

## ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ПІОМЕТРИ У СУК

Чекан Олександр Миколайович

доктор ветеринарних наук, доцент  
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна  
ORCID: 0000-0002-5676-1947  
achekanne@gmail.com

Білокуров Артем Геннадійович

аспірант  
Сумський національний аграрний університет, м. Суми, Україна  
ORCID: 0009-0000-1909-2505  
oleksandr.chekan@snau.edu.ua

*Відновлення відтворювальної здатності тварин була і залишається одним із найскладніших завдань ветеринарних фахівців. Репродуктивна здатність дрібних тварини, зокрема і собак потребує ретельного дослідження та розробці нових методів її корекції. Зокрема це стосується діагностики як запальних процесів органів статеві системи (метрит, піометра), так і деструктивних змін (гіперплазії ендометрія, кісти). Метою дослідження було оцінити ефективність застосування технології візуалізації з контрастним підсиленням для діагностики та прогнозування васкуляризації в мікросудинах через ендометріальний ангіогенний вплив при піометрі у сук. Дослідження проведено на 15 неплодних суках різних порід на 15–45 добу після закінчення тічки. Обстеження органів статевої системи сук проводили за допомогою ультразвукової діагностики в В-режимі (діагностовано гіперпластичні зміни ендометрію), доплєграфії (стан судин та їх кількість) та технології візуалізації з контрастним підсиленням. Органи статевої системи кожної тварини досліджували в 3-х діляках при цьому враховували глибину дослідження ендометрію (1–2 см) кількість, розташування та розмір ендометріальних кіст. Ультразвуковим дослідженням встановлено розширення рогів матки, нетипове розростання та потовщення ендометрію та утворення кіст до 0,45 см у діаметрі. З допомогою доплєрівського дослідження встановлено розростання великої кількості дрібних судин у ендометрії матки сук, проте зміни кровотоку становлено не було. З допомогою технології візуалізації з контрастним підсиленням встановлено гіперпластичні процеси ендометрію, яке характеризувався більш інтенсивним забарвленням на знімку контрасту, що зникало в межах кістозного ураження слизової матки сук. Встановлено наявність великих васкуляризованих кіст та заповнення просвіту матки ексудатом (при піометрі). Виявлено асиметрію рогів матки та збільшення їх у об'ємі (під час проведення оварієгістеректомії). При гістологічному дослідженні діагностовано збільшення товщини ендометрію та ознаки запальної реакції (наявність нейтрофілів, макрофагів та плазматичних клітин). Технологія візуалізації з контрастним підсиленням може бути з успіхом використана для виявлення морфологічних змін тканин органів статевої системи сук з метою діагностики деструктивних та запальних процесів.*

**Ключові слова:** собаки, неплодність, ендометрит, піометра, гіперплазія ендометрію, ендометріальні кісти, ультразвукова діагностика, технологія візуалізації з контрастним підсиленням.

DOI <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2024.4.16>

**Вступ.** Синдром кістозної гіперплазії ендометрія є важким і поширеним дієстральним розладом інтактних сук (Veiga, G. A. et al., 2017, Socha, B. M. et al., 2022), його патогенез і диференціальна діагностика є актуальною для досліджень, спрямованих на репродуктивні розлади. Існує багато відповідальних факторів синдрому піометри, таких як спільна дія стероїдних гормонів (прогестерону та естрогену) (Nagman R., 2023) під час різних стадій циклу тічки; інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), відповідальний за проліферацію ендометрію; бактеріологічні токсичні фактори, в основному викликані кишковою паличкою (Xavier, R. G. C. et al., 2022); зміни в ендометрії за допомогою матриксних металопротеїназ аж до змін ендометрію, що характеризуються ексудативною та дегенеративною запальною реакцією (Turkki, O. M. et al., 2023). Інші автори припускають, що елемент диференціальної діагностики між піометрою та дієструсом або хронічного ендометриту у сук від-

значається одночасною експресією медіаторів запалення та проліферативного характеру ендометрію (Pascottini, O. B. et al., 2023, Mitacek, M. C. G. et al., 2020). При запальних захворюваннях ангіогенез активується чинником росту ендотелію судин, ангіогенним медіатором у багатьох типах клітин, головним чином пов'язаним із цитокінами, такими як інтерлейкін-1-альфа та інтерлейкін-6 (Elebiyo, T. C. et al., 2022).

Активізація рецепторів завершується міграцією клітин до тканини-мішені (Liu, J. et al., 2021).

Оцінка запальних та ендометріальних реакцій зі змінами маткової гемодинаміки як впливу на патологічні зміни може сприяти кращому розумінню механізмів, залучених у патогенез цього синдрому у собак, і, отже, більш точному діагнозу захворювання (Lansubsakul, N. et al., 2022).

У собак ультразвукове дослідження матки дозволяє визначити товщину стінок матки та наявність вмісту

просвіту, що диференціює вагітність від патологічних станів (Quartuccio, M. et al., 2020). У корів збільшення кровотоку внаслідок патологічних станів матки можна виявити за допомогою ультразвукового методу Доплера, але у собак цей метод використовувався для оцінки кровотоку в маткових артеріях під час тічки, нормальної та патологічної вагітності та післяпологового періоду (Pacheco, M. O. et al., 2024).

Дослідження гемодинамічних, запальних і проліферативних механізмів у матковій тканині сук з піометрою виявили посилений кровотік і нижчий судинний опір, що свідчить про кольорове ультразвукове доплерівське дослідження як допоміжний інструмент для кількісної оцінки васкуляризації ендометрію під час піометри (Xie, X. et al., 2024).

В останні кілька років ультразвукове дослідження з контрастуванням було введено в клінічну практику в медицині та ветеринарії. Дослідження та прогрес у технології візуалізації з контрастним підсиленням (ТВКП) були успішно застосовані на собаках для оцінки уражень печінки, нирок, селезінки, сечового міхура, яєчок, а також передміхурової залози (Sanejo-Teixeira, R. et al., 2022).

Дослідження, проведені на щурах на різних стадіях вагітності, а також на макаках і людях показали результати в динамічній оцінці плацентарної та міжворсинчастої перфузії (Silva, P. et) під час вагітності.

Інші автори застосовували метод ТВКП у кобил і сук для оцінки мікроперфузії матки під час вагітності та васкуляризації молочної залози під час естрального циклу собак без будь-яких побічних ефектів (Abdelnaby, E. A. al., 2022).

**Матеріали та методи досліджень.** Дослідження проводились в умовах клініки дрібних тварин м. Суми.

**Метою** дослідження було оцінити ефективність застосування технології візуалізації з контрастним підсиленням для діагностики та прогнозування васкуляризації в мікросудинах через ендометріальний ангіогенний вплив при піометрі у сук.

Усі способи лікування, утримання та догляд за тваринами відповідали Директиві ЄС 2010/63/EU щодо захисту тварин, які використовуються для наукових цілей, і експериментальних процедур відповідно до чинних правил. Інформована згода була отримана від кожного власника собаки перед її включенням у дослідження.

Для проведення дослідження було використано 15 сук, які не щенилися, віком від 7 до 10 років, вагою від 3 до 20 кг, різних генетичних типів: безпорідні (8), німецький пінчер (4), расел-тер'єр (3), 15–45 днів після закінчення попередньої тічки, визначеної на підставі першої появи крові. Серед 39 сук у яких виділення з вульви, підтверджених вагінальною цитологією (парабазальні та проміжні клітини плюс нейтрофіли) та рівні прогестерону в сироватці (25–55 нг/мл), з клінічними симптомами, характерних для піометри.

Критеріями відбору собак для досліджень були: відсутність попереднього лікування ендогенними прогестинами або естрогенами; клінічні ознаки системного захворювання (лихоманка, втрата апетиту, депресія, полідипсія, поліурія, блювання, діарея та здуття живота),

лейкоцитоз (лейкоцитів 18 000 клітин/мл), помірні або інтенсивні гнійні виділення з вульви та наявність кістозної гіперплазії ендометрію при ультразвуковому дослідженні.

Усім собакам після ультразвукової діагностики була проведена оваріогістеректомія з підтвердженням післяопераційним гістопатологічним наявності піометри матки.

Проводили обстеження за допомогою В-режиму, кольорової енергетичної доплерографії та ТВКП. Використовували ультразвуковий апарат Mindray M9 (Mindray Medical, Мілан, Італія), оснащений лінійним широкопосмуговим датчиком (6,6–13,5 МГц). Собак розташовували в спинному та боковому положенні і фіксували без седації; проводили механічну епіляцію шкіри черевної стінки, а акустичний гель наносили безпосередньо на датчик. Для глибини (1–5 см), загального підсилення, динамічного діапазону та фокусної зони використовувалися стандартизовані налаштування; компенсація посилення часу була оптимізована в ближньому полі.

Обстеження матки в В-режимі проводили для оцінки уражень матки, таких як: розширення рогів матки, ступінь потовщення ендометрію та розмір ендометріальних кіст. Яєчники досліджували, щоб виключити наявність інших патологій, таких як кісти, новоутворення тощо. Для виявлення збільшення дрібних судин у шарі ендометрію використовували кольорову енергетичну доплерографію; були встановлені низька частота імпульсів (близько 1 кГц) і належне посилення (60%) для виявлення дрібних судин без артефактів.

Усі обстеження ТВКП проводили з використанням лінійного (5,7 МГц) датчика з можливістю контрастування (застосовували контрастний болюс). Контрастною речовиною для ультразвукового дослідження була гексафторид сірки (SonoVue®, Bracco imaging, Мілан, Італія), яку готували відповідно до рекомендацій виробника, а саме кожен флакон контрастної речовини (який містив 25 мг ліофілізованого порошку) розчиняли ін'єкцією 5 мл фізіологічного розчину (0,9% NaCl) і енергійно струшували протягом 20 с. Дозу (0,03 мл/кг маси тіла) контрастної речовини швидко вводили через триходовий клапан, з'єднаний з внутрішньовенним катетером 20 G, вставляли на рівні головної вени, а потім додавали 5 мл фізіологічного розчину (0,9% NaCl), введений відразу після контрастної речовини для промивання канюлі та як поштовх у венозний кровообіг.

Було виконано дві ін'єкції болюсів, мінімальний інтервал між ін'єкціями становив принаймні 10 хв, і між кожною ін'єкцією залишкові бульбашки знищували скануванням органу та аорти в основному режимі з потужністю при 100% регульованому виході.

Виконували подвійну функцію в прямому ефірі з одночасним відображенням зображень В-mode та Contrast.

**Аналіз зображень.** Якісна оцінка моделей посилення контрасту під час фаз вимивання та вимивання при гіперплазії ендометрію надає інформацію про структуру, порядок та кількість кровопостачання різних шарів матки.

Кількісний аналіз знімків після обробки проводився за допомогою інтегрованого спеціалізованого програм-

ного забезпечення для кількісного аналізу контрастних зображень ультразвукового апарату.

Система забезпечення якості контрастної візуалізації використовує аналіз часу та інтенсивності для отримання інформації про кількісну оцінку об'єму та швидкості кровотоку. Для кожної собаки в ендометрії обрали 3 зони дослідження (Д): дві сусідні круглі (Д1) (0,3 × 0,3 см), розташовані в ряд, і більшу (Д2) (0,8 × 0,5 см), яка охоплювала 2 менші (Д3) (рис. 1). Досліджувані ділянки були розташовані на глибині приблизно від 1,0 до 2,0 см в ендометрії в ближньому полі. Враховуючи появу дуже малих вкраплених ендометріальних кіст, досліджувані ділянки розміщували лише уникаючи більших. Наскільки можливо, розташування зон (Д) було стандартизовано серед собак.

Збір гістологічних зразків. Зразки тканин відбирали для гістологічного дослідження та фіксували в 10% розчині формаліну протягом 12 год при кімнатній температурі. Після повторного промивання у водопровідній воді зразки промивали градаційними спиртовими розчинами, а потім очищали в ксилолі. Після парафінізації зразки тканини занурювали в парафіновий віск при 56 °С, потім з мікроматома отримували серійні гістологічні зрізи розміром 5 мкм.

Зрізи фарбували за допомогою гематоксилін-еозину. Імуногістохімічний аналіз проводили на паралельних предметних склах, покритих ксилолом. Усі зрізи спочатку обробляли у вологій камері 0,1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> у метанолі для блокування внутрішньої активності пероксидази (30 хв при кімнатній температурі); з нормальною овечою сироваткою для запобігання неспецифічній адгезії сироваткових білків; з моноклональними первинними антитілами проти CD34 (клон QVEnd10, wd 1:50); з овечою антимишачою або антикролячою імуноглобуліновою антисироваткою (Інститут Берінга, Марбург, Німеччина; в розведенню 1:25; 30 хв при кімнатній температурі); і з комплексами проти пероксидази-антипероксидази миші/кролика (DakoCytomation, Glostrup, Данія; wd 1:25; 30 хв при кімнатній температурі).

Для демонстрації пероксидазної активності зрізи інкубували в темряві протягом 10 хвилин з діамінобензидину тетрагідрохлоридом (Sigma Chemical, Сент-Луїс, Міссурі, США), 100 мг діамінобензидину в 200 мл 0,03% перекису водню у фосфатно-кислотному розчині. Ядерне контрфарбування проводили з використанням розчину Майера.

**Статистичний аналіз.** Дані кількісних параметрів були проаналізовані за допомогою 1-факторного дисперсійного аналізу. Розділення середніх оцінювали за критерієм Стьюдента, і відмінності вважали достовірними, якщо  $p < 0,05$ . Результати були представлені як середні значення за методом найменших квадратів ± стандартна квадратична помилка.

**Результати.** Отримано дані щодо діагностики хронічного ендометриту та піометри у сук на основі ультразвукового та гістологічного досліджень.

**Ультразвукові дослідження.** Ультразвукове дослідження матки в В-режимі виявило розширення рогів матки, наявність аехогенного матеріалу з вкрапленими гіперехогенними плямами, нерівномірне потовщення, іноді помітне, з наявністю поліпоподібних розростань ендометрію, що виступає в просвіт матки. Анехогенні кісти різного об'єму (діаметром від 0,2 до 0,45 см) розташовувалися в товщі слизової оболонки (рис. 2, зліва). Яєчники мали гіпоехогенні ділянки (жовті тіла) в обох яєчниках у всіх сук, і жодних патологічних змін не зареєстровано. Оцінка за допомогою кольорового доплерівського дослідження дозволила виділити судинні зміни переважно на рівні ендометрію (рис. 2, справа).

Допплерівське дослідження при виявленні сигналів показало від легкої до помірної васкуляризацію ендометрію. Зміни кровотоку не були помітні на всіх зображеннях, отриманих у одного суб'єкта.

Встановлено наявність кіст і проліферація ендометрію та зміни судин від серозної оболонки до їх просвіту.

Дослідження ТВКП виявили поширене гомогенне посилення гіперпластичного ендометрію, що швидко розвивається, через 6–8 с після введення контрастної речовини (вмивання); вмивання показало повільне зменшення посилення, з збереженням ехосигналів до 2 хв. Посилення було особливо інтенсивним у гіперпластичному ендометрії, з відсутністю сигналу лише в кістозному утворенні, але ознаками посилення в дуже тонких периферичних судинах або некротичних ділянках; у тонкому м'язовому шарі були помітні лише невеликі перпендикулярні судини (рис. 3).

У таблиці 1 наведено результати для кількісних параметрів ТВКП, зареєстрованих під час дослідження.

На всі параметри кількісного аналізу області (Д) істотно не вплинули.

Через 10–12 с гіперпластичний шар ендометрію (фото зліва) характеризується різким посиленням із



Рис. 1. Зони дослідження ендометрія у сук (Д)

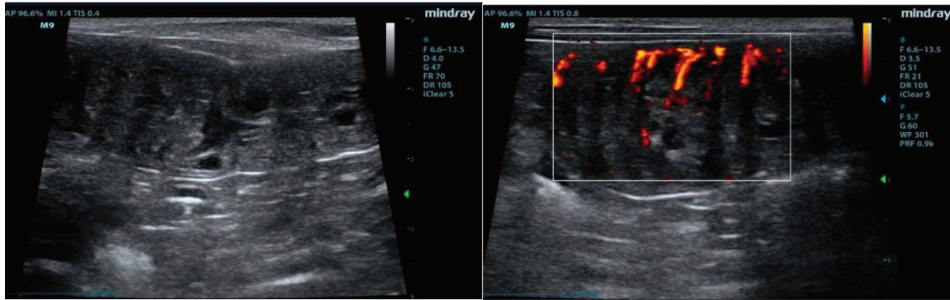


Рис. 2. В-режим і кольорова доплерографія матки

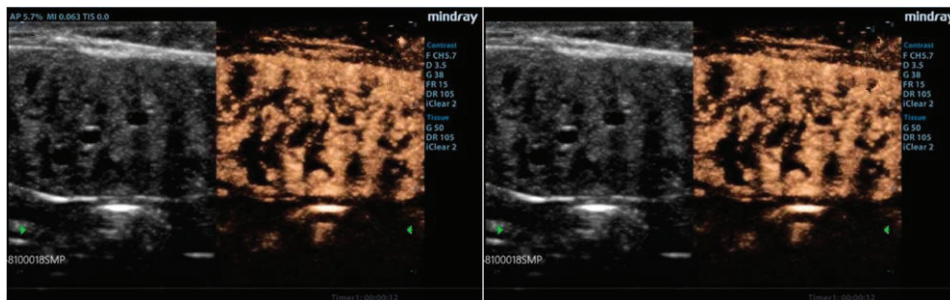


Рис. 3. Контрастні зображення матки

звивистим малюнком через наявність кіст та внутрішньопроектного матеріалу. (фото справа) Коли просвіт матки заповнений матеріалом, дуже великі кісти оточені васкуляризованою тканиною.

**Макроскопічне дослідження.** При макроскопічному дослідженні матки збільшені в об'ємі, асиметрія рогів матки. При розкритті органів можна було виділити гіперпластичну форму ендометрію, а також наявність кіст ендометрію.

**Гістологічне дослідження.** Підтверджено відсутність патологій яєчників. Патогістологічне дослідження виявило кілька серйозних картин гіперплазії ендометрію з наявністю численних кіст різного розміру та форми, що містять гнійний матеріал, а також наявність помірного набряку, судинного застою та вогнищевих крововиливів. Спостерігалось збільшення товщини ендометрію, кількості ендометріальних залоз, деякі з них із виразкою та проліферацією фібробластів з вираженим некрозом; крім того, різні запальні клітини (лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли та плазматичні клітини) інфільтрують структуру ендометрію та міометрія (рис. 4).

Ці ураження були сумісні з групами III і IV і тяжкою ХЕГ і гіперпластичною піометрою. Імуногістохімічне фарбування CD 34 показало високу позитивність щодо ендотелію судин, що підтверджує наявність ангиогенезу (рис. 5).

Матка: комплекс гіперплазія ендометрію при клінічних ознаках піометри. Свідки наявності численних кіст, що містять гнійний матеріал, застій судин і вогнищевий крововилив. Збільшення товщини ендометрію та кількості ендометріальних залоз, деякі з них виразкові та некротичні.

**Обговорення.** Хоча поточні рекомендації та керівні принципи не чітко визначають показання до ТВКП в гіне-

кологічній сфері в медицині людини, нещодавній огляд узагальнює поточні знання щодо застосування ТВКП для діагностики захворювань ендометрію у жінок. Можливі практичні застосування в цій галузі можуть стосуватися: (а) доказів судинної осі малих поліпів; (б) оцінка ступеня інтраміометріальної інвазії при раку ендометрію; (с) зміна схеми кровообігу при запальних ураженнях (Woźna-Wysocka, M. et al., 2021).

Застосування ультразвуку з контрастним посиленням у комплексі кістозної гіперплазії ендометрію при піометрії у сук (Sasidharan, J. K. et al., 2021). Широке поширення контрастної речовини в гіперпластичній слизовій оболонці ендометрію дає точну якісну та кількісну інформацію про мікроваскуляризацію матки та свідчить про виражену васкуляризацію (Woźna-Wysocka, M. et al., 2021). Попередні дослідження, зосереджені на доплерівських дослідженнях кровотоку в маткових артеріях, показали високу швидкість кровотоку з низьким опором (індекс низького опору) у сук із синдромом піометри порівняно зі здоровими суб'єктами в дієстрії та сук з мукометрою (Rybska, M. et al., 2022).

Автори пов'язали ці гемодинамічні результати з неоваскуляризацією ендометрія та посиленням тканинної перфузії внаслідок запалення (Silva, P. et al., 2021). Неоваскуляризація ендометрія в групі піометри підтверджується вищим імунним фарбуванням VEGF-A та його рецепторів (Rybska, M. et al., 2021), а ангиогенез пов'язаний з одночасним підвищенням маткової експресії запального маркера ЦОГ-2 (Mrozikiewicz, A. E. et al., 2021).

З іншого боку, в іншому звіті, у старших сук з гіперплазією ендометрія значення RI маткових артерій вищі за нормальні, насправді СЕН збільшується з віком; Автори припускають, що фіброз матки відповідає за обмеження вазодилататорної відповіді (Günther, V. et al., 2021).

Результати параметрів кількісного ультразвукового дослідження з контрастним підсиленням (ТВКП) у зв'язку з областями (Д) (n=15)

Зони дослідження	Д1	Д2	Д3	p <
Відповідність	0,91±0,05	0,93±0,05	0,94±0,05	0,5
Базова інтенсивність	18.73±0,45	18.74±0,45	18.62±0,45	0,1
Час початку дослідження	0,11±0,01	0,12±0,01	0,10±0,01	0,5
Час до піку	6.89±0,33	6.38±0,33	6.56±0,33	0,1
Пікова інтенсивність	25.63±0,54	25.41±0,54	25.27±0,54	0,1
Висхідний нахил	0,47±0,06	0,41±0,06	0,45±0,06	0,1
Середній час	46.61±0,55	45,19±0,55	46,48±0,55	0,5

Примітка: Д – область дослідження

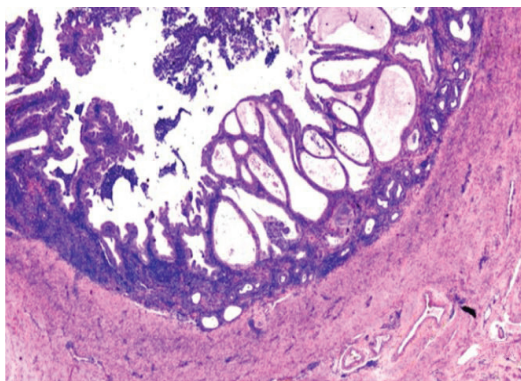


Рис. 4. Гіперплазія ендометрія

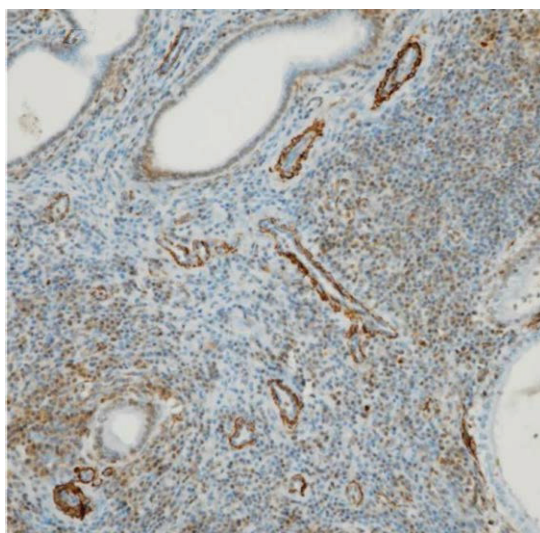


Рис. 5. Матка. Сильна позитивна реакція CD-34 в ендотелії судин (10×)

Інші автори провели якісну оцінку за допомогою суб'єктивної оцінки судинної системи ендометрія, яка мала вищу оцінку в групі піометри (Friedrich, T., & Stengel, A., 2021), але, незважаючи на те, що кольорове доплерівське ультразвукове дослідження було використано як допоміжний клінічний інструмент, не запропоновано жодної схеми оцінки (Lau, V. I. et al., 2020, Kim, J. et al., 2024).

Результати даного дослідження з контрастним підсиленням показали різке, швидке посилення пролі-

ферації ендометрію матки всіх сук, що корелювало з імунофарбуванням CD 34 у гістологічному дослідженні після гістеректомії (Nogueira Aires, L. P. et al., 2022). Дослідження ТВКП точно підкреслює високу васкуляризацію тканини через місцеву ангиогенез, продемонстрований при імуногістохімічному дослідженні, відрізняється від оцінки ендометрію нормальних сук у дієструсі, висвітлюючи лише легке посилення плями, що свідчить про недостатню васкуляризацію (Roos, J. et al., 2020).

Також повідомлялося про кількісне визначення параметрів кровотоку, і статистичний аналіз досліджуваних областей інтересу різних розмірів не показав значущих результатів (Jurczak, A. & Janowski, T., 2018).

На кількісні оцінки ТВКП можуть впливати параметри, пов'язані з пацієнтом, контрастною речовиною та технічні параметри, тому стандартизація методів дуже важлива для мінімізації принаймні технічної варіативності (Nicolás-Barceló, P. et al., 2021).

Основними обмеженнями цього дослідження є невелика кількість сук і критерій включення маток з високим ступенем піометри (. Для оцінки отриманих параметрів і встановлення референсних значень для більш точної кореляції між ультразвуковими зображеннями, отрима-

ними за допомогою Метод ТВКП і гістопатологічні референтні рамки, надані Dow і DeBosshere [39, 40].

**Висновки.** Потенційна ефективність технології візуалізації з контрастним підсиленням для якісної та кількісної характеристики маткового кровотоку при піометрії. Метод як неінвазивний і точний для візуалізації та кількісної оцінки змін перфузії ендометрію у відповідь на патологічні зміни. Методика пропонує значні переваги з точки зору морфологічної та функціональної оцінки матки разом із безпекою пацієнта. Клінічне застосування технології візуалізації з контрастним підсиленням сприяє вивченню патологічних змін матки та дати більш точні показання щодо вибору терапії (фармакологічної чи хірургічної).

#### **Бібліографічні посилання:**

1. Abdelnaby, E. A., Emam, I. A., El-Sherbiny, H. R., & Fadl, A. M. (2022). The effects of aging and gestational month on uteroplacental vascular perfusion, and umbilical artery hemodynamics in pregnant jennies. *BMC veterinary research*, 18(1), 404. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03499-8>
2. Canejo-Teixeira, R., Lima, A., & Santana, A. (2022). Applications of Contrast-Enhanced Ultrasound in Splenic Studies of Dogs and Cats. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(16), 2104. <https://doi.org/10.3390/ani12162104>
3. Elebiyo, T. C., Rotimi, D., Evbuomwan, I. O., Maimako, R. F., Iyobhebhe, M., Ojo, O. A., Oluba, O. M., & Adeyemi, O. S. (2022). Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy. *Cancer treatment and research communications*, 32, 100620. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100620>
4. Friedrich, T., & Stengel, A. (2021). Role of the Novel Peptide Phoenixin in Stress Response and Possible Interactions with Nesfatin-1. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9156. <https://doi.org/10.3390/ijms22179156>
5. Günther, V., Allahqoli, L., Deenadayal-Mettler, A., Maass, N., Mettler, L., Gitas, G., Andresen, K., Schubert, M., Ackermann, J., von Otte, S., & Alkatout, I. (2023). Molecular Determinants of Uterine Receptivity: Comparison of Successful Implantation, Recurrent Miscarriage, and Recurrent Implantation Failure. *International journal of molecular sciences*, 24(24), 17616. <https://doi.org/10.3390/ijms242417616>
6. Hagman R. (2022). Pyometra in Small Animals 2.0. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 52(3), 631–657. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.004>
7. Hagman R. (2023). Pyometra in Small Animals 3.0. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 53(5), 1223–1254. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.04.009>
8. Jurczak, A., & Janowski, T. (2018). Arterial ovarian blood flow in the periovulatory period of GnRH-induced and spontaneous estrous cycles of bitches. *Theriogenology*, 119, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.06.014>
9. Kim, J., Lee, N., Kim, Y., Choi, J., & Yoon, J. (2024). Diagnostic value of ultrasonography in identifying unilateral ovarian luteoma in a dog. *Open veterinary journal*, 14(3), 930–936. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2024.v14.i3.22>
10. Lansubsakul, N., Sirinarumitr, K., Sirinarumitr, T., Imsilp, K., Wattananit, P., Supanrung, S., & Limmanont, C. (2022). First report on clinical aspects, blood profiles, bacterial isolation, antimicrobial susceptibility, and histopathology in canine pyometra in Thailand. *Veterinary world*, 15(7), 1804–1813. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.1804-1813>
11. Lau, V. I., Jaidka, A., Wiskar, K., Packer, N., Tang, J. E., Koenig, S., Millington, S. J., & Arntfield, R. T. (2020). Better With Ultrasound: Transcranial Doppler. *Chest*, 157(1), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2204>
12. Liu, J., Zhang, X., Cheng, Y., & Cao, X. (2021). Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cellular & molecular immunology*, 18(11), 2461–2471. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00726-4>
13. Mitacek, M. C. G., Praderio, R. G., Stornelli, M. C., de la Sota, R. L., & Stornelli, M. A. (2020). Endometritis in the bitch: Immunohistochemical localization of cyclooxygenase 2. *Open veterinary journal*, 10(2), 157–163. <https://doi.org/10.4314/ovj.v10i2.5>
14. Mrozikiewicz, A. E., Ożarowski, M., & Jędrzejczak, P. (2021). Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure-A Review. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 10082. <https://doi.org/10.3390/ijms221810082>
15. Nicolás-Barceló, P., Facchin, M., Martínez-Taboada, F., Barrera, R., Cristóbal, J. I., González, M. A., Durán-Galea, Á., Macías-García, B., & Duque, F. J. (2021). Effects of Sedation with Medetomidine and Dexmedetomidine on Doppler Measurements of Ovarian Artery Blood Flow in Bitches. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(2), 538. <https://doi.org/10.3390/ani11020538>
16. Nogueira Aires, L. P., Gasser, B., Silva, P., Del'Aguila-Silva, P., Yamada, D. I., Carneiro, R. K., Bressianini Lima, B., Padilha-Nakaghi, L. C., Ramirez Uscategui, R. A., Spada, S., Russo, M., & Rossi Feliciano, M. A. (2022). Ovarian contrast-enhanced ultrasonography and Doppler fluxometry in bitches during the postovulatory estrus and corpora lutea formation. *Theriogenology*, 194, 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.10.009>
17. Pacheco, M. O., Gerzenshtein, I. K., Stoppel, W. L., & Rinaldi-Ramos, C. M. (2024). Advances in Vascular Diagnostics using Magnetic Particle Imaging (MPI) for Blood Circulation Assessment. *Advanced healthcare materials*, 13(23), e2400612. <https://doi.org/10.1002/adhm.202400612>
18. Pascottini, O. B., Aurich, C., England, G., & Grahofer, A. (2023). General and comparative aspects of endometritis in domestic species: A review. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 58 Suppl 2, 49–71. <https://doi.org/10.1111/rda.14390>

19. Quartuccio, M., Liotta, L., Cristarella, S., Lanteri, G., Ieni, A., D'Arrigo, T., & De Majo, M. (2020). Contrast-Enhanced Ultrasound in Cystic Endometrial Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch: A Preliminary Study. *Animals : an open access journal from MDPI*, 10(8), 1368. <https://doi.org/10.3390/ani10081368>
20. Roos, J., Aubanel, C., Niewiadomska, Z., Lannelongue, L., Maenhoudt, C., & Fontbonne, A. (2020). Triplex doppler ultrasonography to describe the uterine arteries during diestrus and progesterone profile in pregnant and non-pregnant bitches of different sizes. *Theriogenology*, 141, 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.08.035>
21. Rybska, M., Billert, M., Skrzypski, M., Kubiak, M., Woźna-Wysocka, M., Łukomska, A., Nowak, T., Błaszczuk-Cichoszewska, J., Pomorska-Mól, M., & Wąsowska, B. (2022). Canine cystic endometrial hyperplasia and pyometra may downregulate neuropeptide phoenixin and GPR173 receptor expression. *Animal reproduction science*, 238, 106931. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106931>
22. Rybska, M., Skrzypski, M., Billert, M., Wojciechowicz, T., Łukomska, A., Pawlak, P., Nowak, T., Pusiak, K., & Wąsowska, B. (2024). Nesfatin-1 expression and blood plasma concentration in female dogs suffering from cystic endometrial hyperplasia and pyometra and its possible interaction with phoenixin-14. *BMC veterinary research*, 20(1), 486. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04336-w>
23. Sasidharan, J. K., Patra, M. K., Singh, L. K., Saxena, A. C., De, U. K., Singh, V., Mathesh, K., Kumar, H., & Krishnaswamy, N. (2021). Ovarian Cysts in the Bitch: An Update. *Topics in companion animal medicine*, 43, 100511. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100511>
24. Silva, P., Maronezi, M. C., Padilha-Nakaghi, L. C., Gasser, B., Pavan, L., Nogueira Aires, L. P., Russo, M., Spada, S., Ramirez Uscategui, R. A., Moraes, P. C., & Rossi Feliciano, M. A. (2021). Contrast-enhanced ultrasound evaluation of placental perfusion in brachicephalic bitches. *Theriogenology*, 173, 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.08.010>
25. Silva, P., Maronezi, M. C., Padilha-Nakaghi, L. C., Gasser, B., Pavan, L., Nogueira Aires, L. P., Russo, M., Spada, S., Ramirez Uscategui, R. A., Moraes, P. C., & Rossi Feliciano, M. A. (2021). Contrast-enhanced ultrasound evaluation of placental perfusion in brachicephalic bitches. *Theriogenology*, 173, 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.08.010>
26. Socha, B. M., Socha, P., Szóstek-Mioduchowska, A. Z., Nowak, T., & Skarżyński, D. J. (2022). Peroxisome proliferator-activated receptor expression in the canine endometrium with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 57(7), 771–783. <https://doi.org/10.1111/rda.14121>
27. Turkki, O. M., Sunesson, K. W., den Hertog, E., & Varjonen, K. (2023). Postoperative complications and antibiotic use in dogs with pyometra: a retrospective review of 140 cases (2019). *Acta veterinaria Scandinavica*, 65(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13028-023-00670-5>
28. Veiga, G. A., Miziara, R. H., Angrimani, D. S., Papa, P. C., Cogliati, B., & Vannucchi, C. I. (2017). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra syndrome in bitches: identification of hemodynamic, inflammatory, and cell proliferation changes. *Biology of reproduction*, 96(1), 58–69. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.140780>
29. Woźna-Wysocka, M., Rybska, M., Błaszak, B., Jaśkowski, B. M., Kulus, M., & Jaśkowski, J. M. (2021). Morphological changes in bitches endometrium affected by cystic endometrial hyperplasia – pyometra complex – the value of histopathological examination. *BMC veterinary research*, 17(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02875-0>
30. Woźna-Wysocka, M., Rybska, M., Błaszak, B., Jaśkowski, B. M., Kulus, M., & Jaśkowski, J. M. (2021). Morphological changes in bitches endometrium affected by cystic endometrial hyperplasia – pyometra complex – the value of histopathological examination. *BMC veterinary research*, 17(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02875-0>
31. Xavier, R. G. C., da Silva, P. H. S., Trindade, H. D., Carvalho, G. M., Nicolino, R. R., Freitas, P. M. C., & Silva, R. O. S. (2022). Characterization of Escherichia coli in Dogs with Pyometra and the Influence of Diet on the Intestinal Colonization of Extraintestinal Pathogenic E. coli (ExPEC). *Veterinary sciences*, 9(5), 245. <https://doi.org/10.3390/vetsci9050245>
32. Xie, X., Zhai, J., Zhou, X., Guo, Z., Lo, P. C., Zhu, G., Chan, K. W. Y., & Yang, M. (2024). Magnetic Particle Imaging: From Tracer Design to Biomedical Applications in Vasculature Abnormality. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 36(17), e2306450. <https://doi.org/10.1002/adma.202306450>

**Chekan O. M.**, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

**Bilokurov A. H.**, Postgraduate Student, Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

#### **Effectiveness of diagnostic methods for endometrial hyperplasia and pyometra in bitches**

*Restoring the reproductive capacity of animals has been and remains one of the most difficult tasks of veterinary specialists. The reproductive capacity of small animals, including dogs, requires careful study and development of new methods for its correction. In particular, this applies to the diagnosis of both inflammatory processes of the reproductive system (metritis, pyometra) and destructive changes (endometrial hyperplasia, cysts). The aim of the study was to assess the effectiveness of the use of contrast-enhanced imaging technology for the diagnosis and prediction of vascularization in microvessels due to endometrial angiogenic effect in pyometra in bitches. The study was conducted on 15 infertile bitches of different breeds on the 15th–45th day after the end of estrus. Examination of the reproductive system of bitches was performed using ultrasound diagnostics in B mode (hyperplastic changes of the endometrium were diagnosed), Dopplerography (condition of vessels and their number) and contrast-enhanced imaging technology. The reproductive system organs of each animal were examined in 3 areas, taking into account the depth of the endometrium examination (1–2 cm), the number, location and size of endometrial cysts. Ultrasound examination revealed dilatation of the uterine horns, atypical growth and thickening of the endometrium and the formation of cysts up to 0.45 cm in diameter. Doppler examination revealed the growth of a large number of small vessels in the endometrium of the female uterus, but no changes in blood flow were detected. Contrast-enhanced imaging technology revealed hyperplastic processes of the endometrium, which were characterized by more intense staining on the contrast image, which disappeared within the cystic lesion of the uterine mucosa of the female. The presence of large vascularized cysts and filling of the uterine lumen with exudate (in pyometra) were detected. Asymmetry*

*of the uterine horns and their increase in volume (during ovariectomy) were detected. Histological examination revealed increased endometrial thickness and signs of inflammatory reaction (presence of neutrophils, macrophages and plasma cells). Contrast-enhanced imaging technology can be successfully used to detect morphological changes in the tissues of the female reproductive system for the purpose of diagnosing destructive and inflammatory processes.*

**Key words:** *dogs, infertility, endometritis, pyometra, endometrial hyperplasia, endometrial cysts, ultrasound diagnostics, contrast-enhanced imaging technology.*