

# Zastosowanie analogów GnRH u suk i kotek.

## Część II. Hamowanie czynności jajników

Andrzej Max

### The use of GnRH analogues in reproduction of bitches and queens. Part II. Inactivation of ovarian function

Max A.

Analogues of gonadoliberin are predominantly dedicated for temporary male contraception. The aim of this article was to present the use of GnRH agonists in small animal females. Especially subcutaneous implants of desloreline acetate were tested to prevent natural cyclicity in bitches and queens. Long-term drug administration functions through desensitization and down-regulation of GnRH pituitary receptors, inhibiting gonadotropin secretion and suppressing ovarian activity. Implantation of prepubertal females delays first estrus for many months. In some adult females, desloreline primarily induces estrus as flare-up effect and just after that stops the heat for a long period.

**Keywords:** bitch, queen, contraception, GnRH agonists.

**G**onadoliberyna (GnRH) jest dekapeptydowym neurohormonem wydzielanym przez wyspecjalizowane neurony podwzgórza. Jego biologiczne działanie przejawia się po związaniu ze swoistymi receptorami (GnRHR). Wspomniane receptory występują w części gruczołowej przysadki, w której GnRH stymuluje gonadotrofy – komórki wydzielające dwie gonadotropiny, a mianowicie folitropinę (FSH) i lutropinę (LH), które z kolei regulują czynność gonad. Ta kaskada zależności nazywana jest osią podwzgorzowo-przysadkowo-gonadową. Obecność GnRHR w jajnikach wskazuje na możliwe również bezpośrednie oddziaływanie gonadoliberyny na gonady na poziomie osi lokalnych. Ponadto receptory te znajdują się także na korytykotrofach, a ich pobudzenie powoduje wydzielanie ACTH, co może wpływać na wydzielanie przysadki i nadnerczy (1). Długotrwałe działanie GnRH powoduje odczulenie przysadki (zmniejszenie puli GnRHR), co skutkuje zahamowaniem wydzielania gonadotropin i ich oddziaływania na gonady.

Wśród preparatów naśladujących naturalną gonadoliberynę najczęściej są w weterynarii wykorzystywane jej analogi o działaniu agonistycznym, czyli działające tak jak hormon endogeny. Największą popularność zyskały analogi w formie implantów podskórnych zawierające octan desloreliny w dawce 4,7 mg (rzadziej 9,4 mg) przeznaczone do czasowej antykoncepcji u samców (2). Ponieważ GnRH jest głównym bioregulatorem czynności rozrodczych u obu płci, oczywiste jest, że przejawia swoje działanie także u samic. W pierwszej części artykułu przedstawiono zastosowanie agonistów GnRH w celu stymulacji lub usprawnienia czynności jajników u suk i kotek. Z pozoru paradoksalnie te same

hormony mogą wywoływać odwrotne skutki, czyli działać hamująco na czynność jajników, czemu jest poświęcona ta część artykułu, prezentująca głównie zastosowania pozarejestrowane zarówno u samic dojrzałych jak i młodocianych.

### Samice dojrzałe

Trwałą antykoncepcję samic gwarantuje owariotomia/owariohisterektomia, która jednocześnie zapobiega chorobom jajników i macicy. Istnieją jednak sytuacje, w których zabieg ten jest przeciwwskazany z powodu spodziewanych negatywnych skutków ubocznych. Należy do nich na przykład pokastracyjne nietrzymanie moczu, do którego są skłonne suki niektórych ras. Wówczas alternatywnie stosuje się inne metody, a jedną z nich może być długotrwałe stosowanie agonistów gonadoliberyny, przy czym wstrzymanie płodności ma charakter odwracalny (3, 4). Antykoncepcja czasowa jest wdrażana u samic, które są w przyszłości przewidziane do rozrodu, dlatego poszukuje się metod skutecznych i jednocześnie bezpiecznych, m.in. w zakresie oddziaływania na narządy płciowe. Dla suk został przeznaczony preparat o nazwie Gonazon – implant zawierający 18,5 mg azagly-nafareliny, blokujący cykl rujowy na okres ok. roku, a u kotek nawet na trzy lata (5, 6). Uzyskał on w Europie akceptację w latach 2003–2008 (7), ale nie doczekał się rozpowszechnienia i został wycofany przez producenta z przyczyn ekonomicznych w roku 2012 (8, 9). Na rynku funkcjonują za to długodziałające formy desloreliny, zwanej superagonistą z uwagi na ok. 100-krotnie silniejsze działanie biologiczne niż naturalny neurohormon. Występują one jako implanty podskórne i w wyniku długotrwałego uwalniania substancji czynnej blokują wydzielanie gonadotropin u obu płci, co czasowo unieczynnia gonady, umożliwiając jednak podjęcie przez nie czynności po wyczerpaniu się działania hamującego. Stwierdzano ciążę u suk w pierwszej rui po ustaniu działania implantów, ale dane w tym zakresie są skąpe (10). Po zastosowaniu implantu 4,7 mg desloreliny (Suprelorin, Virbac) płodność suk była zachowana, a wskaźnik owulacji i ciąży w rujach po zaniku działania implantu wyniósł odpowiednio 94,4% i 84,6% (11). Przy dłuższej antykoncepcji poleca się ponowne wprowadzanie takich implantów w okresach 4,5-miesięcznych. Dłużej, bo około roku, działają te zawierające 9,4 mg analogu, chociaż niekiedy ich działanie może być krótsze niż 12 mies. (12).

U kotek po wprowadzeniu implantów z 6 mg desloreliny uzyskano zahamowanie aktywności jajników o indywidualnie zróżnicowanej długości i nie zaobserwowano zmian w ogólnym stanie

zdrowia (13). Implant 9,4 mg desloreliny u dojrziałych kotek (6 mies. – 5 lat) wstrzymał ruję na okres co najmniej 20 mies. (14). W innym doświadczeniu wprowadzono kotkom implant z 4,7 mg desloreliny na 90 dni, co po początkowym pobudzeniu jajników zaowocowało wstrzymaniem objawowej rui. Po usunięciu implantu indukowano skutecznie ruję i owulację za pomocą iniekcji eCG/hCG. Po ovariectomii stwierdzono na jajnikach wszystkich kotek ciała żółte w liczbie  $13,1 \pm 5,5$ , a z jajowodów wypłukano oocyty w średniej liczbie  $8,1 \pm 5,5$ . W tych badaniach wykazano, że implanty desloreliny mogą być stosowane do krótkotrwałej antykoncepcji u kotek, bez ujemnego wpływu na zdolności reprodukcyjne (15).

Jednym z istotnych zagadnień są objawy uboczne, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu hormonu. Według jednego z doniesień nie zanotowano u suk zmian behawioralnych, miejscowych ani ogólnych, nawet przy parokrotnie powtarzanej implantacji (12). Istnieje też pogląd, że jeżeli po pierwszym wprowadzeniu implantu nie powstają objawy uboczne, to można takie suki reimplantować wielokrotnie bez problemów (16). W innym badaniu poczyniono obserwacje u 32 suk (należących do klientów) w wieku do 4,5 roku, u których stosowano powtarzane aplikacje implantów desloreliny w dawkach 4,7 lub 9,4 mg przez okres średnio  $5,3 \pm 3,4$  lat w przedziale od 0,5 do 11,3 lat. U 26 suk (81%) nie zanotowano większych problemów zdrowotnych, wymagających leczenia. Z kolei u 6 spośród 32 suk (19%) wystąpiły objawy uboczne powodujące zaprzestanie stosowania analogu. Było to mianowicie trwałe nietrzymanie moczu ( $n = 1$ ), powtarzające się ruje ( $n = 1$ ), choroby macicy ( $n = 3$ ) i/lub guzy jajnika ( $n = 3$ ). Oprócz tego zaobserwowano następujące objawy o mniejszym znaczeniu: wzrost masy ciała, nieznaczne zmiany behawioralne, indukowaną ruję, zmiany okrywy włosowej, ciężę rzekomą, przejściowe nietrzymanie moczu, przejściowe pogrubienie ściany macicy z nieznaczną nieechogeniczną zawartością (17). Nie można jednoznacznie stwierdzić, że wspomniane objawy były wyłącznym skutkiem stosowania implantów, niemniej jednak autorzy wskazują na potrzebę informowania właścicieli zwierząt o takiej ewentualności (17). Zaleca się, aby przed wprowadzeniem implantu wykonać badanie USG jajników i macicy w celu wykluczenia zmian patologicznych, w szczególności torbieli jajnikowych i torbielowatego rozrostu endometrium (16). U starszych suk (>5 lat) implant desloreliny może zahamować ruję na dłużej niż 27 mies. i ich płodność może być upośledzona, także z powodu wieku (16).

Także u kotek, po wprowadzeniu implantu desloreliny obserwowano w pojedynczych przypadkach przetrwałą ruję, laktację, fibroadenomatozę i torbielowe zwyrodnienie błony śluzowej macicy (18).

### Samice młodociane

Dla części właścicieli suk lub kotek pojawienie się aktywności jajników wyrażone rują jest okolicznością niepożądaną, nawet gdy samice mogą być

w przyszłości wykorzystywane rozplodowo. Dlatego poszukuje się metod opóźniających rozpoczęcie czynności gonad, jednak nie upośledzających trwale płodności. Znane jest działanie antykoncepcyjne agonistów GnRH u samic dorosłych, dlatego też założono, że zastosowanie długodziałających implantów z desloreliną będzie również skuteczne u samic niedojrzałych. Zbadano ich wpływ na opóźnienie pierwszej rui oraz przyszłą płodność.

Aplikacja implantu desloreliny w dawce 4,7 lub 9,4 mg suk w wieku poniżej 6 mies. spowodowała, że pierwsza ruja pojawiła się najwcześniej po 13–24 mies., a towarzyszyła jej owulacja. Potwierdza to odwracalność supresji i podjęcia normalnej czynności przez jajniki. U sześciu spośród 15 suk nie zaobserwowano rui do zakończenia obserwacji, czyli przez 25 mies. po implantacji (4). Także inne doniesienie informuje o opóźnieniu pierwszej rui po zastosowaniu suk niedojrzałym implantów z desloreliną o ok. 20 tygodni w porównaniu do zwierząt grupy kontrolnej. Jednocześnie zaobserwowano radiologicznie wyraźne opóźnienie ossyfikacji nasad kości długich, jednak bez następstw klinicznych (19). Gontier i wsp. wykazali brak wpływu implantów desloreliny podanych niedojrzałym suk na ich przyszłą płodność i plenność. Wszystkie pokryte samice zostały ciężarne i urodziły normalne mioty (20). Współcześnie wyrażany jest więc pogląd, że długotrwałe opóźnienie dojrzałości płciowej za pomocą desloreliny nie wywiera negatywnego wpływu na późniejszą czynność jajników, stężenia hormonów steroidowych we krwi, stan zdrowotny macicy i płodność. Jednocześnie wskazuje się, że są potrzebne dalsze badania, między innymi w kierunku wpływu długiego działania agonistów GnRH na stawy, choroby nowotworowe, odporność i behawior (21).

U kotek w wieku ok. 4 mies. aplikacja implantu Suprelorin spowodowała opóźnienie dojrzałości płciowej o średnio 10 (6–15) mies. (22). Według innych badań po wprowadzeniu implantu kotkom przed dojrzałością płciową ruja została wstrzymana na 14–25 mies. (14). Wykazano ponadto, że podanie implantu młodemu kotkom o wadze ok. 50% wagi zwierzęcia dorosłego, opóźniało dojrzałość płciową bez wpływu na wzrost mierzony masą ciała (23).

### Samice ciężarne

Badania eksperymentalne u szczurów wykazały, że GnRH pochodzące ze zwoju trzewnego może wyzwalać sygnały neuronalne, które promują regresję lutealną w późnej ciąży, wpływając na uwalnianie tlenu azotu i noradrenaliny w jajniku (24). Dotychczas brak jest zbiorczych informacji o skutkach działania agonistów GnRH podanych podczas ciąży u małych zwierząt mięsożernych. Ciekawy okazał się przypadek kotki, której zaaplikowano implant Suprelorin w 8 i 9 dniu po niechcianym pokryciu. Po 66 dniach od pokrycia kotka urodziła cztery zdrowe kocięta. Nie przejawiała jednak zainteresowania

potomstwem, a laktacja okazała się niedostateczna. Po 498 dniach od wprowadzenia implantu wystąpiła ruja, a w kolejnej kotka została pokryta, w wyniku czego urodziła dwoje kociąt, które zostały naturalnie odchowane (25).

### Efekt flary (flare-up effect)

Podstawowym biologicznym działaniem GnRH jest stymulacja przysadki i za jej pośrednictwem gonad. Przy długotrwałym stosowaniu agonistów GnRH następuje więc początkowo efekt pobudzający jajniki, co niekiedy przybiera formę objawowej rui. Jest to niepożądane, gdyż pozostaje w sprzeczności z podstawowym celem, jakim jest inaktywacja gonad (26). Indukcja niechcianej rui jest u suk najbardziej prawdopodobna, gdy wprowadza się implant podczas *anoestrus*, najmniej zaś gdy w czasie *dioestrus*, dlatego też ten właśnie okres był rekomendowany do pierwszego zaaplikowania implantu (12, 27). Jednak także w tej fazie można nieraz spotkać się z indukcją rui, nawet gdy implant jest wprowadzany przy wysokim (ponad 60 ng/ml) stężeniu progesteronu we krwi (4). Ponadto istnieją opinie, że w fazie *dioestrus* jest zwiększone ryzyko chorób macicy, w tym ropomacicza (16).

Dojrzałość płciowa u samic jest zróżnicowana pomiędzy rasami i indywidualnie. U suk młodocianych w celu opóźnienia dojrzałości bez indukcji rui, czyli bez efektu flary, zaleca się wczesne wprowadzenie implantu, a mianowicie między 3 a 4 mies. życia (21).

Problem efektu flary występuje także u kotek. U trzech spośród 9 kotek europejskich krótkowłosych przed dojrzałością płciową po wprowadzeniu implantu 4,7 mg desloreliny wystąpiły objawy rui w czasie tygodnia (14). Z kolei u dorosłych kotek wprowadzenie takiego implantu w okresie cytologicznie rozpoznanego *interoestrus* lub *dioestrus* spowodowało efekt flary u czterech spośród dziesięciu (15). Także aplikacja implantu 9,4 mg desloreliny spowodowała objawy rujowe u 40% kotek w czasie miesiąca (14).

Aby uniknąć efektu flary można podawać długo-działające analogi GnRH o działaniu agonistycznym w połączeniu z krótko działającym antagonistą, co jednak nie jest dotychczas praktykowane u psów i kotów. Do innych sposobów należy wprowadzanie implantu u samic młodocianych (przed dojrzałością płciową) lub podczas *prooestrus* (28). Wdełg innych obserwacji wprowadzenie implantu w 3 dniu po rozpoczęciu rui lub w 7 dniu po jej zakończeniu powodowało przejściowy wzrost stężenia estradiolu, jednak ruja objawowa była wyrażona tylko u niektórych kotek (29). Podjęta próba zapobieżenia efektowi flary przy zastosowaniu octanu megestrolu (2mg/kg raz dziennie) przez łącznie 14–21 dni w okresie przed i po wprowadzeniu implantu w fazie *anoestrus* okazała się skuteczna (30). Z kolei zastosowanie podobnej ale nieco krótszej procedury u 5 suk rasy greyhound nie dało oczekiwanego skutku hamującego, gdyż u czterech suk wystąpiły objawy rujowe (31).

### Podsumowanie

Analogi GnRH w postaci implantów podskórnych zawierających deslorelinę przeznaczone do antykoncepcji u samców są także skuteczne w powodowaniu czasowej (krótko- lub długoterminowej) antykoncepcji u suk i kotek. Ich działanie polegające na odczuleniu przysadki i jej niewrażliwości na endogenną gonadoliberynę skutkuje wstrzymaniem czynności gonad na okres miesięcy lub lat. Po samoistnym zaprzestaniu działania lub usunięciu implantu jajniki wznawiają swoją czynność. Objawy uboczne występują rzadko, więc metoda uchodzi za bezpieczną. Pewien problem stanowi początkowe pobudzenie jajników, znane jako efekt flary, który można zminimalizować, wybierając dla wprowadzania implantu wiek samicy i fazę cyklu. Badania dotyczące wyników naturalnego krycia i przebiegu ciąży po ustaniu supresji wywołanej długodziałającym agonistą GnRH nie są jeszcze wystarczające do wyciągnięcia w pełni wiarygodnych wniosków odnośnie płodności, zwłaszcza po stosowaniu u samic młodocianych i u kotek. Przed zaaplikowaniem implantu należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne macicy i jajników w celu wykluczenia chorób tych narządów. Pomińnięcie tego kroku może skutkować fałszywym przypisaniem deslorelinie działań ubocznych przy pojawieniu się objawów, których przyczyna istniała już wcześniej, a nie została wykryta. Zaleca się aby wprowadzać implant pod skórę okolicy pępka (po wygoleniu i dezynfekcji), co w przypadku wystąpienia niepożądanych objawów ułatwia jego odnalezienie i usunięcie (16, 22, 32).

### Piśmiennictwo

1. Kociszewska K.: Osie hormonalne zależne od GnRH. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2011, 65 (5–6), 54–60.
2. Max A.: Antykoncepcja u małych zwierząt. Część 2. Metody niechirurgiczne u samców. *Wet. w Prakt.* 2017, 14 (10), 99–103.
3. Trigg T.E., Wright P.J., Armour A.F., Williamson P.E., Junaidi A., Martin G.B., Doyle A.G., Walsh J.: Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 2001, 57, 255–261.
4. Maenhoudt C., Santos N.R., Fontaine E., Mir F., Reynaud K., Navarro C., Fontbonne A.: Results of GnRH agonist implants in oestrous induction and oestrous suppression in bitches and queens. *Reprod. Domest. Anim.* 2012, 47 Suppl 6, 393–739.
5. Rubion S., Desmoulin P.O., Rivière-Godet E., Kinziger M., Salavert F., Rutten F., Flochlay-Sigognault A., Driancourt M.A.: Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology* 2006, 66, 1651–1654.
6. Rubion S., Driancourt M.A.: Controlled delivery of a GnRH agonist by a silastic implant (Gonazon) results in long-term contraception in queens. *Reprod. Domest. Anim.* 2009, 44 Suppl. 2, 79–82.
7. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonazon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonazon-epar-product-information_pl.pdf)
8. EMU: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2012/08/WC500130942.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130942.pdf)
9. Driancourt M.A., Briggs J.R.: Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonist implants for male dog fertility suppression: a review of mode of action, efficacy, safety, and uses. *Front. Vet. Sci.* 2020, 7. Doi: 10.3389/fvets.2020.00483.
10. Fontbonne A., Fontaine C.: The use of GnRH agonists implants in bitches and queens. *Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte* 2011, 35, 208–214.
11. Borges P., Fontaine E., Maenhoudt C., Payan-Carreira R., Santos N., Leblond E., Fontaine C., Fontbonne A.: Fertility in adult bitches previously treated with a 4.7 mg subcutaneous deslorelin implant. *Reprod. Domest. Anim.* 2015, 50, 965–971.

12. Romagnoli S., Stelletta C., Milani C., Gelli D., Falomo M.E., Mollo A.: Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reprod. Domest. Anim.* 2009, **44** Suppl 2, 36–39.
13. Munson L., Bauman J.E., Asa C.S., Jöchle W., Trigg T.E.: Efficacy of the GnRH analogue deslorelin for suppression of oestrous cycles in cats. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 2001, **57**, 269–273.
14. Romagnoli S.: Use of deslorelin to control reproduction in cats. Proc. of WSAVA Congr. 2018, <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadvl.aspx?pid=22915&catId=124668&id=8896758&ind=287&objTypeID=17>
15. Ackermann C.L., Volpato R., Destro F.C., Trevisol E., Sousa N.R., Guitolini C.R., Derussi A.A., Rascado T.S., Lopes M.D.: Ovarian activity reversibility after the use of deslorelin acetate as a short-term contraceptive in domestic queens. *Theriogenology* 2012, **78**, 817–822.
16. Fontbonne A., Maenhoudt C.: Update on medical control of reproduction in bitch with a focus on deslorelin implant. *Clinical Theriogenology* 2021, **13**, 146–150.
17. Brändli S.P., Palm J., Kowalewski M.P., Reichler I.M.: Long-term effect of repeated deslorelin acetate treatment in bitches for reproduction control. *Theriogenology* 2021, **173**, 73–82.
18. Furthner E., Roos J., Niewiadomska Z., Maenhoudt C., Fontbonne A.: Contraceptive implants used by cat breeders in France: a study of 140 purebred cats. *J. Feline Med. Surg.* 2020, **22**, 984–992.
19. Kaya D., Schäfer-Somi S., Kurt B., Kuru M., Kaya S., Kaçar C., Aksoy Ö., Aslan S.: Clinical use of deslorelin implants for the long-term contraception in prepubertal bitches: effects on epiphyseal closure, body development, and time to puberty. *Theriogenology* 2015, **83**, 1147–1153.
20. Gontier A., Youala M., Fontaine C., Raibon E., Fournel S., Briantais P., Rigaut D.: Efficacy and safety of 4.7 mg deslorelin acetate implants in suppressing oestrous cycle in prepubertal female dogs. *Animals (Basel)* 2022, **12**. Doi: 10.3390/ani12243504.
21. Schäfer-Somi S., Kaya D., Aslan S.: Prepubertal use of long-term GnRH agonists in dogs: Current knowledge and recommendations. *Animals (Basel)* 2022, **12**. Doi: 10.3390/ani12172267.
22. Fontaine C.: Long-term contraception in a small implant: A review of Suprelorin (deslorelin) studies in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2015, **17**, 766–771.
23. Risso A., Corrada Y., Barbeito C., Diaz J.D., Gobello C.L.: Long-term-release GnRH agonists postpone puberty in domestic cats. *Reprod. Domest. Anim.* 2012, **47**, 936–938.
24. Morales L., Vallcaneras S., Delsouc M.B., Filippa V., Aguilera-Merlo C., Fernández M., Casais M.: Neuromodulatory effect of GnRH from coeliac ganglion on luteal regression in the late pregnant rat. *Cell Tissue Res.* 2021, **384**, 487–498.
25. Goericke-Pesch S., Georgiev P., Atanasov A., Wehrend A.: Treatment with Suprelorin in a pregnant cat. *J. Feline Med. Surg.* 2013, **15**, 357–360.
26. Rijsselaere T.: Najczęściej stosowane leki i schematy leczenia w rozrodzie małych zwierząt. *Mat. XII Kongr. Problemy w rozrodzie małych zwierząt.* Wrocław 2016, 20–25.
27. Max A., Jurka P., Dobrzyński A., Rijsselaere T.: Non-surgical contraception in female dogs and cats. *Acta Sci. Pol., Zootechnica* 2014, **13** (1), 3–18.
28. Jurka P., Kacprzak K.: Elimination of “flare effect” after the use of deslorelin implant in proestrous queen. *Reprod. Domest. Anim.* 2013, **48**, 95–95.
29. Goericke-Pesch S., Georgiev P., Atanasov A., Albouy M., Navarro C., Wehrend A.: Treatment of queens in estrus and after estrus with a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin; hormonal response, duration of efficacy, and reversibility. *Theriogenology* 2013, **79**, 640–646.
30. Wright P.J., Verstegen J.P., Onclin K., Jöchle W., Armour A.F., Martin G.B., Trigg T.E.: Suppression of the oestrous responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 2001, **57**, 263–268.
31. Sung M., Armour A.F., Wright P.J.: The influence of exogenous progestin on the occurrence of proestrous or estrous signs, plasma concentrations of luteinizing hormone and estradiol in deslorelin (GnRH agonist) treated anestrous bitches. *Theriogenology* 2006, **66**, 1513–1517.
32. Palm J., Reichler I.M.: Der Einsatz von Deslorelinazetat (Suprelorin®) in der Kleintiermedizin. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2012, **154**, 7–12.

---

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