

УДК 619:616.36.-002:616-07:636.7

DOI 10.18286/1816-4501-2023-3-84-89

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ КАТИОННЫХ БЕЛКОВ ГРАНУЛОЦИТОВ У СОБАК С ДИАГНОЗОМ ПИОМЕТРА

Марзанова Саида Нурбиевна, кандидат биологических наук, доцент

Пименов Николай Васильевич, доктор биологических наук, профессор

Пермякова Кристина Юрьевна, старший преподаватель

Лаптев Сергей Владимирович, кандидат биологических наук, доцент

ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии

– МВА имени К.И. Скрябина

109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, 23. Тел: 8(495) 377-54-59

e-mail: s.marzanova@mail.ru

Ключевые слова: собаки, пиометра, катионные белки, средний цитохимический коэффициент, нейтрофилы, сепсис.

Один из главных аспектов здоровья животных - это нормальная функция и активность их иммунной системы, поэтому исследование и оценка активности иммунной системы являются очень важными в настоящее время для науки и ветеринарной медицины в целом. Реакция иммунной системы является отражением происходящих событий в организме животного. В данной статье освещены данные о значимости среднего цитотоксического коэффициента (СЦК) в диагностике и определении уровня катионных белков нейтрофильных гранулоцитов как прогностического показателя при пиометре. Пиометра - это гнойное воспаление матки у собак, которое считается одним из наиболее тяжелых и опасных гинекологических заболеваний. Полученные материалы по гематологическим и биохимическим исследованиям показали отсутствие строгой закономерности при пиометре. Хотя, по многим показателям, разница между данными здоровых и больных животных была высоко достоверной. Исследование гематологических и биохимических изменений у больных собак не выявило ярких маркерных тенденций при пиометре. В то же время, разница между здоровыми и больными животными в среднем по СЦК была высоко достоверной ($p < 0,001$). Результаты исследования показали, что СЦК может служить важным диагностическим индикатором для определения уровня катионных белков нейтрофильных гранулоцитов при пиометре. Это может быть полезно в определении прогноза заболевания и выборе эффективных методов лечения. Таким образом, данное исследование подтверждает, что оценка активности иммунной системы через изучение уровня катионных белков нейтрофильных гранулоцитов и СЦК может быть важным инструментом в диагностике и прогнозировании пиометры у животных. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике ветеринарных врачей для определения степени тяжести заболевания и выбора оптимального лечения.

**Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда
№ 22-26-00091, <https://rscf.ru/project/22-26-00091/>.**

Введение

Пиометра (от греч. *pyos* - гной, *metra* - матка) – это гнойное воспаление матки у собак, которое считается одним из наиболее тяжелых и опасных гинекологических заболеваний. Обычно оно возникает у женских особей, в возрасте от 6 до 19 лет, но может быть и у молодых особей [1,2]. Главной причиной болезни является

железисто-кистозная гиперплазия внутренней поверхности эндометрия и последующее ее воспаление. В результате накопления гнойных выделений в матке появляются характерные симптомы интоксикации, такие как повышенная температура тела, ухудшение общего состояния и потеря аппетита. Лечение пиометры может быть как консервативным, с примене-

нием антибиотиков и противовоспалительных препаратов, так и оперативным, с проведением овариогистерэктомии. В любом случае, раннее обращение к ветеринарному врачу является необходимым для успешного лечения и предотвращения возможных осложнений. Каждый год в Европе диагностируется около 2-2,2% новых случаев пиометры у нестерилизованных или интактных собак [3]. С возрастом к 10-11 годам это число увеличивается до 15,2-25% от общего количества обследованных животных [3,4,5,6]. Изучение патогенеза воспалительных процессов является важным фактором для определения причин и механизмов этих процессов. Оно позволяет выбирать наиболее эффективное лечение и предотвращать заболевания репродуктивной сферы. Оценка изменений в общем анализе крови, лейкоцитарной формуле и биохимических исследованиях также играет важную роль в диагностике воспалительных процессов матки у собак. Эти изменения могут быть ключевыми показателями наличия воспаления в организме и помочь в определении его степени и характера патологического процесса [7]. Таким образом, изучение патогенеза воспалительных процессов и анализ крови являются неотъемлемой частью ветеринарной практики и имеют важнейшее значение для диагностики и лечения различных заболеваний репродуктивной системы. Особую значимость в изучении данного патологического процесса играет диагностика ряда биологических маркеров.

В связи с этим целью данных исследований явилась оценка активности катионных белков у собак с пиометрой, а также их использование в качестве прогностического показателя.

Материалы и методы исследований

Исследованиями было охвачено 60 собак, из них 30 клинически здоровых и 30 - с разной степенью воспаления матки. Здоровые и больные животные в возрасте от 4 лет 8 месяцев до 15 лет 3 месяцев принадлежали к следующим породам: русский той-терьер, йоркширский терьер, джек-рассел-терьер, чихуахуа, вельш-корги-пемброк, померанский шпиц, немецкий шпиц, немецкий дог, французский бульдог, карликовый пудель, канарский дог, вест-хайленд-уайт-терьер, стаффордширский терьер, беспородные [8]. Собак без каких-либо признаков системного воспаления и с прозрачными выделениями отнесли к группе здоровых животных [9].

Диагностическим критерием болезни послужило наличие скудных или обильных катарально-гнойных или гнойных выделений из

влагалища. Кроме того, диагностика пиометры основывалась на данных анамнеза, клинико-инструментального осмотра. Одновременно диагностику пиометры подтверждали ультразвуковым методом (УЗИ) с помощью прибора MayLab X5 компании «Esaote» (Италия) [1, 3, 4, 10].

Для исследований образцы крови отбирали от собак из ветеринарных клиник г. Москвы и Московской области. Забор крови осуществляли из внутренней бедренной вены с помощью вакуумных пробирок с антикоагулянтом КЗ ЭДТА [11].

Гематологические исследования включали общий анализ крови и определение лейкоцитарной формулы [12]. Цитологические мазки изготавливали сразу после сбора крови. Предметные стекла высушивали на воздухе покачиванием предметного стекла и окрашивали по методу Пигаревского в модификации Нестеровой И.В. (2017) на базе кафедры иммунологии и биотехнологии Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина [13].

Мазки крови оценивали с помощью световой микроскопии (x100x18) и определяли содержание катионных белков (КБ) в нейтрофильных гранулоцитах (НГ) по формуле, в пересчете на 100 клеток. Средний цитохимический коэффициент (СЦК) по содержанию КБ вычисляли с помощью метода Karlow L.S. (1955) в модифика-

$$\text{СЦК} = \frac{0 * a + 1 * b + 2 * c + 3 * d + 4 * e}{100}$$

где a, b, c, d, e – количество НГ с катионными гранулами;

0, 1, 2, 3, 4 степени заполнения гранулами соответственно;

100 – общее количество подсчитанных НГ.

Биохимические исследования сыворотки крови проводили с помощью автоматического анализатора марки «BC-300» [16,17].

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Exel. Версия 16.75.2. Определяли среднее арифметическое (M), расчет ошибок средних арифметических (m) и коэффициент корреляции.

Результаты исследований

Как видно из таблицы 1, по результатам морфологических показателей крови, в группе больных животных в 2,4 раза было больше лейкоцитов, чем у здоровых собак, что связано с участием лейкоцитов в развитии воспалительного процесса (p<0,001).

Таблица 1
Морфологический состав крови у здоровых и больных собак (n=60)

Показатель	Группа животных	
	Здоровые (n=30)	Больные (n=30)
Гематокрит, %	41,7±2,2	43,3±6,7
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	3,1±0,6	15,5±14,7***
Гемоглобин, г/л	139,5±11,4	142,6±21,0
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,0±0,5	6,3±0,8**
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	342,9±13,2	328,5±11,2***
Средний объем эритроцита, фл	60,7±2,1	69,6±3,3**
Ширина распределения эритроцитов по объему, %	11,9±0,6	14,8±1,7***
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,6±2,2	22,8±12,8***
Юный нейтрофилы, %	0,0±0,0	0,2±0,4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,1±0,7	7,4±8,0***
Сегментоядерные нейтрофилы, %	67,9±1,4	75,6±11,7**
Лимфоциты, %	26,3±2,0	13,4±6,8***
Моноциты, %	1,7±0,9	2,5±1,8*
Эозинофилы, %	2,9±1,1	0,9±1,1***
Базофил, %	0,0±0,0	0,0±0,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	328,0±84,7	254,2±86,4***
<i>Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$</i>		

Таблица 2
Результаты биохимического анализа сыворотки крови у здоровых и больных собак (n=60)

Показатель	Группа животных	
	Здоровые (n=30)	Больные (n=30)
Калий, ммоль/л	5,1 ± 0,5	4,2 ± 0,5***
Креатинин, мкмоль/л	63,3 ± 9,9	137,9 ± 75,6***
Мочевина, ммоль/л	4,8 ± 1,0	8,4 ± 5,2*
Общий белок, г/л	55,5 ± 5,3	73,3 ± 5,7***
АСТ, U/l	31,3 ± 8,8	45,6 ± 20,5**
АЛТ, U/l	43,0 ± 6,7	37,2 ± 15,4*
Щелочная фосфатаза, U/l	61,7 ± 5,7	240,8 ± 184,5***
Альбумин, г/л	29,1 ± 4,1	31,3 ± 5,7
Билирубин общий мкмоль/л	13,0 ± 7,9	6,1 ± 3,2
Фосфор ммоль/л	2,5 ± 0,4	2,1 ± 1,0
<i>Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$</i>		

У собак с диагнозом пиометра отмечался лейкоцитоз. Из 30 больных животных у 19 особей (63,3%) было повышено содержание сегментоядерных нейтрофилов в крови, у 3-х (10%) – пониженное и у 8 (26,7%) они были в норме. Из 19 собак с высоким содержанием сегментоядерных нейтрофилов, одновременно у 3-х были повышены палочкоядерные, а у 16 – они были в норме. В то же время у 3-х собак с пониженными сегментоядерными клетками, у 2-х отмечалось наоборот, повышение палочкоядерных элементов, а у одной – в норме. У одного из 2-х с повышенным содержанием палочкоядерных элементов, в крови отмечали содержание юных нейтрофилов. У 8 собак сегментоядерные были в норме, тогда как у 6-ти палочкоядерные выше, а у 2-х - в норме. У 1 собаки из 6 с высоким содержанием палочкоядерных элементов в крови присутствовали юные клетки.

Таким образом, несмотря на выявленный лейкоцитоз, реакция клеток нейтрофильного ряда была неоднозначной. У большинства животных она проявлялась резким увеличением сегментоядерных клеток, у других – сегментоядерных и палочкоядерных. У небольшой части собак, у которых сегментоядерные нейтрофилы были в норме, отмечалось наоборот, увеличение палочкоядерных клеток, а у некоторых присутствовали юные.

По данным таблицы 1, хотя полученные некоторые материалы у больных превышали показатели здоровых особей, разница была недостоверной ($p > 0,05$). Это касалось гематокрита (%), количества гемоглобина (г/л), встречаемости юных нейтрофилов (%) и базофилов (%). Наличие эозинофилов в крови не превышало референсных значений, однако разница между животными опытной и контрольной групп была достоверной ($p < 0,001$). Базофилов в мазках крови собак обнаружено не было.

В то же время, исходя из таблицы 1, такие показатели, как количество лейкоцитов ($\times 10^9/л$) ($p < 0,001$), эритроцитов в крови ($\times 10^{12}/л$) ($p < 0,01$), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (г/л) ($p < 0,001$), число лимфоцитов (%) и тромбоцитов ($\times 10^9/л$) ($p < 0,001$) в крови, у здоровых животных были значительно больше и имели высоко достоверные показатели относительно больных особей.

Что касается таких данных, как скорость оседания эритроцитов (мм/час) ($p < 0,001$), средний объем эритроцита (фл) ($p < 0,01$), ширина распределения эритроцитов по объему (%) ($p < 0,001$), число палочкоядерных (%) ($p < 0,001$)

и сегментоядерных (%) ($p < 0,001$), а также моноцитов (%) ($p < 0,05$), то установленные данные превышали у больных собак относительно здоровых. Полученные результаты свидетельствуют о том, что организм животного неоднозначно реагирует при одном и том же патологическом процессе. Вероятно, на течение болезни влияют такие признаки, как порода, вес, физиологическое состояние животного.

Относительно биохимических изменений в сыворотке крови при пиометре полученные данные представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2 у исследованных больных собак отмечены существенные изменения в сыворотке крови.

Исходя из таблицы 2, в среднем у здоровых животных такие показатели, как калий (ммоль/л) ($p < 0,001$), АЛТ (U/l) ($p < 0,05$), были значительно больше и имели достоверные значения относительно больных особей. Что касается таких данных, как креатинин (мкмоль/л) ($p < 0,001$), мочевина (ммоль/л) ($p < 0,05$), общий белок (г/л) ($p < 0,001$), АСТ (U/l), щелочная фосфатаза (U/l) ($p < 0,001$), то установленные результаты превышали у больных собак относительно здоровых. По данным альбумина (г/л), общему билирубину (мкмоль/л), фосфору (ммоль/л) достоверной разницы не было установлено ($p > 0,05$). Полученные результаты так же свидетельствуют о том, что организм животного неоднозначно реагирует при одном и том же патологическом процессе, в частности при пиометре. Аналогичные данные были получены выше по гематологическим показателям.

В зависимости от состояния животного и степени тяжести течения заболевания больные особи были разделены на 5 групп: здоровая (I группа), легкая (II группа), средняя (III группа), тяжелая (IV группа) и критическая формы пиометры (V группа). В каждой группе определяли содержание катионных белков (КБ) в нейтрофильных гранулоцитах (НГ), устанавливали средний цитохимический коэффициент. В результате исследований средний цитохимический коэффициент (СЦК) у здоровых животных был равен $1,21 \pm 0,06$. У собак с легкой степенью течения заболевания он составил $1,17 \pm 0,1$. Что касается животных со средней степенью течения заболевания, то полученные показатели были почти в 2 раза ниже, чем у здоровых собак ($0,61 \pm 0,04$). Особи с тяжелой формой течения заболевания имели еще меньшие данные ($0,33 \pm 0,03$). Особи с критической степенью течения заболевания обладали самыми низкими показателями СЦК

($0,19 \pm 0,02$). Резкое снижение СЦК у животных со средней, тяжелой, критической степенью течения заболевания относительно группы здоровых животных составляли 49,8% ($p < 0,001$); 72,1% ($p < 0,001$); 84,4% ($p < 0,001$) соответственно. Полученные данные свидетельствуют о резком снижении активности лизосомальных катионных белков по мере усугубления состояния организма, т.е. пропорционально степени течения заболевания.

Как видно из таблицы 3, в группе больных животных среднее значение СЦК составило $0,58 \pm 0,03$, что значительно ниже, чем в группе здоровых животных ($1,21 \pm 0,06$).

Таблица 3
Средний цитохимический коэффициент (СЦК) содержания катионных белков в нейтрофилах у опытных собак (n=60)

Показатель	Группа животных	
	Больные (n=30)	Здоровые (n=30)
M	0,58	1,21
m±	0,03	0,06
sem	0,01	0,07
p	p<0,001	

Примечание: M – среднее арифметическое вычисляемого признака; m± – стандартное отклонение; sem – стандартная ошибка отклонения

Отсюда средний показатель СЦК у здоровых животных был в 2 раза выше, чем у больных. Разница полученных данных была высоко достоверной ($p < 0,001$).

Чаще всего с целью сохранения жизни собаки независимо от тяжести течения болезни больным животным после постановки диагноза пиометры проводят операцию по удалению репродуктивных органов (яичников и матки), т.е. овариогистерэктомию.

Обсуждение

Полученные материалы по гематологическим и биохимическим исследованиям показали отсутствие строгой закономерности при пиометре. Хотя по многим показателям разница между показателями была высоко достоверной. Вместе с тем исследование гематологических и биохимических изменений у больных собак не выявило ярких маркерных тенденций при пиометре. В то же время разница между здоровыми и больными животными в среднем по СЦК была высоко достоверной ($p < 0,001$). Эффективность действия антимикробных пептидов зависит в том числе и от их концентрации, а постоянное снижение среднего цитохимического пока-

зателя катионных белков в нейтрофилах у собак с диагнозом пиометры приводит к ослаблению защиты организма. В этой связи данный признак может быть использован в качестве прогностического показателя при пиометре.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что у животных с подтвержденным диагнозом пиометры наблюдается повышение нейтрофильных гранулоцитов с различной степенью содержания в них гранул катионных белков, выраженной в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК). СЦК больных собак достоверно ниже, чем у здоровых животных. Это свидетельствует о том, что эффективность действия антимикробных пептидов зависит в том числе и от их концентрации, а постоянное снижение среднего цитохимического показателя катионных белков в нейтрофилах у собак с диагнозом пиометры приводит к ослаблению защиты организма больного против микроорганизмов. У больных животных среднее значение СЦК составило $0,58 \pm 0,03$, что было значительно ниже, чем данный показатель у группы здоровых животных. У здоровых животных показатель СЦК составил $1,21 \pm 0,06$, что было достоверным относительно полученных данных от больных животных ($p < 0,001$).

Библиографический список

1. Распространение, факторы риска, патофизиология и современные аспекты терапии пиометры у собак / Г. П. Дюльгер, Ю. Г. Сибилева, П. Г. Дюльгер [и др.] // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 2. – С. 88-105. – DOI: 10.34677/0021-342X-2019-2-88-105.
2. Gibson, A. Retrospective study of pyometra at five RSPCA hospitals in the UK:1728 cases from 2006 to 2011/ A. Gibson R. Dean D. Yates J. Stavisky // Vet. Rec. – 2013. – Vol. 173(16). – P. 396. – DOI: 10.1136/vr.101514
3. Egenvall, A. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden / A. Egenvall, R. Hagman B. Bonnet et al. // J. Vet. Intern. Med. – 2001. – Vol. 15. – P. 530–538. – DOI:10.1892/0891-6640(2001)015<0530:bropii>2.3.co;2.
4. Fakuda, S. Incidence of pyometra in colony raised beagle dogs/ S. Fakuda // Exp. Anim. – 2001. – Vol. 50. – P. 325–328. – DOI: 10.1538/expanim.50.325
5. Jitpean, S. Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs / S. Jitpean R. Hagman B. Strom Holst et al. // Reprod. Domest. Anim. – 2012. – Vol. 47. – P. 347–350. – DOI: 10.1111/rda.12103
6. Jitpean, S. Predictive Markers and Risk Factors in Canine Pyometra. Doctoral Thesis Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala, 2015. – 73 p.
7. Кузнецова, Т. Ш. Морфологические и функциональные изменения при овариогистерэктомии у собак с пиометрой: специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных»: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Кузнецова Татьяна Шамильевна. – Санкт-Петербург, 2013. – 103 с.
8. Модель PIRO как комплексная оценка септических осложнений в ветеринарной пропедевтике / Н. В. Пименов, С. В. Лаптев, С. Н. Марзанова, К. Ю. Пермякова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2022. – № 4. – С. 6-15. – DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202204001.
9. Пименов, Н. В. Катионные белки нейтрофильных гранулоцитов в прогностике гнойно-септических послеродовых осложнений у коров / К. Ю. Пермякова, С. Н. Марзанова [и др.] // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2023. – № 1(219). – С. 81-87. – DOI: 10.53083/1996-4277-2023-219-1-81-87.
10. Tello, L. Comparative study of ultrasonographic, radiographic, and postoperative characteristics of 50 female dogs with pyometra / L. Tello, F. Martin, A. Valdes // Arch. Med. Vet. – 1996. – Vol. 28. – P. 137.
11. Шанс био: лабораторная диагностика/ составители: Е. Н. Бурмистров [и др.] – Москва: ООО Независимая ветеринарная лаборатория «Шанс Био», 2021. – 322с.
12. Воронина, О. А. Оценка активности антимикробных пептидов гранулоцитов здоровых собак / О. А. Воронина, М. С. Царькова, В. Е. Брылина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. – № 12. – С. 102-105.
13. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии: Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики/составители: И. В. Нестерова [и др.] – Краснодар: ФГБОУ ВО КГМУ, ЦНИЛ, 2017. – 51с.
14. Пигаревский, В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства/ В.Е. Пигаревский. М.: Медицина, 1978. – 127 с.
15. Губжокова, Е. Б. Цитохимия катионного белка при острых пневмониях/ Е. Б. Губжокова

// Фундаментальные исследования. – 2004. – №1. – С. 49.

16. Оценка активности лизосомальных катионных белков гранулоцитов у животных с хронической почечной недостаточностью / О. А. Воронина, С. Ю. Зайцев, В. Е. Брылина и др. // Ветеринария. – 2017. – № 5. – С. 21–24.

17. Диагностическая значимость изменений показателей крови собак при пироплазмозе / И. Н. Белоусова, А. В. Трубаченкова, В. Е. Брылина, О. Б. Литвинов // Ветеринария. – 2018. – № 8. – С. 50–54.

ASSESSMENT OF THE ACTIVITY OF LYSOSOMAL CATIONIC PROTEINS OF GRANULOCYTES OF DOGS WITH PYOMETRA DIAGNOSIS

Marzanova S.N., Pimenov N.V., Permyakova K.Yu., Laptev S.V.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State Academy
of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Scriabin
109472, Moscow, Academician Skryabina st., 23. Tel: 8(495) 377-54-59
e-mail: s.marzanova@mail.ru

Keywords: dogs, pyometra, cationic proteins, average cytochemical coefficient, neutrophils, sepsis.

One of the main aspects of animal health is normal functioning and activity of their immune system. Therefore, research and assessment of the activity of the immune system is very important at present for science and veterinary medicine in general. The reaction of the immune system is a reflection of events occurring in the animal body. This article highlights data on significance of the average cytotoxic coefficient (ACC) in the diagnosis and specification of the level of cationic proteins of neutrophil granulocytes as a prognostic parameter for pyometra. Pyometra is a purulent inflammation of the uterus of dogs, which is considered one of the most severe and dangerous gynecological diseases. The obtained materials on hematological and biochemical studies showed the absence of a strict pattern in case of pyometra. Although, according to many parameters, the difference between the data of healthy and sick animals was highly significant. A study of hematological and biochemical changes in sick dogs did not reveal any clear marker trends in case of pyometra. At the same time, the difference between healthy and sick animals, on average according to ACC, was highly significant ($p < 0.001$). The results of the study showed that ACC can serve as an important diagnostic parameter for specification of the level of cationic proteins of neutrophil granulocytes in case of pyometra. It can be useful in determining the prognosis of the disease and choosing effective treatment methods. Thus, this study confirms that assessing the activity of the immune system through studying the level of cationic proteins of neutrophil granulocytes and ACC can be an important tool in the diagnosis and prognosis of pyometra of animals. The obtained data can be used in clinical practice of veterinarians to determine the severity of the disease and select the appropriate treatment.

Bibliography:

1. Dyulger, G. P. Distribution, risk factors, pathophysiology and modern aspects of therapy for pyometra of dogs / G. P. Dyulger, Yu. G. Sibileva, P. G. Dyulger [etc.] // *Izvestiya of Timiryazev Agricultural Academy*. – 2019. – № 2. – P. 88–105.
– DOI: 10.34677/0021-342X-2019-2-88-105.
2. Gibson, A. Retrospective study of pyometra at five RSPCA hospitals in the UK: 1728 cases from 2006 to 2011 / A. Gibson R. Dean D. Yates J. Stavisky // *Vet. Rec.* – 2013. – Vol. 173(16). – P. 396. – DOI: 10.1136/vr.101514
3. Egenvall, A. Breeding risk of pyometra in insured dogs in Sweden / A. Egenvall, R. Hagman B. Bonnet et al. // *J. Vet. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 15. – P. 530–538.
– DOI: 10.1892/0891-6640(2001)015<0530:bropii>2.3.co;2.
4. Fakuda, S. Incidence of pyometra in colony raised beagle dogs / S. Fakuda // *Exp. Anim.* – 2001. – Vol. 50. – P. 325–328. – DOI: 10.1538/expanim.50.325
5. Jitpean, S. Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumors in Swedish dogs / S. Jitpean R. Hagman B. Strom Holst et al. // *Reprod. Domestic. Anim.* – 2012. – Vol. 47. – P. 347–350. – DOI: 10.1111/rda.12103
6. Jitpean, S. Predictive Markers and Risk Factors in Canine Pyometra. Doctoral Thesis Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala, 2015. – 73 p.
7. Kuznetsova, T. Sh. Morphological and functional changes in case of ovariohysterectomy of dogs with pyometra: specialty 06.02.01 "Diagnostics of diseases and therapy of animals, pathology, oncology and morphology of animals": dissertation for the degree of candidate of biological sciences / Kuznetsova Tatyana Shamilevna. – St. Petersburg, 2013. – 103 p.
8. The PIRO model as a comprehensive assessment of septic complications in veterinary propaedeutics / N.V. Pimenov, S.V. Laptev, S.N. Marzanova, K.Yu. Permyakova // *Veterinary, zootechnics and biotechnology*. – 2022. – № 4. – P. 6–15. – DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202204001.
9. Pimenov, N. V. Cationic proteins of neutrophil granulocytes in the prognosis of purulent-septic postpartum complications of cows / K. Yu. Permyakova, S. N. Marzanova [etc.] // *Vestnik of Altai State Agrarian University*. – 2023. – № 1(219). – P. 81–87.
– DOI: 10.53083/1996-4277-2023-219-1-81-87.
10. Tello, L. Comparative study of ultrasonographic, radiographic, and postoperative characteristics of 50 female dogs with pyometra / L. Tello, F. Martin, A. Valdes // *Arch. Med. Vet.* – 1996. – Vol. 28. – P. 137.
11. Chance Bio: laboratory diagnostics / compilers: E. N. Burmistrov [et al.] - Moscow: OOO Independent Veterinary Laboratory "Chance Bio", 2021. – 322 p.
12. Voronina, O. A. Assessment of the activity of antimicrobial peptides of granulocytes of healthy dogs / O. A. Voronina, M. S. Tsarkova, V. E. Brylina // *Veterinary, animal science and biotechnology*. – 2018. – № 12. – P. 102–105.
13. Methods for a complex assessment of the functional activity of neutrophil granulocytes in normal and pathological conditions: Methodological recommendations for immunologists-allergists, doctors and biologists of clinical laboratory diagnostics / compiled by: I. V. Nesterova [et al.]. – Krasnodar: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Central Research Laboratory of Kazan State Medical University, Central Scientific Research Laboratory, 2017. – 51 p.
14. Pigarevskiy, V.E. Granular leukocytes and their properties / V.E. Pigarevskiy. M.: Medicine, 1978. – 127 p.
15. Gubzhokova, E. B. Cytochemistry of cationic protein in case of acute pneumonia / E. B. Gubzhokova // *Fundamental Research*. – 2004. – № 1. – P. 49.
16. Assessment of the activity of lysosomal cationic proteins of granulocytes of animals with chronic renal failure / O. A. Voronina, S. Yu. Zaitsev, V. E. Brylina, etc. // *Veterinary Medicine*. – 2017. – № 5. – P. 21–24.
17. Diagnostic significance of changes in blood parameters of dogs with piroplasmiasis / I. N. Belousova, A. V. Trubachenkova, V. E. Brylina, O. B. Litvinov // *Veterinary Medicine*. – 2018. – № 8. – P. 50–54.