів до сплеску LH (до 0,6–1,0 нг/мл) до рівня 5–10 нг/мл в момент овуляції (Verstegen-Onclin & Verstegen, 2008). На сьогодні точний часовий зв'язок між преовуляторним підвищенням концентрації P4 в плазмі та сплеском LH у сук є невизначеним, що перешкоджає прогнозування періоду овуляції (Kowalewski et al., 2011).

У літературі мало інформації про часовий зв'язок між передовуляторними сплесками LH і FSH у сук. Хоча відомо, що кожен імпульс FSH виникає одночасно з імпульсом LH на всіх стадіях естрального циклу та під час анеструсу, повідомлялося про диференціальну регуляцію FSH і LH у собак (Kowalewski et al., 2011).

Ендокринологічно тічка починається протягом двох діб від сплеску LH. Ближче до закінчення проеструсу рівень E2 знижується та відбувається сплеск LH. У цей час за впливу естрогенів проявляються зовнішні ознаки тічки, яка триває 5–9 днів (Kowalewski, 2018). Тічка характеризується збільшенням фолікулів і підвищенням концентрації E2. За сплеск LH прийнято вважати, коли його рівень перевищує свої базальні рівні більше ніж у два рази (Concannon, 2011). Сплеск характеризується початковим підвищенням рівня LH протягом 12–36 год (Kowalewski, 2017). Тоді, як, у великої рогатої худоби передовуляторний сплеск LH триває лише 8 годин (Dieleman & Schoenmakers, 1979).

Ще до початкового сплеску LH, відбувається поступове зниженням рівня E2 і підвищенням рівня P4 до овуляції, що має своє відображення на співвідношенні E2:P4. Овуляція відбувається протягом трьох діб після сплеску LH (Feldman et al., 2014) і відразу після чого починається формування CL. Жоден з лютеїнових параметрів не відрізняється у вагітних і дістріозних сук, навіть коли розглядалася стадія лютеїнової фази. В той же час

вік і вага суки істотно впливали на характеристики лютеїнової тканини, зокрема, більш важкі суки мали більше і важче CL ($P < 0,001$) і виношували більше плодів ($P < 0,01$), в той час як старші суки мали більшу кількість CL ($P < 0,001$) (Marinelli et al., 2009).

Оптимальний період спарювання триває від трьох до п'яти днів після овуляції, а день спарювання можна визначити після підтвердження різкого підвищення рівня P4 у плазмі через один-два дні після овуляції (Hase et al., 2000). З іншого боку, Онклін (2002) при порівнянні рівнів E2, LH і FSH у вагітних і невагітних сук бігль встановив достовірно більші концентрації гормонів у крові вагітних сук (Onclin et al., 2002), що дозволяє припустити наявність специфічної лютеїнової регуляції вагітності, можливо, за участю пролактину, який також збільшується у вагітних і явно необхідний для функції CL. Збільшення рівня пролактину може регулюватися релаксином (RLN), який з'являється тільки в плазмі вагітних сук, показано, що RLN стимулює секрецію пролактину гіпофізом у щурів *in vitro* та у мавпи *in vivo*.

Існує багато протоколів для надійної індукції тічки у сук. Проте фертильність із індукованим естральним циклом є змінною. Крім того, деякі методи занадто дорогі або трудомісткі, щоб бути придатними для клінічної ветеринарної практики. Ендокринологічно тічка закінчується за зменшення рівня E2 до 15 pg/ml, при чому починає домінувати P4, що визначає початок лютеїнової фази (Feldman et al., 2014).

Дієструс – визначають як фазу статевого циклу сук у якій провідну роль відіграє секреція P4. З біологічної точки зору початок дієструса визначається як точка овуляції, яка індукує утворення CL (Kowalewski, 2017). Гістологічно на початок дієструса домінування P4 над E2 супроводжується появою суперфіціальних клітин (Feldman et al., 2014). У невагітних собак дієструс може тривати як і вагітність вагітності (близько 2 місяців) або навіть перевищувати за тривалістю час вагітності. Дієструс закінчується, коли базові рівні P4 стають нижче менше 1 ng/ml і цикл вступає в стадію анеструса. Простагландини (PGE2 і PGF2a), беруть участь у процесі овуляції, тоді, як місцева продукція ендогенного PGF2a (однак не PGE2), значно знижується після овуляції (Kowalewski, 2018). Втручання у функцію P4 на рівні його ядерного рецептора (PGR) не запобігає овуляції у собак. Після імплантації та плацентації, чисельно, але не статистично вищі рівні P4 спостерігаються у вагітних сук. Відсутність будь-яких статистичних відмінностей пов'язано, швидше за все, з великими індивідуальними коливаннями та добовими сплесками (Kowalewski, 2017).

Після досягнення найвищих рівнів P4 починається функціональна і структурна лютеїнова регресія, яка характеризується поступовим зниженням рівня прогестерону, незважаючи на збільшення рівня PRL і LH. Лютеїнова регресія у першу чергу пов'язана зі структурними та функціональними змінами стероїдогенних клітин та процесами ремодельовання всередині лютеїнової паренхіми (Kowalewski, 2018). Сповільнюється дія стероїдогенного механізму, знижується експресія важливих лютеотропних факторів. PGE2-керована експресія PRL-рецептора зменшується.

Безпосередньо перед пологами секреції P4 у вагітних і невагітних собак починає відрізнятися, зокрема у вагітних сук протягом 12–24 години до пологів спостерігається різке зниження рівня P4 (de Carvalho Para & Kowalewski, 2020), одночасно збільшуються циркулюючі рівні PGF2a переважно фетально-плацентарного походження, що свідчить про гострий лютеолітичний процес. Тоді, як у псевдовагітних сук відбувається повільна лютеїнова регресія, яка триває до анеструса, внаслідок чого вміст гормону падає менше 1 ng/ml.

Як зазначено раніше, після овуляції незрілим первинним яйцеклітинам потрібно декілька днів, щоб отримати вторинну стадію розвитку ооцитів і набути здатності до запліднення, і у цьому процесі важливу роль відіграє P4, діючи через свій ядерний рецептор PGR (Reynaud et al., 2015). Під час імплантації матка піддається впливу високих концентрацій P4, які значно більші, ніж ті, які потрібні для підтримки вагітності. «Вікно запліднення» у сук відносно тривале що пов'язано з тривалим часом виживання сперматозоїдів в жіночих статевих шляхах та тривалим життям яйцеклітин у яйцеводах

(біля тижня) (Concannon et al., 2009). Міграція займає 9–10 днів, а останні бластоцисти можуть вилупитися вже на 19 день після сплеску ЛН. Імплантація матки та інвазія синхронізуються, починаючи з 17–18 дня ембріонального життя.

Наявні дані, що у собак лютеїновий сплеск проходить незалежно від лютеолізіну матки, однак матка може відігравати активну роль у контролі тривалості моноеструса. На відміну від людей, процес підготовки ендометрію до підтримання вагітності у сук не лімітований рівнем P4, а подібно до гризунів, обумовлений наявністю ембріонів (Graubner et al., 2017). Після імплантації материнські стромальні клітини далі розвиваються в децидуальні клітини плаценти і стають невід’ємною її частиною (Diessler et al., 2023), надалі вони експресують ядерний рецептор P4 (PGR) і рецептор окситоцину (OXTR) (Kowalewski, 2023b). Одного P4 досить для підтримки вагітності у раніше естрогенізованих сук.

Висновки. Нервово-гуморальна регуляція репродуктивної функції сук є складним процесом, що включає в себе синергію нервової системи і різних гормонів. Відомо, що центральна роль у регуляції репродуктивної функції належить гіпоталамусу, який виробляє гонадотропін-релізінговий гормон – стимулятор передньої частини гіпофізу у якій відбувається виділення гонадотропних гормонів. Ці гормони впливають на яєчники сук, регулюючи їхню функцію та циклічні зміни. Важлива роль у регуляції статевої функції сук належить яєчникам, які виробляють естрогени, такі як естрадіол, що впливають на розвиток і підтримку статевих ознак та регуляцію циклічності овуляції та підтримки вагітності. Прогестерон, який також виробляють яєчники підготовлює ендометрій для прийняття заплідненого яйцеклітини та підтримує вагітність. Відомо, що стан здоров’я, живлення та стан навколишнього середовища можуть впливати на репродуктивну функцію сук. Узгоджена дія всіх цих факторів забезпечує нормальний цикл розмноження сук та підтримує репродуктивне здоров’я та функцію. Проблеми з відтворенням сук можуть мати різноманітні причини, включаючи фізіологічні, патологічні та екзогенні чинники.

Зважаючи на наведене, актуальним напрямом наукових досліджень є вивчення фізіологічних особливостей нервово-гуморальної регуляції репродуктивної функції сук різних порід, що дозволить розробити індивідуальний підхід у відтворенні тварин, який сприятиме підвищенню продуктивності сук та життєздатності потомства.

References

1. Alvares, F., Sillero-Zubiri, C., Jhala, Y. V., Viranta, S., Koepfli, K.-P., Godinho, R., Krofel, M., Bogdanowicz, W., Hatlauf, J., Campbell, L., Werhahn, G., Senn, H., & Kitchener, A. (2019). Old World Canis spp. With taxonomic ambiguity: Workshop conclusions and recommendations. *Cibio*, *May*, 1–8. http://www.canids.org/Old_world_canis_taxonomy_workshop.pdf
2. Baalbergen, T. (2021). Ovulation timing in the bitch: Conception rate and influencing factors in 1401 estrus cycles. (*Master's thesis*)
3. Bathgate, R. A. D., Halls, M. L., van der Westhuizen, E. T., Callander, G. E., Kocan, M., & Summers, R. J. (2013). Relaxin Family Peptides and Their Receptors. *Physiological Reviews*, *93*(1), 405–480. Doi: [10.1152/physrev.00001.2012](https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2012)
4. Bergfelt, D. R., Peter, A. T., & Beg, M. A. (2014). Relaxin: A hormonal aid to diagnose pregnancy status in wild mammalian species. *Theriogenology*, *82*(9), 1187–1198. Doi: [10.1016/j.theriogenology.2014.07.030](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.07.030)
5. Bischoff, T. L. W. (1845). *Entwicklungsgeschichte des hunde-eies*. F. Vieweg und sohn.
6. Colvin, C. W., & Abdullatif, H. (2013). Anatomy of female puberty: The clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. *Clinical Anatomy*, *26*(1), 115–129. Doi: [10.1002/ca.22164](https://doi.org/10.1002/ca.22164)
7. Concannon, P. W. (2012). Research challenges in endocrine aspects of canine ovarian cycles. *Reproduction in Domestic Animals*, *47*, 6–12. Doi: [10.1111/rda.12121](https://doi.org/10.1111/rda.12121)

8. Concannon, P. W. (2009). Endocrinologic control of normal canine ovarian function. *Reproduction in Domestic Animals*, 44(2), 3–15. Doi: [10.1111/j.1439-0531.2009.01414.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01414.x)
9. Concannon, P. W. (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, 124, 3-4, 200–210. Doi: [10.1016/j.anireprosci.2010.08.028](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.028)
10. Concannon, P. W., Castracane, V. D., Temple, M., & Montanez, A. (2009). Endocrine control of ovarian function in dogs and other carnivores. *Animal Reproduction*, 6, 172–193. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:43599259>
11. Concannon, P., Tsutsui, T., & Shille. (2001). Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility*. Supplement, 57, 169–179. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:28793627>
12. Conley, A. J., Gonzales, K. L., Erb, H. N., & Christensen, B. W. (2023). Progesterone Analysis in Canine Breeding Management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 53(5), 931–949. Doi: [10.1016/j.cvsm.2023.05.007](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.05.007)
13. Cooper, C. E., & Withers, P. C. (2008). Animal Physiology. *Encyclopedia of Ecology: Volume 1-4, Second Edition*, 3, 228–237. Doi: [10.1016/B978-0-444-63768-0.00456-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63768-0.00456-X)
14. Creevy, K. E., Austad, S. N., Hoffman, J. M., O'Neill, D. G., & Promislow, D. E. L. (2016). The companion dog as a model for the longevity dividend. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(1). Doi: [10.1101/cshperspect.a026633](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026633)
15. da Silva, M. L. M., de Oliveira, R. P. M., & de Oliveira, F. F. (2020). Evaluation of sexual behavior and reproductive cycle of bitches. *Brazilian Journal of Development*, 6(10), 84186–84196. Doi: [10.34117/bjdv6n10-743](https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-743)
16. de Carvalho Papa, P., & Kowalewski, M. P. (2020). Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy. *Theriogenology*. Doi: [10.1016/j.theriogenology.2020.01.081](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.081)
17. De Gier, J., Beijerink, N. J., Kooistra, H. S., & Okkens, A. C. (2008). Physiology of the canine anoestrus and methods for manipulation of its length. *Reproduction in Domestic Animals*, 43, 157–164. Doi: [10.1111/j.1439-0531.2008.01156.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01156.x)
18. Dieleman, S. J., & Schoenmakers, H. J. N. (1979). Radioimmunoassays to determine the presence of progesterone and estrone in the starfish *Asterias rubens*. *General and Comparative Endocrinology*, 39(4), 534–542. Doi: [10.1016/0016-6480\(79\)90242-9](https://doi.org/10.1016/0016-6480(79)90242-9)
19. Diessler, M. E., Hernández, R., Gomez Castro, G., & Barbeito, C. G. (2023). Decidual cells and decidualization in the carnivoran endotheliochorial placenta. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1134874. Doi: [10.3389/fcell.2023.1134874](https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1134874)
20. Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). Canine and feline endocrinology-e-book. *Elsevier health sciences*.
21. Gobello, C. (2007). New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science*, 100(1–2), 1–13. Doi: [10.1016/j.anireprosci.2006.08.024](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.08.024)
22. Gobello, C. (2021). Revisiting canine pseudocyesis. *Theriogenology*, 167, 94–98. Doi: [10.1016/j.theriogenology.2021.03.014](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.03.014)
23. Graubner, F. R., Gram, A., Kautz, E., Bauersachs, S., Aslan, S., Ağaoğlu, A. R., Boos, A., & Kowalewski, M. P. (2017). Uterine responses to early pre-attachment embryos in the domestic dog and comparisons with other domestic animal species. *Biology of Reproduction*, 97, 197–216. Doi: [10.1093/biolre/iox063](https://doi.org/10.1093/biolre/iox063)
24. Hase, M., Hori, T., Kawakami, E., & Tsutsui, T. (2000). Plasma LH and Progesterone Levels before and after O vulation and Observation of Ovarian Follicles by Ultrasonographic Diagnosis System in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(3), 243–248. Doi: [10.1292/jvms.62.243](https://doi.org/10.1292/jvms.62.243)
25. Hatoya, S., Torii, R., Kumagai, D., Sugiura, K., Kawate, N., Tamada, H., Sawada, T., & Inaba, T. (2003). Expression of estrogen receptor α and β genes in the mediobasal hypothalamus, pituitary and ovary during the canine estrous cycle. *Neuroscience Letters*, 347(2), 131–135. Doi: [10.1016/s0304-3940\(03\)00639-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00639-6)

26. Holesh, J. E., Bass, A. N., & Lord, M. (2023). Physiology, Ovulation. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>
27. Hollinshead, F. K., & Hanlon, D. W. (2019). Normal progesterone profiles during estrus in the bitch: A prospective analysis of 1420 estrous cycles. *Theriogenology*, 125, 37–42. Doi: [10.1016/j.theriogenology.2018.10.018](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.10.018)
28. Hong, G. K., Payne, S. C., & Jane, J. A. (2016). Anatomy, physiology, and laboratory evaluation of the pituitary gland. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 49(1), 21–32. Doi: [10.1016/j.otc.2015.09.002](https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.09.002)
29. Ilahi, S., & Ilahi, T. B. (2022). Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary). StatPearls Publishing, *Treasure Island (FL)*. <http://europepmc.org/abstract/MED/30085581>
30. Kowalewski, M. P. (2014). Luteal regression vs. prepartum luteolysis: Regulatory mechanisms governing canine corpus luteum function. *Reproductive Biology*, 14(2), 89–102. Doi: [10.1016/J.REPBIO.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/J.REPBIO.2013.11.004)
31. Kowalewski, M. P. (2017). Regulation of Corpus Luteum Function in the Domestic Dog (*Canis familiaris*) and Comparative Aspects of Luteal Function in the Domestic Cat (*Felis catus*). Doi: [10.1007/978-3-319-43238-0_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43238-0_8)
32. Kowalewski, M. P. (2018). Selected Comparative Aspects of Canine Female Reproductive Physiology. *Encyclopedia of Reproduction*, 682–691. Doi: [10.1016/B978-0-12-809633-8.20527-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20527-X)
33. Kowalewski, M. P. (2023a). Advances in understanding canine pregnancy: Endocrine and morpho-functional regulation. *Reproduction in Domestic Animals*, 58 Suppl 2(S2), 163–175. Doi: [10.1111/RDA.14443](https://doi.org/10.1111/RDA.14443)
34. Kowalewski, M. P. (2023b). Advances in understanding canine pregnancy: Endocrine and morpho-functional regulation. *Reproduction in Domestic Animals*, 58(S2), 163–175. Doi: [10.1111/RDA.14443](https://doi.org/10.1111/RDA.14443)
35. Kowalewski, M. P., Gram, A., Kautz, E., & Graubner, F. R. (2015). The Dog: Nonconformist, Not Only in Maternal Recognition Signaling. *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*, 216, 215–237. Doi: [10.1007/978-3-319-15856-3_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_11)
36. Kowalewski, M. P., Michel, E., Gram, A., Boos, A., Guscetti, F., Hoffmann, B., Aslan, S., & Reichler, I. (2011). Luteal and placental function in the bitch: Spatio-temporal changes in prolactin receptor (PRLr) expression at dioestrus, pregnancy and normal and induced parturition. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9. Doi: [10.1186/1477-7827-9-109](https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-109)
37. Kulus, M., Wiczorkiewicz, M., Kulus, J., Skowroński, M. T., Kranc, W., Bukowska, D., Wąsiatycz, G., Kempisty, B., & Antosik, P. (2021). Potential of aquaporins and connexins in dogs and their relation to the reproductive tract. *Medycyna Wet.*, 77, 65–71. Doi: [10.21521/mw.6491](https://doi.org/10.21521/mw.6491)
38. Lindh, L., Kowalewski, M. P., Günzel-Apel, A.-R., Goericke-Pesch, S., Myllys, V., Schuler, G., Dahlbom, M., Lindeberg, H., & Peltoniemi, O. A. T. (2022). Ovarian and uterine changes during the oestrous cycle in female dogs. *Reproduction, Fertility and Development*, 35(4), 321–337. Doi: [10.1071/rd22177](https://doi.org/10.1071/rd22177)
39. Lizneva, D., Rahimova, A., Kim, S. M., Atabekov, I., Javaid, S., Alamoush, B., Taneja, C., Khan, A., Sun, L., Azziz, R., Yuen, T., & Zaidi, M. (2019). FSH beyond fertility. *Frontiers in Endocrinology*, 10(MAR), 438103. Doi: [10.3389/FENDO.2019.00136/BIBTEX](https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00136/BIBTEX)
40. Marinelli, L., Rota, A., Carnier, P., Da Dalt, L., & Gabai, G. (2009). Factors affecting progesterone production in corpora lutea from pregnant and diestrous bitches. *Animal Reproduction Science*, 114(1–3), 289–300. Doi: [10.1016/J.ANIREPROSCI.2008.10.001](https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2008.10.001)
41. Marques, P., Skorupskaitė, K., Rozario, K. S., Anderson, R. A., & George, J. T. (2022). Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
42. Martin, N., Höftmann, T., Politt, E., Hoppen, H. O., Sohr, M., Günzel-Apel, A. R., & Einspanier, A. (2009). Morphological examination of the corpora lutea from pregnant bitches

- treated with different abortifacient regimes. *Reproduction in Domestic Animals*, 44(SUPPL. 2), 185–189. Doi: [10.1111/J.1439-0531.2009.01430.X](https://doi.org/10.1111/J.1439-0531.2009.01430.X)
43. Milani, C., Rota, A., Olsson, U., Paganotto, A., & Holst, B. S. (2021). Serum concentration of mineralocorticoids, glucocorticoids, and sex steroids in peripartum bitches. *Domestic Animal Endocrinology*, 74, 106558. Doi: [10.1016/j.domaniend.2020.106558](https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106558)
44. Nedresky, D., & Singh, G. (2022). Physiology, Luteinizing Hormone. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/>
45. Nowak, M., Boos, A., & Kowalewski, M. P. (2018). Luteal and hypophyseal expression of the canine relaxin (RLN) system during pregnancy: Implications for luteotropic function. *PLoS One*, 13(1). Doi: [10.1371/JOURNAL.PONE.0191374](https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0191374)
46. Nowak, M., Gram, A., Boos, A., Aslan, S., Ay, S. S., Önyay, F., & Kowalewski, M. P. (2017). Functional implications of the utero-placental relaxin (RLN) system in the dog throughout pregnancy and at term. *Reproduction*, 154(4), 415–431. Doi: [10.1530/REP-17-0135](https://doi.org/10.1530/REP-17-0135)
47. Okafor, I. A., Okpara, U. D., & Ibeabuchi, K. C. (2022). The Reproductive Functions of the Human Brain Regions: A Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 15(2), 102. Doi: [10.4103/JHRS.JHRS_18_22](https://doi.org/10.4103/JHRS.JHRS_18_22)
48. Onclin, K., Murphy, B., & Verstegen, J. P. (2002). Comparisons of estradiol, LH and FSH patterns in pregnant and nonpregnant beagle bitches. *Theriogenology*, 57, 1957–1972. Doi: [10.1016/s0093-691x\(02\)00644-1](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(02)00644-1)
49. Papa, P. C., & Hoffmann, B. (2011). The Corpus Luteum of the Dog: Source and Target of Steroid Hormones? *Reproduction in Domestic Animals*, 46(4), 750–756. Doi: [10.1111/J.1439-0531.2010.01749.X](https://doi.org/10.1111/J.1439-0531.2010.01749.X)
50. Park, C. J., Lin, P.-C., Zhou, S., Barakat, R., Bashir, S. T., Choi, J. M., Cacioppo, J. A., Oakley, O. R., Duffy, D. M., & Lydon, J. P. (2020). Progesterone receptor serves the ovary as a trigger of ovulation and a terminator of inflammation. *Cell Reports*, 31(2). Doi: [10.1016/j.celrep.2020.03.060](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.060)
51. Pereira, M. M., Mainigi, M., & Strauss III, J. F. (2021). Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. *Human Reproduction Update*, 27(4), 651–672. Doi: [10.1093/humupd/dmab003](https://doi.org/10.1093/humupd/dmab003)
52. Rance, N. E., Krajewski, S. J., Smith, M. A., Cholanian, M., & Dacks, P. A. (2010). Neurokinin B and the hypothalamic regulation of reproduction. *Brain Research*, 1364, 116–128. Doi: [10.1016/j.brainres.2010.08.059](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.059)
53. Reynaud, K., Saint-Dizier, M., Tahir, M. Z., Havard, T., Harichaux, G., Labas, V., Thoumire, S., Fontbonne, A., Grimard, B., & Chastant-Maillard, S. (2015). Progesterone Plays a Critical Role in Canine Oocyte Maturation and Fertilization. *Biology of Reproduction*. Doi: [10.1095/biolreprod.115.130955](https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.130955)
54. Reynaud, K., Saint-Dizier, M., Thoumire, S., & Chastant-Maillard, S. (2020). Follicle growth, oocyte maturation, embryo development, and reproductive biotechnologies in dog and cat. *Clinical Theriogenology*, 12(3), 189–203. <https://clinicaltheriogenology.net/index.php/CT/article/view/9229>
55. Rougier, C., Hieronimus, S., Panaia-Ferrari, P., Lahlou, N., Paris, F., & Fenichel, P. (2019). Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency in two infertile men without FSH β gene mutation: Case report and literature review. *Annales d'Endocrinologie*, 80(4), 234–239. Doi: [10.1016/J.ANDO.2019.06.002](https://doi.org/10.1016/J.ANDO.2019.06.002)
56. Singh, L. K., Bhimte, A., Pipelu, W., Mishra, G. K., & Patra, M. K. (2018). Canine pseudopregnancy and its treatment strategies. *Depression*, 17(19), 20.
57. Singh, M., Su, C., & Ng, S. (2013). Non-genomic mechanisms of progesterone action in the brain. *Frontiers in Neuroscience*, 7(7 SEP), 60052. Doi: [10.3389/FNINS.2013.00159/BIBTEX](https://doi.org/10.3389/FNINS.2013.00159/BIBTEX)
58. Verstegen-Onclin, K., & Verstegen, J. (2008). Endocrinology of pregnancy in the dog: a review. *Theriogenology*, 70(3), 291–299. Doi: [10.1016/j.theriogenology.2008.04.038](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.038)

59. Wang, H.-Q., Zhang, W.-D., Yuan, B., & Zhang, J.-B. (2021). Advances in the regulation of mammalian follicle-stimulating hormone secretion. *Animals*, 11(4), 1134. Doi: [10.3390/ani11041134](https://doi.org/10.3390/ani11041134)
60. Wang, H. Q., Zhang, W. Di, Yuan, B., & Zhang, J. B. (2021). Advances in the Regulation of Mammalian Follicle-Stimulating Hormone Secretion. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 11(4). Doi: [10.3390/ANI11041134](https://doi.org/10.3390/ANI11041134)
61. Widayati, D. T., & Pangestu, M. (2020). Effect of follicle-stimulating hormone on Bligon goat oocyte maturation and embryonic development post in vitro fertilization. *Veterinary World*, 13(11), 2443–2446. Doi: [10.14202/VETWORLD.2020.2443-2446](https://doi.org/10.14202/VETWORLD.2020.2443-2446)
62. Wijewardana, V., Sugiura, K., Wijesekera, D. P. H., Hatoya, S., Nishimura, T., Kanegi, R., Ushigusa, T., & Inaba, T. (2015). Effect of ovarian hormones on maturation of dendritic cells from peripheral blood monocytes in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(7), 771–775. Doi: [10.1292/jvms.14-0558](https://doi.org/10.1292/jvms.14-0558)