

prof. dr hab. Krystyna Pierzchała-Koziec

Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie

# Zaburzenia hormonalnej regulacji rozrodu

## The disturbances of the hormonal regulation of reproduction

### Streszczenie

Reprodukcja jest procesem zależnym od prawidłowej aktywności wielu neuropeptydów i interakcji układów hormonalnych regulujących funkcje gonad oraz zachowania seksualne. Interakcja układu hormonalnego z nerwowym i immunologicznym jest konieczna dla prawidłowego rozrodu. Najważniejszymi hormonami regulującymi rozród zwierząt są hormony osi podwzgórze – przysadka – gonady (HPG). Wśród czynników zaburzających aktywność tej osi można wskazać: homozygotyczność populacji, środowisko, nieprawidłowe żywienie, sterylizacja, a także wiek zwierząt. Najczęściej obserwowanymi skutkami zaburzeń układu hormonalnego są nieprawidłowe cykle rujowe, problemy z zapłodnieniem, ciążą, laktacją.

### Słowa kluczowe

hormony, cykl rujowy, zaburzenia, psy, koty

### Abstract

Reproduction depends on a proper activity of neuro-peptides and interactions of the hormone systems which manage gonad functions and sexual behavior. A close interaction of the endocrine, nervous and immune systems is essential for a proper reproduction. The hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG) are the most important in the regulation of the reproduction process. Among factors affecting the activity of HPA axis are: population homozygosity, environment, unbalanced feeding, sterilization, and animal aging. The most common endocrine disorders are the incorrect estrus cycle, problems with fertilization, pregnancy and lactation.

### Keywords

hormones, estrus cycle, disorders, canine, feline

Najważniejszymi hormonami regulującymi prawidłowy rozród zwierząt są hormony osi podwzgórzowo-przysadkowej-gonadowej (HPG, ang. *hypothalamus-pituitary-gonadal axis*). W jądrze nadwzrostkowym podwzgórza znajdują się neurony syntetyzujące gonadoliberynę (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*), która uwalniana jest do krążenia wrotnego przysadki w wyniosłości pośrodkowej. Gonadoliberyna jest deka-peptydem stymulującym syntezę i sekrecję gonadotropin: hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) z przedniego (gruczołowego) płata przysadki. Niektórzy naukowcy zaliczają do gonadotropin oprócz LH i FSH także prolaktynę, która ma istotne znaczenie w hormonalnej regulacji ciąży u suk (3). Gonadotropiny uwalnione do obwodowego krążenia krwi łączą się z odpowiednimi receptorami w gonadach (jajnikach i jądrach) i stymulują syntezę oraz uwalnianie hormonów płciowych – testosteronu u samców, estradiolu i progesteronu u samic. Pomiedzy poziomami osi HPG istnieje sprzężenie zwrotne, głównie ujemne, wyjątkiem jest dodatnie sprzężenie zwrotne pomiędzy estrogenami pęcherzyka jajnikowego a FSH i LH w fazie folikularnej cyklu rujowego.

Oprócz hormonów osi HPG na proces rozrodu wpływają hormony tkan-

kowe, między innymi w jajniku – inhibiny, aktywiny, w łożysku – relaksyna, a także hormony wydzielane z innych gruczołów endokrynych – nadnerczy, tarczycy, trzustki. W nadnerczach syntetyzowane są androgeny (testosteron), estrogeny (estradiol), progestageny (progesteron), które mogą wpływać na regulację rozrodu w przypadku ich nadmiernego stężenia. Stwierdzono także negatywny wpływ hormonów kory nadnerczy wydzielanych podczas reakcji stresowej (glikokortykoidy, mineralokortykoidy) na procesy rozrodcze (1, 2).

**Sezonowe zmiany aktywności hormonalnej tarczycy u zwierząt żyjących w naturalnym środowisku mają istotny wpływ na aktywność osi HPG. Zaburzenia syntezy i sekrecji hormonów tarczycy mogą przyczyniać się do bezpłodności u samic i samców (6).**

Niedoczynność, jak i nadczynność tarczycy u samic, powodujące zmiany metabolizmu, negatywnie wpływają na rozwój narządów rozrodczych – jajników, łożyska, a także na laktację. U samców hormony tarczycy – tyroksyna (T4) i trójjodotyronina (T3) – wpływają na komórki Sertoliego i Leydiga

w jądrach, regulując spermatogenezę oraz syntezę testosteronu (6, 17).

Stwierdzono, że insulinooporna cukrzyca (DM II) często występuje u suk z zaburzeniami cyklu rujowego, ciąży, a cukrzyca ciążowa (GDM) może współistnieć u suk z przetrwałymi ciałkami żółtymi i w czasie rzekomej ciąży (12).

Wśród innych czynników zaburzających aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej można także wskazać: homozygotyczność populacji, środowisko, nieprawidłowe żywienie, sterylizację, a także wiek zwierząt. Najczęściej obserwowanymi skutkami zaburzeń układu hormonalnego są: nieprawidłowe cykle rujowe, problemy z zapłodnieniem, ciążą, laktacją.

Pomimo wieloletnich badań zaburzeń rozrodu u zwierząt gospodarskich i towarzyszących wciąż nie ma jednoznacznych wyników wskazujących/określających przyczyny problemów z układem rozrodczym samic i samców. Ze względu na sezonową poliestrualność psów i kotów trudno jest przewidzieć, zapobiegać i leczyć zaburzenia w ich rozrodzie.

Dlatego też celem tego krótkiego przeglądu literatury było przede wszystkim przedstawienie wybranych przyczyn i skutków zaburzeń syntezy i sekrecji hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej u suk i kotek.

### Hormony osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej podczas cyklu rujowego

Hormonalna regulacja cyklu rujowego (jajnikowego) rozpoczyna się od aktywacji syntezy i sekrecji gonadoliberyny (GnRH) z podwzgórza. Okres półtrwania GnRH wynosi 2-4 min, jego sekrecja jest pulsacyjna i kontrolowana przez nerwowy generator pulsów w podwzgórzu (13). Wykazano, że istotną rolę w stymulacji wydzielania GnRH mają neurony podwzgórza syntetyzujące i wydzielające kisspeptyny, wśród których największe znaczenie ma peptyd złożony z 54 aminokwasów (Kiss-54). Kisspeptyna-54 syntetyzowana w jądrze przekomorowym podwzgórza stymuluje wyrzut GnRH; natomiast kisspeptyna w jądrze łukowatym podwzgórza wraz z neurokininą B i dopaminą tworzy

układ KND decydujący o cykliczności wydzielania GnRH. Neurokinina B kontroluje pętlę zwrotną, dzięki której steroidy płciowe wpływają na syntezę GnRH, a dynorfina jest peptydem opioidowym, regulującym sprzężenie zwrotne pomiędzy progesteronem i gonadoliberyną (10, 13).

Niezależnie od gatunku zwierząt aktywność GnRH i jej receptorów w przysadce rozpoczyna się pod koniec fazy *anestrus* cyklu rujowego. Zwiększone stężenie GnRH stymuluje wydzielanie hormonu folikulo-tropowego (FSH) z części gruczołowej przysadki, który wraz z krwią dociera do pęcherzyków jajnikowych i powoduje ich wzrost oraz sekrecję estrogenów. Estrogeny na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego powodują zwiększenie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) z przysadki. W okresie przedowulacyjnym (rujowym) jest największe stężenie LH, które wraz z estrogenami powoduje owulację. Po owulacji dochodzi do spadku stężenia zarówno gonadotropin, jak i estrogenów, a powstałe ciało żółte syntetyzuje progesteron hamujący sekrecję GnRH i tym samym blokuje rozpoczęcie kolejnego cyklu jajnikowego (rujowego). Progesteron jest konieczny do utrzymania ciąży, w zależności od gatunku samic syntetyzowany jest przez ciało żółte (ciążowe) lub przez łożysko. Przed porodem następuje zniesienie bloku progesteronowego, między innymi przez glikokortykoidy nadnerczy płodu, zwiększa się aktywność receptorów oksytocynowych w mięśniach gładkich macicy, wzrasta także stężenie oksytocyny we krwi, nawet do  $12,9 \pm 13,9$  pg/ml (8).

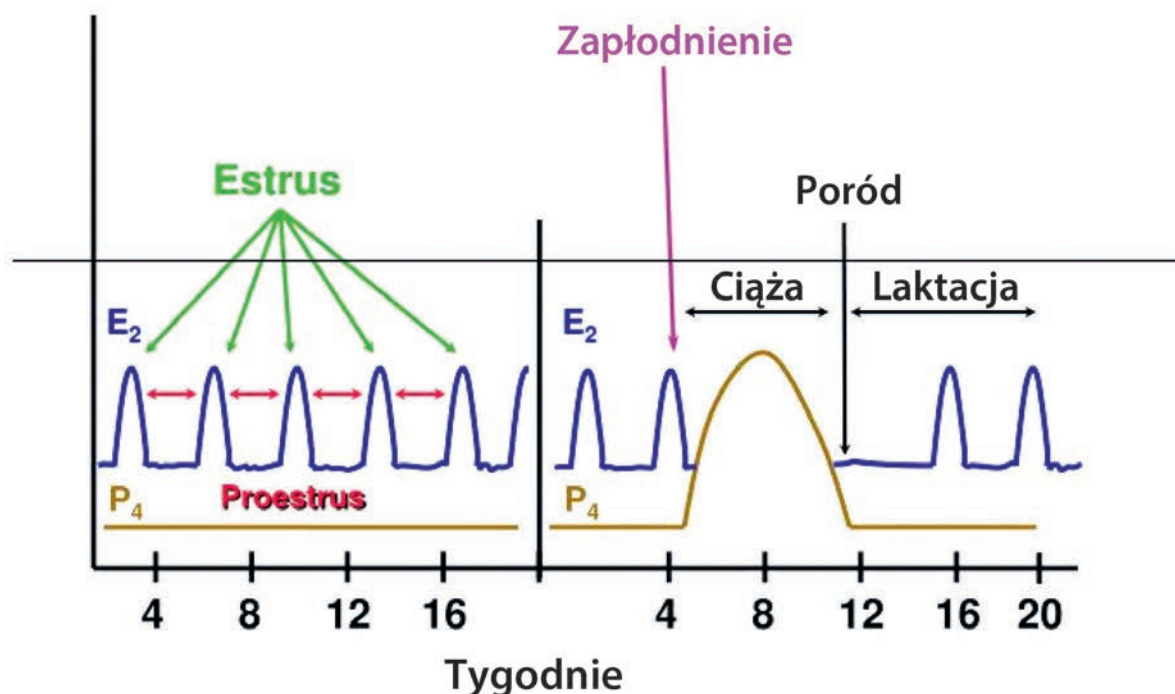
### Cykl rujowy u kotek i suk

Kot domowy (łac. *Felis catus*) należy do zwierząt sezonowo poliestrualnych. Kotki dziko żyjące przejawiają aktywność rozrodczą w warunkach wydłużającego się dnia, od końca lutego do września lub nawet początku października. U tych samic zaobserwowano średnio 6 (2-12) cykli rujowych w sezonie. Utrzymywanie zwierząt w warunkach hodowlanych/domowych może zmieniać tę sezonowość lub prowadzić do jej zaniku w związku z oddziaływaniem sztucznych czynników środowiskowych, zwłaszcza oświe-

tlenia. Wydłużające się okno świetlne jest równoległe ze zmniejszeniem stężenia melatoniny i stanowi dodatkowy sygnał do wszczęcia uaktywnienia sekrecji GnRH z podwzgórza (9).

**Cykl rujowy kotek składa się z faz: przedrujowej (łac. *proestrus*, 1-3 dni), rui właściwej (*estrus*, 6 dni), która powinna być zakończona owulacją, zwykle prowokowaną. Po owulacji następuje faza lutealna (łac. *diestrus*), która może trwać około 35 dni w przypadku ciąży rzekomej i 65-66 dni w ciąży prawidłowej. Po zakończeniu fazy lutealnej i obniżeniu stężenia progesteronu rozpoczyna się faza międzyrujowa (łac. *interestrus*) trwająca do 10 dni w okresie aktywności płciowej. Natomiast w fazie spokoju płciowego (łac. *anestrus*) w miesiącach jesiennych i zimowych, z krótkimi dniami świetlnymi, występuje brak aktywności jajników.**

W fazie *proestrus* u kotek zachodzą intensywne zmiany w sekrecji hormonów gonadotropowych – najpierw wzrasta wydzielanie FSH z przysadki, która łączy się z aktywnymi receptorami w komórkach pęcherzyka jajnikowego. Rozwijający się pęcherzyk jajnikowy syntetyzuje estrogeny – najwięcej estradiolu  $17\beta$  (E2), a w mniejszych stężeniach estronu i estriolu. Przy najwyższym stężeniu estradiolu i LH może nastąpić owulacja, ale pod warunkiem kopulacji (owulacja prowokowana). Po owulacji fragmenty pęcherzyka jajnikowego przekształcane są w procesie luteinizacji do ciała żółtego (łac. *corpus luteum*) syntetyzującego progesteron (P4) – jest to faza *diestrus*. Jeżeli kotka jest ciężarna, to *diestrus* trwa 65-66 dni, natomiast jeśli nie ma ciąży, to okres ten kończy się po 30-35 dniach (ryc. 1) wraz z zanikiem ciała żółtego. Ciało żółte ulega atrezji regulowanej przez prostaglandynę E2 (PGE2), w procesie tym ►



Ryc. 1. Hormonalne zmiany w cyklu jajnikowym u kotki

nie uczestniczy prostaglandyna F2a (PGF2a) pochodzenia endometrialnego. Prostaglandyna F2a wydzielana jest z endometrium macicy u nieciążarnych samic w późnej fazie lutealnej, powoduje regresję ciała żółtego i w efekcie spadek sekrecji progesteronu. Brak progesteronu jest sygnałem do wydzielania gonadoliberyny/

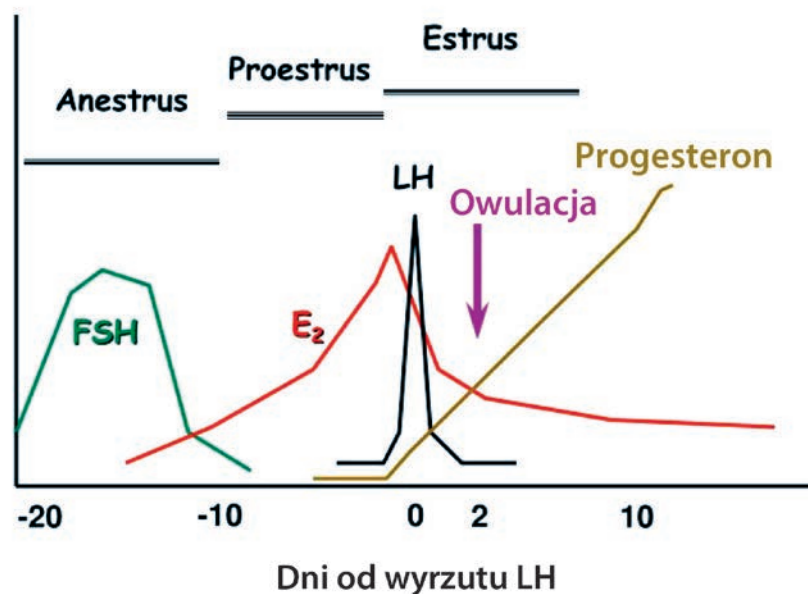
gonadotropin i rozpoczęcia nowego cyklu rujowego. PGF2a jest wydzielana w bardzo małych stężeniach u suk i kotek, dlatego też powrót do rui jest znacznie dłuższy (14).

Dojrzałość płciowa suk jest zróżnicowana w zależności od rasy i cech osobniczych, suki większości ras są zdolne do rozrodu w wieku oko-

ło 2 lat. Cykl rujowy u suk występuje tylko raz w okresie sezonu rozrodczego i może mieć długość 10 miesięcy (rasy pierwotne) lub 5-6 miesięcy (owczarek niemiecki). Cykl rujowy suki (ryc. 2) składa się z fazy *anestrus* (międzyrujowy, 6 miesięcy), pod koniec tego okresu rozpoczyna się faza przygotowawcza – *praproestrus* (około 10 dni), następnie są: *proestrus* (około 10 dni), *estrus* (około 10 dni) i *diestrus* (łac. *metestrus*, około 60 dni). W każdej z tych faz występują zmiany w wydzielaniu hormonów osi HPG (3).

Wzrost stopnia wydzielania GnRH pod koniec fazy *anestrus* (faza przygotowawcza) przyczynia się do stymulacji sekrecji FSH oraz podniesienia stężenia estradiolu we krwi (faza *proestrus*). Największy wzrost stężenia estradiolu we krwi występuje 24-48 godzin przed przedowulacyjnym wyrzutem LH, potem w czasie *estrus* stężenie steroidu maleje.

W przeciwieństwie do innych gatunków samic u suk dochodzi do przedowulacyjnej luteinizacji ściany pęcherzyków jajnikowych, co wpływa na niewielki wzrost stężenia progesteronu do około 2-3 ng/ml (6-9 nmol/l) w czasie maksymalnego stężenia hormonu luteinizującego (LH). Stwierdzo-



Ryc. 2. Hormonalny cykl płciowy u suki

no także stałe stężenie progesteronu (P4) w czasie *proestrus* utrzymującego się w przedziale wartości od 0,2 ng/ml do 0,5 ng/ml. Ze względu na szybkie rozpoczęcie po owulacji sekrecji P4 przez aktywne ciało żółte, profil jego stężenia jest podobny u suk ciężarnych i nieciężarnych. W fazie spokoju hormonalnego (łac. *anestrus*) stężenia estradiolu i progesteronu utrzymują się na niewielkim poziomie (3).

### Zaburzenia cyklu rujowego

Najczęstszymi zaburzeniami cyklu rujowego są: pierwotny *anestrus*, zbyt długie fazy *diestrus* i *anestrus*, bezobjawowe ruje. Zaburzenia hormonalne osi HPG, tarczycy lub nadnerczy są rzadziej diagnozowane, ale wpływają na prawidłowy przebieg cyklu rujowego i mogą doprowadzić nawet do niepłodności. Pomiar stężenia hormonów cyklu rujowego jest trudny, wymaga odpowiednich metod i aparatury, a publikowane wyniki istotnie różnią się pomiędzy poszczególnymi laboratoriami (tab. 1). Prawidłowy pomiar stężenia progesteronu, LH oraz estrogenów, głównie estradiolu, pozwala na określenie fazy cyklu rujowego, wyznaczenie terminu krycia i rozpoznanie stanów patologicznych, takich jak torbiele jajnikowe lub hormonalnie aktywne nowotwory jajników (3).

Niedoczynność tarczycy i brak tyroksyny (T4) oraz trójiodotyroniny (T3) są przyczyną zaburzonych cykli rujowych, a także charakterystycznych objawów, takich jak otyłość, wyłysienia, mała aktywność fizyczna (6).

Rozpoczęcie i utrzymanie cykli rujowych jest regulowane kompleksowo przez negatywne i pozytywne sprzężenia zwrotne w osi HPG. Dlatego też terapeutyczne stosowanie naturalnych/syntetycznych hormonów jest częste w celu kontroli i synchronizacji rui u wielu gatunków zwierząt. Najczęściej stosuje się progesteron lub progestageny, np. altrenogest, octan megestrolu (7).

### Zaburzenia układu endokrynnego w czasie ciąży

Prawidłowy przebieg ciąży uwarunkowany jest przede wszystkim hormonami – progesteronem, prolaktyną i LH. W odróżnieniu od samic innych gatun-

| Faza aktywności hormonalnej | Progesteron ng/ml | Estradiol pg/ml |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|
| <i>Anestrus</i>             | < 1,0             | 15,8            |
| Faza lutealna               | > 1,0             | 0,16            |
| Po owulacji                 | 15,1±3,2          | 40              |
| Implantacja                 | 30,5-61,2         | 60              |
| Ciąża dzień 11.             | 22,2±4,1          | 8-12            |
| Ciąża dzień 21.             | 35,2±6,1          | 12              |
| 3 godziny przed porodem     | 0,7-1,0           | 44              |
| Ciąża rzekoma 0-40 dni      | 24,4±6,1          | 12              |
| Ciąża rzekoma 44-56 dni     | 2,0±0,3           | 7-34            |
| Ciąża rzekoma 62-69 dni     | 1,0±0,2           | 40              |

Tab. 1. Stężenie progesteronu i estradiolu we krwi kotek w czasie cyklu rujowego i ciąży (4, 8, 14, 16)

ków progesteron u suk syntetyzowany jest tylko w ciałku żółtym, nie stwierdzono syntezy tego steroidu w innych tkankach układu rozrodczego. Synteza progesteronu stymulowana jest najpierw przez LH oraz prostaglandynę E (PGE2), a w kolejnych tygodniach ciąży obserwowany jest luteotropowy wpływ prolaktyny. Wydzielanie prolaktyny jest stale hamowane przez uwalniany z podwzgórza do przysadkowych naczyń wrotnych podwzgórzowy hormon hamujący – dopaminę.

Nadmierne wydzielanie prolaktyny (hiperprolaktynemia), a w efekcie ciągła stymulacja syntezy progesteronu może doprowadzić do nieregularnych cykli rujowych, a nawet skutkować całkowitym zahamowaniem cykliczności. Ponadto hiperprolaktynemia może być przyczyną niepłodności.

Przedwczesne porody u suk mogą być spontaniczne (ronienie) na skutek zaburzenia sekrecji PGF2a lub wysokich stężeń dopaminy. W przypadku konieczności terminacji ciąży ►

## Zaburzenia hormonów po sterylizacji

Przeprowadzenie sterylizacji kotek w programach ograniczania niechcianej populacji zwierząt często jest nieskuteczne i może wymagać drugiej, inwazyjnej operacji. Pewnym rozwiązaniem mogłoby być monitorowanie stężenia hormonów – progesteronu i LH – we krwi przy pomocy metody radioimmunologicznej lub testu ELISA. Niestety, testy są kosztowne, wymagają specjalistycznej aparatury i laboratorium. W celu uniknięcia niepotrzebnych kosztów, a także cierpienia zwierząt opracowano półilościowy test immunomigracji do określenia stężenia LH (Witness LH test), relatywnie łatwy do wykonania, wymagający tylko kropli krwi (11). Stężenie LH powyżej granicznego kalibratora 1 ng/ml potwierdza całkowitą sterylizację kotek. W przypadku stężenia LH poniżej tej wartości wskazuje się na konieczność wykonania powtórnego zabiegu.



► ży sukcom podaje się dużą dawkę prostaglandyny F2a lub inhibitorów prolaktyny.

Ropomacicze (łac. *pyometra*) najczęściej występuje od ok. 1,5 do 2 miesięcy po ostatniej rui, w fazie lutealnej cyklu płciowego lub tuż po niej. W wyniku bardzo wysokiego stężenia progesteronu i zachwiania równowagi hormonalnej (także estrogenów) dochodzi do rozrostu błony śluzowej macicy, zasiedlenia jej przez bakterie i rozwoju silnego, ropnego zapalenia.

Zapalenie macicy występuje głównie u starszych suk, które nigdy nie rodziły. Może też być powikłaniem po podawaniu estrogenów lub wtórnym objawem po obumarciu płodu w macicy, zatrzymaniu łożyska po porodzie (5).

## Inne zaburzenia hormonalne

Hiperandrogenizm występuje u niekastrowanych samców psów, a u samic i kastrowanych samców nazywany jest jako łysienie X (łac. *Allopecia X*, pseudo-Cushing). Charakterystycznymi objawami są: utrata sierści, zmiany na skórze, hiperpigmentacja, nieregularne cykle rujowe, przedłużona faza *anestrus*, wirylizacja (11, 15).

Hiperestrogenizacja może wystąpić u samców i samic, objawiając się letargiem, gorączką, infekcjami, niepłodnością. Przyczyn tego zaburzenia hormonalnego upatruje się w nieprawidłowej suplementacji estrogenami lub testosteronem, występowaniu cyst jajnika.

Hormonalnie czynne guzy jajnika wydzielające nadmierną ilość hormonów płciowych mogą być sprzężone z chorobą Cushinga, zaburzeniami tarczycy. Zarówno wysokie stężenie kortyzolu, jak i hormonów tarczycy może stymulować nadprodukcję estrogenów (1, 2, 4).

Podobnie jak u suk, u kotek nadmiar estrogenów i progesteronu, będący wynikiem cyst jajnikowych lub zaburzeń kory nadnerczy, może powodować łysienie, brak owulacji, ropomacicze. W sytuacji chronicznego nadmiernego stężenia progesteronu może dojść do insulinoniewrażliwości receptorów i rozwoju cukrzycy. Natomiast hipoluteoidyzm (niskie stężenie progesteronu) wynikający z patologii podwzgórzowo-przysadkowej lub zaburzeń jajników prowadzi do poronień i niepłodności kotek (3).

## Skutki terapeutycznego stosowania hormonów osi HPG

Stosowanie analogów progesteronu w celu kontroli rui może powodować powstanie torbieli pęcherzykowych. Z kolei stosowanie GnRH lub jej analogu (gonadoreliny) może wywołać farmakologiczną kastrację. Epizodyczne lub pulsacyjne podawanie GnRH stymuluje wydzielanie gonadotropin z przysadki w przypadku leczenia niepłodności lub indukowania owulacji. Natomiast ciągle/chroniczne podawanie GnRH powoduje desensytyzację receptorów w komórkach gonadotropowych przysadki, a w rezultacie może doprowadzić do niepłodności u kotów (10).

## Podsumowanie

Poznanie hormonalnej regulacji procesów rozrodczych pozwoli na prawidłową ocenę przebiegu cyklu rujowego, ciąży u bardzo zróżnicowanych pod względem endokrynnym samic, jakimi są kotki i suki. W wielu przypadkach ograniczy także negatywne skutki terapeutycznego stosowania hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej. Zrozumienie interakcji układu nerwowego i endokrynnego umożliwi wyeliminowanie lub skuteczne leczenie chorób metabolicznych (cukrzyca), niedoczynności tarczycy lub nadczynności nadnerczy, które zaburzają rozwój zwierząt. ■

## Piśmiennictwo

1. Baranowska E.S., Wiebke A., Idkowiak J.: *Monogenic Disorders of Adrenal Steroidogenesis*. „Horm Res Paediatr”, 2018, 89, 292-310.
2. Brandon P., Reines B.P., Wagner R.A.: *Resurrecting FUS: Adrenal Androgens as an Ultimate Cause of Hematuria, Periuria, Pollakuria, Stranguria, Urolithiasis and Obstruction in Neutered Cats*. „Front Vet Sci”, 2018, 5, 1-7.
3. Bukowska D., Włodarczyk R., Jaśkowski J.M.: *Najczęstsze przyczyny zaburzeń płodności psów. Część II. Samice*. „Życie Wet”, 2009, 84, 144-147.
4. Chatdarong K., Ponglowhapan S., Karlsson A., Linde-Forsberg C.: *The effect of ACTH stimulation on cortisol and progesterone concentrations in intact and ovariectomized domestic cats*. „Theriogenology”, 2006, 66, 1482-1487.
5. Gultiken N., Yarim M., Yarim G.F., Gacar A., Mason J.I.: *Expression of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase in ova-*

*rian and uterine tissue during diestrus and open cervix cystic endometrial hyperplasia-pyometra in the bitch*. „Theriogenology”, 2016, 86, 572-578.

6. Johnson Ch.A.: *Thyroid issues in reproduction*. „Vet Clin NA: Small Anim Pract”, 2002, 17, 129-132.
7. Jurka P., Max A., Trębacz P., Sapierzyński R.: *Oestrus-like symptoms in pregnant bitches*. „Acta Sci Pol Zootechnica”, 2016, 15, 19-30.
8. Max A.: *Farmakologiczne sterowanie porodem u małych zwierząt*. „Mag Wet”, 2011, 8, 1-5.
9. Max A.: *Fotoperiod i melatonina w rozrodzie ssaków: gryzonie, króliki, koty*. „Życie Wet”, 2015, 90, 35-38.
10. Moore A.M., Coolen L.M., Lehman M.N.: *In vivo imaging of the GnRH pulse generator reveals a temporal order of neuronal activation and synchronization during each pulse*. „PNAS”, 2022, 119, 1-12.
11. Morrow L.D., Gruffydd-Jones T.J., Skillings E., Welsh C.P., Murray J.K.: *Field study assessing the performance of a patient-side blood test to determine neuter status in female cats based on detection of luteinising hormone*. „J Feline Med Surg”, 2019, 21, 553-558.
12. Niaz K., Maqbool F., Fazlullah Khan F. et al.: *Comparative occurrence of diabetes in canine, feline, and few wild animals and their association with pancreatic diseases and ketoacidosis with therapeutic approach*. „Vet World”, 2018, 11, 410-422.
13. Ozawa H.: *Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system*. „Reprod Med Biol”, 2022, 21, 1-9.
14. Siemieniuch M.: *Fizjologia cyklu rujowego u samicy kota domowego*. „Weterynaria”, 2013, 1, 1-6.
15. Tibold A., Thuróczy J.: *Progesterone, oestradiol, FSH and LH concentrations in serum of progesterone-treated pregnant bitches with suspected luteal insufficiency*. „Reprod Dom Anim”, 2009, 2, 129-132.
16. Verhage H.G., Beamer N.B., Brenner R.M.: *Plasma levels of estradiol and progesterone in the cat during polyestrus, pregnancy and pseudopregnancy*. „Biol Reprod”, 1976, 14, 579-585.
17. Wilbourn R.R., Maxwell H.S.: *Clinical approaches to infertility in the bitch*. „Vet Clin NA: Small Anim Pract”, 2012, 42, 457-468.

prof. dr hab. Krystyna

Pierzchała-Koziec

Katedra Fizjologii

i Endokrynologii Zwierząt

Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt

Uniwersytet Rolniczy w Krakowie

Al. Mickiewicza 24/28

30-059 Kraków

e-mail: rzkoziec@cyf-kr.edu.pl