
Всемирное общество защиты животных

**Отдел по защите домашних
животных**



World Society for the Protection of Animals

COMPANION ANIMALS UNIT

Non-surgical methods for controlling the reproduction of dogs and cats

Internal document: guidance for WSPA staff and member societies

Aim: This document is intended to provide a brief overview of current knowledge regarding the practical application of non-surgical contraception and sterilisation for dogs and cats. This will hopefully be useful for WSPA staff and member society, who might be interested in the application of such agents for population control measures during the course of their work. It is anticipated that this document will be updated regularly as new research appears in the literature.

Безоперационные методы контроля над размножением кошек и собак

Внутренний документ: руководство для сотрудников ВОЗЖ и сообществ, входящих в его состав

Предназначение документа: краткий обзор современных знаний о практическом применении безоперационной контрацепции и стерилизации собак и кошек. Мы надеемся, что он будет полезен для сотрудников ВОЗЖ и организаций, входящих в его состав, которые могут быть заинтересованы в применении таких средств в ходе своей работы для контроля над популяцией животных. Предполагается, что этот документ будет регулярно обновляться, по мере появления новых исследований.

www.wspa-international.org

Contents

Introduction	3
Main methods of the non-surgical control of reproduction in animals	4
Immunocontraception	4
Hormonal down-regulation	5
Intratesticular, intraepididymal and intra-vas-deferens injections	5
Chemical targeting	6
Cytotoxin conjugates	6
Other methods	7
Summary	8
References	12

Author: Louisa Tasker, MSc, BSc (Hons.)
 Editor: Companion Animals Unit, World Society for the Protection of Animals

Companion Animals Unit
 World Society for the Protection of Animals
 89 Albert Embankment
 London SE1 7TP
 Tel: +44 (0)20 7557 5000
 Fax: + 44 (0)20 7703 0208
 Email: wspa@wspa-international.org
 Website: www.wspa-international.org



Содержание

Введение	3
Основные методы безоперационного контроля за размножением животных	4
Иммуноконтрацепция	4
Гормональная понижающая регуляция	5
Внутритестикулярные, внутриэпидидимальные, инъекции внутрь семявыносящих протоков	5
Химический таргетинг	6
Соединения цитотоксина	6
Другие методы	7
Резюме	8
Ссылки	12

Автор: Луиза Таскер, магистр естественных наук, бакалавр естественных наук с отличием.

Редактор: Отдел по защите домашних животных, Всемирное общество защиты животных.

Отдел по защите домашних животных

Всемирное общество защиты животных

Набережная Альберта, 89

Лондон SE1 7TP

Тел: +44 (0) 20 7557 5000

Факс: + 44 (0) 20 7703 0208

E-mail: wspa@wspa-international.org

Сайт: www.wspa-international.org

Всемирное общество защиты животных

Introduction

Research into the non-surgical control of reproduction in animals has focused on population management in wildlife and companion animals (owned, stray dogs and cats; and feral horses). However, many of the products that are currently available for commercial use in companion animals are aimed at owned animals. These products lead to temporary and reversible changes in fertility (contraception) so that owners have more control over when an animal can breed (Table 1). These commercial products are unlikely to be suitable for the mass sterilisation (the permanent/irreversible loss of fertility) campaigns that may be required as part of a comprehensive set of measures for the management of dog and cat populations. A non-surgical contraceptive or sterilisation technique to control breeding in stray animal populations will have different requirements than those already developed for the owned companion animal population.

The following list outlines desirable characteristics for chemical sterilisation methods specific to stray and feral companion animal populations:

- causes permanent loss of fertility;
- causes permanent loss of sexual behaviour (therefore reduces 'nuisance' behaviour of animals for people in the community and might decrease displays of some forms of aggressive behaviour);
- is effective in dogs and cats, males and females;
- requires single practical delivery (oral delivery by injection or via bait would be most practical);
- is safe and has no deleterious side effects for the target and non-target species (including humans) in case of accidental exposure or self injection;
- has good efficacy (high success rate in treated animals);
- is technically feasible;
- is stable in formulation, to allow for storage and handling under field conditions;
- allows large-scale manufacturing;
- is affordable and cost effective.

In addition, the use of non-surgical methods of sterilisation might be beneficial in situations where animal owners have specific objections relating to the neutering of animals. Some examples of common objections are:

- surgery will be painful and places the animal at risk because it requires general anaesthesia;
- surgical removal of the ovaries, uterus, or testes is unnatural and objectionable.

A recent study conducted in Brazil explored the main reasons for the avoidance of surgical sterilisation of adopted shelter dogs; reasons cited included compassion (56.5%) and believing the procedure is unnecessary (11.4%)¹.

Введение

Исследования в области безоперационных методов контроля над размножением животных были сосредоточены на контроле над количеством животных в живой природе и домашних животных (домашних, бродячих собак и кошек и диких лошадей). Тем не менее, многие из продуктов, которые сейчас доступны для коммерческого использования для домашних животных, предназначены для животных, у которых есть хозяин. Эти продукты направлены на временные и обратимые изменения в способности к размножению (контрацепция), для того чтобы у владельцев было больше контроля над размножением животных. Эти коммерческие продукты вряд ли подходят для кампаний по массовой стерилизации (постоянной/необратимой потере способности к размножению), которые проводятся в рамках комплекса мер по управлению количеством кошек и собак. Техника безоперационной контрацепции или стерилизации для контроля размножения бродячих животных будет отличаться от тех, которые уже были разработаны для домашних животных, содержащихся дома.

Ниже приведен список желаемых характеристик химической стерилизации бездомных и диких популяций кошек и собак:

- приводит к потере способности к размножению;
- приводит к потере сексуального влечения (следовательно, уменьшает "неудобство" поведения животных для людей в обществе и может уменьшить проявления некоторых форм агрессивного поведения);
- является эффективным для собак и кошек, самцов и самок;
- требует одного практического применения (пероральное применение в виде инъекций или через приманку будет наиболее практичным);
- является безопасной и не имеет вредных побочных эффектов для целевых и нецелевых видов (включая человека) в случае случайного воздействия или введения инъекции себе;
- имеет хорошую эффективность (высокий уровень успеха применения к животным);
- реально осуществима технически;
- устойчива по составу, позволяет хранение и транспортировку в полевых условиях;
- позволяет крупномасштабное производство;
- является доступной и экономически эффективной.

Кроме того, использование нехирургических методов стерилизации может быть полезно в ситуациях, когда у владельцев животных есть определенные возражения, касающиеся стерилизации животных. Среди некоторых примеров обычных возражений бывают следующие аргументы:

- операция будет болезненной и подвергает жизнь животного опасности, потому что требует общей анестезии;
- хирургическое удаление яичников, матки или яичек противостоит природе и вызывает возражения.

Недавно в Бразилии было проведено исследование, в рамках которого были изучены основные причины отказа людей от хирургической стерилизации собак; среди них 56,5% назвали сострадание и 11,4% - веру в то, что процедура не является необходимой¹.

Main methods for the non-surgical control of reproduction in animals

Immunocontraception

Includes: GonaCon™ (National Wildlife Research Centre, USDA), Canine Gonadotrophin Immunotherapeutic Factor (Pfizer Animal Health), SpayVac™ (Spay Vac for Wildlife Inc.).

This approach to control reproduction uses the body's own immune system to inhibit fertility. Certain methods may also be referred to as immunosterilisation or immunocastration. Introduction of exogenous reproductive proteins (antigens) via injection triggers the animal to produce antibodies, which also act against its own (endogenous) reproductive hormones and proteins; neutralising their activity and inhibiting the normal reproductive processes.

Several biological targets have been selected for immunocontraceptives including:

1. The zona pellucida (ZP). This is the coating on the oocyte (egg), which the sperm binds to during fertilisation. Porcine ZP antigens stimulate female mammals to produce antibodies that adhere to the surface of the eggs, preventing sperm from binding and therefore blocking fertilisation.
2. Reproductive hormones (testosterone/oestrogen) through the inhibition of gonadotrophin releasing hormone (GnRH). GnRH stimulates synthesis and secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), which are both secreted from the anterior pituitary gland and determine testicular and ovarian function through feedback mechanisms effecting the secretion of oestrogen and testosterone. (See Table 1)

The main advantage of immunocontraception is that it might be suitable for oral administration², which could be delivered via a bait and hence avoid the need for animal capture. Vaccines against GnRH also have the advantage (for stray populations) of suppressing sexual behaviour in males and females³.

The availability of these products is increasing. One GnRH vaccine, available in the USA (a canine gonadotrophin releasing factor immunotherapeutic), is marketed for the treatment of a medical condition resulting from age related hormone alterations in the dogs' prostate gland: Benign Prostatic Hypertrophy (BPH) rather than contraception. Another vaccine (GonaCon™) is currently being investigated for use in dogs and cats.

Further challenges must be overcome before these are suitable for large scale injectable or oral use with free-ranging populations. The main concerns at this stage are unquantified side effects, achieving efficacy over long periods of time following single injection (currently boosters seem to be required to ensure continued efficacy) and either species-specific effect or delivery in the case of oral baits, to ensure infertility does not spread beyond the target population.

Основные методы безоперационного контроля за размножением животных

Иммуноконтрацепция

Включает: Гонакон (GonaCon™, Национальный Исследовательский центр дикой природы, Министерства сельского хозяйства США), Собачий гонадотропин иммунотерапевтический фактор (производитель Pfizer Animal Health), Вак-Спрэй (SpayVac™, производитель Spay Vac for Wildlife Inc., Вак-Спрэй для диких животных).

Этот вид контроля за размножением заключается в использовании собственной иммунной системы организма для подавления рождаемости. Определенные методы могут также называться иммуностерилизацией или иммунокастрацией. Введение экзогенных репродуктивных белков (антигенов) с помощью инъекции заставляет организм животного вырабатывать антитела, которые действуют против собственных (эндогенных) половых гормонов и белков, нейтрализуя их деятельность и препятствуя нормальным репродуктивным процессам.

Для иммуноконтрацептивов были выбраны определенные биологические мишени, в том числе:

1. Блестящая зона яйцеклетки (ZP). Это покрытие ооцитов (яйцеклеток), с которым связывается сперма при оплодотворении. Антигены свиной ZP стимулируют самок млекопитающих вырабатывать антитела, которые прикрепляются к поверхности яйцеклетки, предотвращая сперму от связывания с ней и, следовательно, блокируя оплодотворение.
2. Репродуктивные гормоны (тестостерон/эстроген) через подавление гормона, выделяющего гонадотропин (ГВГ). ГВГ стимулирует синтез и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), оба которые выделяются из передней доли гипофиза и определяют функции яичек и яичников через механизмы обратной связи, влияющие на секрецию эстрогенов и тестостерона. (См. Таблицу 1)

Основное преимущество иммуноконтрацепции в том, что она пригодна для перорального приема², ее можно спрятать в приманке и, следовательно, избежать необходимости захватывать животное. Преимущество вакцины против ГВГ (для бродячих животных) также в том, что они подавляют сексуальное желание как у самцов, так и у самок³.

Появляются все новые вакцины этого типа. Один тип ГВГ-вакцины, доступный в США (Собачий гонадотропин-иммунотерапевтический фактор), скорее позиционируется как лечение заболевания в результате возрастных изменений гормона в предстательной железе собак: доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГПЖ), а не как вид контрацепции. Другая вакцина (ГонаКон™) в настоящее время исследуется в применении для собак и кошек.

Прежде чем эти препараты будут пригодными для крупномасштабного вакцинирования или перорального применения для бездомных животных, необходимо решить некоторые проблемы. Основной проблемой на этом этапе являются неопределенные побочные эффекты, достижение эффективности в течение длительного периода времени после одной инъекции (в настоящее время для обеспечения устойчивой эффективности, как представляется, необходимы вторичные инъекции) и разработка препаратов, направленных либо на конкретные виды животных, или на конкретный эффект после применения в случае, когда используется приманка, чтобы предотвратить распространение бесплодия за пределы целевой группы.

Hormonal down-regulation

Includes Suprelorin® (Peptech Animal Health), Gonazon® (Intervet), Ovaban (Schering-Plough Animal Health), Delvosteron® (Intervet).

The use of synthetic (exogenous) steroid hormones suppresses fertility by inhibiting production of endogenous hormones (down-regulation). This method has been used extensively for contraception in human and non-human animals.

Both synthetic progestins (Megestrol acetate, Medroxyprogesteron acetate (MPA) and proligestone) and androgens (Mibolerone and Danazol) are used in veterinary medicine for the control of conditions exacerbated or caused by steroid sex hormones; and for the management of behavioural problems that might be under the influence of testosterone or oestrogen. These are only suitable for short-term use and can be administered, orally or by injection, at daily or weekly intervals by owners (when suitable). The factor preventing these hormones being used for stray animal contraception is the need for regular dosing over a protracted time period. This is both impractical and associated with adverse effects if used long-term. In addition, without repeated dosing reproductive capacity could rapidly resume.

GnRH agonists (Deslorelin, Suprelorin®, Gonazon®) have been developed for use as contraceptives in male and female dogs⁴. These agonists are administered via implants and are reversible. They reduce the need for frequent dosing as the active chemical is slowly released from the implant. However, implants need to be replaced regularly (Suprelorin® every 6 months; Gonazon® every 12 months) to maintain infertility.

The long-term side effects of progestins and androgens (see Table 1) make them unsuitable for use in stray or feral populations. GnRH agonists have been used successfully in wildlife, although the side effect of induced oestrus has not been eliminated. In addition, GnRH agonists currently rely on being administered to dogs before their first oestrus.

Intratesticular, intraepididymal and intra-vas-deferens injections

Includes: Neutersol® (Abbott Laboratories).

More commonly known as chemical castration, this method causes permanent infertility in males treated at a young age by inducing azoospermia (no measurable level of sperm in the semen). The method requires injection directly into the testicles (two injections; one in each testicle), which creates some discomfort and requires the animal to be appropriately restrained. Sedation may or may not be used for dogs and anaesthesia used for cats, although this is suggested by the manufacturer to facilitate handling rather than to mask any discomfort from the procedure. The manufacturer claims that administration of these injections is not painful.

Neutersol®, a cytotoxic substance registered for use in the USA is a zinc gluconate solution neutralised by arginine. When injected directly into the testicle Neutersol® causes atrophy of the testes and prostate gland resulting in permanent sterilisation. In the USA it is currently approved for use in dogs aged between 3 and 10 months although it is being tested for use in older animals. In Thailand this is being trialled in adult animals without prior sedation. Although Neutersol® can be injected without sedation, the dog must be held firmly on its back to enable accurate delivery and it would be useful to facilitate restraint by sedation. The procedure requires a degree of skill: if injected outside the testicle (during insertion or withdrawal) the substance can be highly irritating and lead to ulceration of the tissues.

Гормональная понижающая регуляция

Здесь входят следующие препараты: Супрелорелин (Suprelorin®, производитель Peptech Animal Health), Гоназон (Gonazon®, производитель Intervet), Овабан (Ovaban, производитель Schering-Plough Animal Health), Дельвостерон (Delvosteron®, производитель Intervet).

Применение синтетических (экзогенных) стероидных гормонов подавляет способность к размножению, прекращая производство эндогенных гормонов (понижающая регуляция). Этот метод широко применяется для контрацепции для человека и животных.

Как синтетические прогестины (мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат (МПА) и пролигестон), так и андрогены (миболерон и даназол) применяются в ветеринарии для регулировки поведения, усугубленного или вызванного стероидными половыми гормонами, а также для решения проблем поведения, вызванных воздействием тестостерона и эстрогена. Они обладают краткосрочным воздействием и при желании могут вводиться, перорально или в виде инъекций, ежедневно или еженедельно хозяевами животных. Необходимость регулярного применения этих гормонов в течение длительного периода времени является фактором, препятствующим их использованию для контрацепции бродячих животных. Это и нецелесообразно, и связано с неблагоприятными последствиями при длительном использовании. Кроме того, без постоянного применения репродуктивная способность быстро возобновляется.

Агонисты ГВГ (Деслорелин, Супрелорелин®, Гоназон®) были разработаны для использования в качестве противозачаточных средств для самцов и самок собак⁴. Эти агонисты попадают в организм с помощью имплантатов и являются обратимыми. Они снижают необходимость частых инъекций, поскольку активное химическое вещество постепенно выделяется из имплантата. Однако имплантаты должны заменяться на регулярной основе (Супрелорелин® каждые 6 месяцев; Гоназон® каждые 12 месяцев), чтобы сохранить неплодовитость.

Долгосрочные побочные эффекты прогестинов и андрогенов (см. Таблицу 1) делают их непригодными для использования в контрацепции бродячих или диких животных. Агонисты ГВГ успешно используются для диких животных, хотя побочные эффекты индуцированной течки устранены не были. Кроме того, для успешного действия агонистов ГВГ сейчас их нужно вводить собакам до их первого течки.

Внутритестикулярные, внутриэпидидимальные и инъекции внутрь семявыносящих протоков

Таковыми препаратами, как: Нютесол (Neutersol®, производитель Abbott Laboratories).

Более известный как химическая кастрация, этот метод вызывает постоянное бесплодие у самцов, обработанных в молодом возрасте, вызывая азооспермию (отсутствие измеримых уровня сперматозоидов в сперме). Метод требует инъекции непосредственно в яички (две инъекции, по одному в каждое яичко), что создает некоторый дискомфорт и требует надлежащего удерживания животного. Для собак по желанию можно использовать седативные средства, а наркоз – для кошек, хотя производитель предлагает эти меры лишь для облегчения процедуры для человека, а не маскировки дискомфорта для животного, поскольку производитель утверждает, что введение этих инъекций безболезненно.

Нютесол (Neutersol®), цитотоксическое вещество, зарегистрированное для использования в США, это раствор цинка глюконата, нейтрализуемый аргинином. При вводе непосредственно в яичко Нютесол вызывает атрофию яичек и предстательной железы и, таким образом, постоянную стерилизацию. В США в настоящее время он одобрен для применения у собак в возрасте от 3 до 10 месяцев, хотя он все еще тестируется для использования у более взрослых животных. В настоящее время он был опробован в Таиланде для взрослых животных без применения седативных препаратов. Хотя Нютесол можно вводить без седативного эффекта,

Neutersol® application, although associated with a 41–52% reduction in testosterone levels (post dose), might not alter sexually dimorphic behaviour in treated animals. Roaming, marking, aggression and mounting, for example, might still be displayed. In clinical trials researchers reported Neutersol® to be 99.6% effective when administered according to the manufacturer's instructions. Adverse reactions observed during clinical trials include swelling of the testes, scrotal pain when palpated (6.3%), anorexia (4.1%), diarrhoea (2%) and lethargy (2.2%). Severe scrotal ulceration was found in 4% of dogs, 2% of which required surgical intervention including scrotal ablation and removal of the affected necrotic tissue – a more complicated surgical procedure in comparison to routine castration surgery. Depending upon the skill of the veterinarian and the accessibility of suitable anaesthetics and analgesics, the side effects reported in this minority could eventually lead to the euthanasia of those dogs affected.

Products in development for intra-testicular injection which result in azoosperma include calcium chloride⁶ and a novel zinc-based solution⁷. Both have been shown to be effective under experimental conditions but are in the early stages of clinical development.

Chemical targeting

Includes: ChemSpay.

This is a novel methodology using a chemical (industrial toxicant) that specifically targets the ovary. Chemical targeting causes the depletion of the primordial and primary follicles leading to permanent sterilisation and elimination of oestrus. This method is at the very early stages of development by researchers in the USA. At present, sterilisation can only be achieved by a series of injections, although researchers are trying to develop an effective single dose delivery through injection or oral dose delivered via bait. However, care and evidence of injection safety would be required to ensure human safety for female (operators) as this is not a species-specific active ingredient.

Cytotoxin conjugates

Includes: GnRH analogue linked to PAP.

Cytotoxin conjugates are plant toxins linked to a GnRH analogue that when injected into the body bind to gonadotrophin releasing cells in the pituitary gland. The plant toxins destroy these cells in the pituitary gland and therefore inhibit the release of luteinising hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH).

This method is currently being researched at Colorado State University by Terry Nett⁸. Researchers have conjugated a GnRH analogue to pokeweed antiviral protein (PAP). PAP is a ribosome inhibiting protein, highly toxic but difficult to introduce into cells. In trials it is reported to cause a dramatic reduction in serum and pituitary LH (>90%). Renal toxicity has been observed when the compound is given at high doses; this is assumed to result from free PAP that is not conjugated to a GnRH analogue. No such side effects are observed when the compound is given at lower doses. Current research indicates that the desired effect is not reached until 4 weeks after dosing. Some early clinical tests in dogs indicate that the technique has been successful in causing infertility, and current research suggests that this effect is permanent when delivered into adult animals. However, this might not be the case when given to pre-pubertal animals, as the pituitary gland might still be developing and new cells that release gonadotrophin could grow sometime after the compound has been excreted from the body. The researchers have yet to complete long term clinical trials; nevertheless this technique might well be one to watch out for in the future.

для точного введения препарата собаку нужно прочно удерживать на спине, потому седативный эффект был бы полезен для облегчения ее удержания. Эта процедура требует определенной степени мастерства: если ввести препарат за пределы яичка (во время ввода или выемки иглы), вещество может очень раздражать и привести к изъязвлению тканей.

Применение Ньютесола, хотя и связанное с 41-52%-ным снижением уровня тестостерона (после дозы), может никак не повлиять на половое поведение подопытных животных. Рысканье, мечение, проявления агрессии и садка, например, могут по-прежнему оставаться. В ходе клинических испытаний исследователи сообщили, что Ньютесол, в 99,6% эффективен при приеме в соответствии с инструкциями производителя. К побочным реакциям, видимым во время клинических исследований, относятся отек яичек, боль в мошонке при пальпации (6,3%), анорексия (4,1%), диарея (2%) и сонливость (2,2%). Тяжелые язвы мошонки были выявлены у 4% собак, 2% из которых требовали хирургического вмешательства, включая удаление мошонки и удаление отмерших тканей пострадавших – то есть, это более сложная хирургическая процедура, по сравнению с рутинной операцией кастрации. В зависимости от квалификации ветеринара и доступности подходящих анестетиков и анальгетиков, из-за побочных эффектов, как сообщается, некоторых пострадавших собак приходится усыплять.

В состав препаратов для внутритестикулярных инъекций, вызывающих азооспермию, входит кальций хлорид⁶ и новый раствор на основе цинка⁷. Препараты показывают свою эффективность в лабораторных условиях, но находятся на ранних стадиях клинической разработки.

Химический таргетинг

Включает в себя: ХимСпей (ChemSpay).

Это новая методика использования химических веществ (промышленных ядовитых веществ), которая специально ориентирована на яичники. Химический таргетинг приводит к истощению зачаточных и первичных фолликулов, что приводит к постоянной стерилизации и устранению течки. Этот метод находится на очень ранней стадии развития исследователями в США. В настоящее время стерилизация достигается только путем серии инъекций, хотя исследователи работают над эффективным применением одной дозы препарата через инъекцию или приманку. Однако, людям нужно будет соблюдать соответствующие меры предосторожности и безопасности во время применения инъекций, поскольку активное вещество этого препарата не является разработанным для конкретного вида животных и может быть опасно для женщин.

Соединения цитотоксина

Включают в себя: аналог ГВГ, связанный с PAP.

Соединения цитотоксина – это растительные токсины, связанные с аналогом ГВГ, которые при введении в организм связываются с клетками в гипофизе, выделяющими гонадотропин. Растительные токсины разрушают эти клетки гипофиза и, следовательно, ингибируют выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Этот метод в настоящее время исследуется в Университете штата Колорадо Терри Неттом⁸. Исследователи связывают аналог ГВГ с противовирусным белком фитолакки американской (АБФ). АБФ – это белок, ингибирующий рибосомы, обладающий высокой токсичностью, который, однако, трудно внедрить в клетки. Испытания показали, что он способен привести к резкому снижению лютеинизирующего гормона в сыворотке крови и гипофизе (> 90%). При применении больших доз вещества наблюдается нефротоксичность, что считается результатом свободных АБФ, не соединяющихся с аналогами ГВГ. Такие побочные эффекты не наблюдаются при более низких дозах вещества. Современные исследования показывают, что желаемый эффект достигается не раньше 4 недель после начала приема препарата. Некоторые ранние клинические испытания на собаках показали, что техника успешно вызывает бесплодие, и современные исследования показывают, что этот эффект постоянен при применении к взрослым животным. Но не в случае, когда она применяется к животным до полового созревания, поскольку гипофиз все еще может развиваться и новые клетки, выделяющие гонадотропин, могут вырасти через некоторое время после того, как соединения вещества были выведены из организма. Исследователям еще нужно завершить долгосрочные клинические испытания, но тем не менее этот метод вполне может оказаться самым прогрессивным.

Other methods

Includes: mechanical.

Several other methods have been used as contraception for dogs and cats without much success. Mechanical barriers and intrauterine devices, for instance, have a high failure rate and are difficult to fit.

Mechanical sterilisation using ultrasound is effective at causing sterility in male dogs, but must either be used at a low level, which requires repeated applications, or at a higher level, which has a high (20%) chance of skin burns⁹. These methods were developed in dogs under anaesthesia, to facilitate handling for the desired length of time and to ameliorate the aversive nature of this method. This would render them impractical for use in field conditions.

Summary

The development and application of a suitable, effective, non-surgical method of permanent sterilisation of animals would have an enormous advantage over the current surgical procedure because animals could be treated without being anaesthetised. At present the most promising methods are the development of immunocontraception/sterilisation vaccines or cytotoxin conjugates because both can be delivered as a single dose.

Other methods currently rely on repeated dosing for long-term suppression of reproduction; therefore their application to stray animal population control is limited.

The table on pages 9 to 12 summarises the essential characteristics of each method.

Другие методы

Включают в себя: механические.

Некоторые другие методы используются для контрацепции для собак и кошек без особого успеха. Механические барьеры и внутриматочные устройства, например, слишком часто заканчиваются неблагоприятным исходом, и их трудно размещать.

Механическая стерилизация с помощью ультразвука эффективно вызывает бесплодие кобелей, но должна использоваться или на низком уровне, что требует повторного применения, или на более высоком уровне, который имеет высокий (20%) риск ожогов кожи⁹. Эти методы применяются для собак под наркозом, чтобы обеспечить их покой на нужный отрезок времени и облегчить инвазивный характер этого метода. Это делает их непрактичными для использования в полевых условиях.

Резюме

Разработка и применение подходящих, эффективных, безоперационных методов постоянной стерилизации животных будет иметь огромное преимущество по сравнению с текущими хирургическими процедурами, потому что животных можно будет лечить без анестезии. В настоящее время наиболее перспективными методами являются иммуноконтрацепция/стерилизационные вакцины и соединения цитотоксина, поскольку оба могут применяться в виде разовой дозы.

Другие методы в настоящее время предполагают многократное применение для долгосрочного подавления способности к размножению, поэтому возможности их применения для контроля над количеством бродячих животных ограничены.

В таблице на стр. 9 – 12 приведены основные характеристики каждого метода.

CONTENTS

INTRODUCTION

NON-SURGICAL METHODS

SUMMARY

REFERENCES

Table 1. Current chemical contraception and sterilisation products available and undergoing clinical trials

PRODUCT	STATUS	TYPE	MODE OF ACTION	TREATMENT	DURATION	TARGET ANIMALS	CONTRAINDICATIONS/ COMMENTS	APPLICATION
ChemSpray® Produced by: SenesTech www.senestech.com	Early development Trials in the USA	(IV) Chemical highly specific to the ovary	Chemical selectively depletes primordial and primary follicles in the ovary Total irreversible ovarian failure Permanent sterilisation Eliminates oestrus and oestrus behaviour	Early stage of development Currently a series of injections Aim to develop a single injection and oral dose for use in bait	Early stage of development Permanent	Dogs Cats Females	Non reported Early stage of development Clinical trials being conducted	Has potential for use in female dogs and cats as part of a population management strategy Female operator safety is a concern
Suprelorin® Produced by: Peptech Animal Health www.peptech.com/HiML/Animal_Health/AnimalHealth.html	Available AU, NZ Approved EU US approval being sought	(II) GnRH agonist	Slow release of the active product from the implant Halts production and release of LH and FSH Reduced testosterone production and circulating levels in the blood Halts sperm production	Cylindrical implant similar size to microchip Subcutaneous injection Implant inserted just under the skin between the shoulder blades Does not require an anaesthetic	6 or 12 months In clinical trials – 5 consecutive treatments - suppressed reproductive function in male dogs for 3 years Fertility returns post final treatment	Dogs Males	Short-term suppression of reproductive function Requires repeat doses Testosterone levels decline – might affect sexually dimorphic behaviour influenced by testosterone None reported from the trial data. Not licensed for long term use? Should not be given to pregnant females High cost per treatment	Owined male dogs Temporary, reversible suppression of reproductive function in male dogs Repeat dosing and cost of application make it impractical for use in a comprehensive population management strategy
Neutersol® Produced by: Abbott Laboratories www.abbott.com	Approved USA Trials in Thailand, India and Mexico	(III) Zinc Gluconate (+ Arginine)	Cytotoxic Causes atrophy of the testes and prostate gland Halts sperm production Reduced testosterone production and circulating levels in the blood	Intratesticular injection Precise injection into the testes, behind the epididymis	Permanent if used in young male dogs. Impact on adult dogs unknown. Future use in male cats	Dogs Males Aged 3-10 months	Permanent cessation reproductive capacity Mexico study: 10,000 dogs underwent the procedure; reported 97% effective (not adult dogs) Must avoid injection into scrotal sack and skin Requires manual restraint Testosterone levels decline: might affect sexually dimorphic behaviour influenced by testosterone – although this is not reported Not suitable for use in dogs that are: Cryptorchid Pre-existing scrotal irritation or dermatitis Diseased or malformed testes Testicular width < 10mm or >27mm	Welfare concerns remain a major barrier for its use outside closely supervised dogs with access to good veterinary care, as side effects can be significant in a small proportion of treated animals.



Таблица 1. Доступные сейчас химические препараты-контрацептивы и стерилизаторы, проходящие клинические испытания.

Продукт	Статус	Тип препарата	Способ действия	Тип лечения	Длительность воздействия	Целевые животные	Противопоказания/комментарии	Применение
ХимСпей (ChemSpray) Производитель: SenesTech www.senestech.com	Ранняя стадия развития Испытывается в США	(IV) Химический Четкая специализация на яйцеклетке	Химикат приводит к истощению зачаточных и первичных фолликулов Абсолютное необратимое поражение яйцеклеток Постоянная стерилизация Устраняет течку и ее симптомы	Ранняя стадия развития В настоящее время – черед инъекций Цель – применение одной дозы препарата через инъекцию или приманку	Ранняя стадия развития Постоянное	Самки собак и кошек	Не обнаружены Ранняя стадия развития Проводятся клинические испытания	Потенциал использования для самок собак и котлов как часть стратегии управления популяцией Проблема безопасности женщин-ветеринаров
Супрелорин® (Suprelorin®) Производитель: Peptech Animal Health www.peptech.com/HiML/Animal_Health/AnimalHealth.html	Доступен в Австралии, Новой Зеландии Одобен ЕС Ожидается разрешение на использование в США	(II) Агонист ГВГ	Постепенное выделение активного вещества из имплантата Останавливает производство и выделение ЛГ и ФСГ Уменьшает производство и распространение тестостерона в крови Останавливает производство спермы	Цилиндричный имплантат, по размеру похожий на микрочип Подкожная инъекция Имплантат вставляется под кожу между лопатками Анестетик не нужен	От 6 до 12 месяцев Во время клинических испытаний пять введений вещества подряд подавляли репродуктивную функцию у самцов собак на 3 года Репродуктивные функции возвращаются после прекращения лечения	Самцы собак	Кратковременное подавление репродуктивной функции Требует повторных доз препарата Снижается уровень тестостерона – может повлиять на сексуальное влечение, вызванное тестостероном Противопоказания не обнаружены. Не одобрен для длительного использования? Нельзя давать беременным самкам Высокая цена за одну дозу препарата	Домашние собаки-самцы Временное, обратимое подавление репродуктивной функции у самцов собак Необходимость повторного введения препарата делает его использованием непрактичным для контроля над популяцией
Ньютесол® (Neutersol®) Производитель: Abbott Laboratories www.abbott.com	Одобен для использования в США Проходит клинические испытания в Таиланде, Индии и Мексике	(III) Глюконат цинка (+ Аргинин)	Цитотоксичен Вызывает атрофию тестикул и простаты Останавливает производство спермы Уменьшает производство и распространение тестостерона в крови	Инъекции Внутри яичек Препарат нужно вводить точно в яички, за морганиевым придатком	Постоянное, если использовать на молодых самцах собак. Влияние на взрослых собак не изучено	Самцы собак в возрасте от 3 до 10 месяцев Планируется использовать не на молодых котах	Пожизненная остановка репродуктивной способности Исследование в Мексике: 10000 собак прошли процедуру, эффективность 97% (не взрослые собаки) Нельзя вводить препарат в мошончный мешочек и кожу Требует ручного захвата животного Снижается уровень тестостерона: проявленное половое поведение из-за него может снизиться, хотя случаи пока не выявлены Не подходит для собак: - с крипторхизмом - с наличием раздражения на яичках или дерматитом - с заболеваниями или деформацией яичек - с шириной яичек меньше 10 мм и больше 27 мм	Проблемы состояния здоровья остаются серьезным препятствием к применению этого препарата на собаках, кроме как квалифицированной ветеринарной помощи, поскольку побочные эффекты могут быть опасными для небольшого количества животных, принимавших препарат

PRODUCT	STATUS	TYPE	MODE OF ACTION	TREATMENT	DURATION	TARGET ANIMALS	CONTRAINDICATIONS/ COMMENTS	APPLICATION
Gonazon® Produced by: Intervet* France www.intervet.com	Approved EU (2006)	(II) GnRH agonist	Long term blockade of gonadotrophin synthesis in bitches Prevents ovulation Eliminates oestrus and oestrus behaviour	Rectangle implant, dimensions: 1.4 x 3 x 1 mm Subcutaneous injection Implant inserted in the region of the umbilicus	1- 2 years Reversible, on removal of the implant	Licensed for Dogs, Females Aged 4 months - 6 years Future use: Dogs Cats Males Females	Longer term suppression of reproductive behaviour Requires repeat treatment? Expensive to produce but might last longer if implant not removed Oestrus behaviour is not displayed Clinical trails report rare cases of vaginitis in pre-pubertal females	Owned female dogs Cost might be prohibitive and might require removal of implant and re-implantation if effect is to be permanent Unlikely to be suitable for use as part of a population management strategy
GonaCon™ Produced by: National Wildlife Research Centre, USDA – wildlife services www.afhis.usda.gov www/nwrc/research/eproductive_contol/gonacon.html	Clinical trails conducted in Cervids in USA Due for approval by Environment Protection Agency (EPA) in USA for white tailed deer Suggested development for application in dogs and cats	(I) GnRH vaccine	Induces the body to make antibodies against its own GnRH Stops the production of sex hormones oestrogen/testosterone Promotes infertility in both males and females May alter sexually dimorphic behaviour	Single injection Intramuscular injection	Suppression of reproduction for up to 2.5 years in field trials	Cervids Males Females Future use: Dogs Cats Males Females	Long-term suppression of reproductive behaviour Sexually dimorphic behaviour under the influence of oestrogen or testosterone might be reduced When trialled in Elk 2/10 animals reported to have injection site reactions; even up to 18 – 20 months post dose Injection site reaction also reported in dogs; minority so severe that euthanasia needed (appears to be related to the adjuvant – so possibilities to use different one or lower dose) Injection site reactions not reported in cats?	Requires animals to be caught and injected Could be suitable for application for stray animals in injectable or oral vaccine form in the near future – most likely as annual vaccine delivered at same time as rabies vaccine. Reactions sites low prevalence/high severity in dogs at present make it currently undesirable. However, the problem of injection site reactions is being explored and could be overcome.



REFERENCES

SUMMARY

NON-SURGICAL METHODS

INTRODUCTION

CONTENTS

Гоназон (Gonazon®), Производитель: Intervet),	Одобрен в ЕС (2006)	(II) Агонист ГВГ	Долгосрочная блокаровка синтеза гонадотропина у сук Предотвращение овуляции Устраняет течку и ее симптомы	Треугольный имплантат размером 1,4x3x1 мм. Подкожный ввод Имплантат вводится в район пупка	1-2 года Обратимое после выведения имплантата	Лицензируют для сук собак в возрасте от 4 месяцев до 6 лет. В будущем будет использоваться для самок собак и котков.	Отеки в течение 2-7 дней после инъекции Острые реакции приводят к изъязвлению яичек и мошонки, что требует хирургического вмешательства и, если требуется, усыпления. Более длительное подавление репродуктивного поведения Возможно, требует повторного ввода Дорогое производство, но воздействие может длиться дольше, если не убирать имплантат Течка не выявлена Клинические испытания показали редкие случаи вагинита у самок препубертатного возраста	Самки собак, имеющих постоянных хозяев Стоимость может быть непомерно высокой и может потребоваться замена имплантата и повторного ввода имплантата для достижения постоянного эффекта Вряд ли подойдет для использования в качестве инструмента регулирования количества собак
Гонакон (GonaCon™), Производитель: Национальный Исследовательский центр дикой природы, Министерства сельского хозяйства США)	Клинические испытания в США проходят на оленевых Одобрен Организацией по охране окружающей среды в США для белохвостых оленей Предполагается будущее применение для собак и котков	(I) ГВГ-вакцина	Заставляет организм производить антитела к своему собственному ГВГ Прекращает производство половых гормонов эстрогена и тестостерона Вызывает бесплодие у самок и самцов Может скорректировать проявленное половое поведение	Одноразовая инъекция Внутримышечная инъекция	Прекращение размножения до 2,5 лет согласно полевым испытаниям	Самки и самцы оленевых Будущее использования неясно, самцы собак и кошек При испытаниях на лосях у 2 из 10 животных были проявлены реакции в местах инъекции, даже после 18-20 месяцев после укола Реакции в местах инъекции также выявлены у собак; отдельные случаи настолько острые, что собак пришлось усыпить (похоже, что дело во вспомогательном лекарственном веществе – возможно, стоит использовать другое или меньшие дозы) Реакции в местах инъекции не выявлены у кошек (?)	Для применения лекарства животных нужно лаять и сделать инъекцию Может применяться для бездомных животных в форме вакцин, применяемой orally или посредством инъекции, в ближайшем будущем – скорее всего, раз в год вместе с прививкой против бешенства. Текущая крайне острая реакция на препарат у собак в данное время заставляет от его применения. Впрочем, проблема реакции организма в местах инъекции сейчас изучается и ее, возможно, удастся избежать.	

PRODUCT	STATUS	TYPE	MODE OF ACTION	TREATMENT	DURATION	TARGET ANIMALS	CONTRAINDICATIONS/ COMMENTS	APPLICATION
Canine Gonadotropin Releasing Factor Immuno-therapeutic Produced by: Pfizer Animal Health www.pfizerah.com	Available USA	(I) GnRH vaccine	Treatment of BPH in entire male dogs Analogue of GnRH linked to a carrier protein Induces the body to make antibodies against its own GnRH Stops the production of testosterone Promotes infertility in males Might alter sexually dimorphic behaviour	Injection Primary vaccination requires 2 doses given 4 -6 weeks apart Repeated vaccine interval is 6 months	6 months	Dogs Males (entire) Post-puberty	Not permanent or long term Might affect sexually dimorphic behaviour under the influence of testosterone No systemic or adverse reactions reported within 14 days of administration during clinic trials	Currently licensed for use in dogs with BPH Might be suitable for owned male dogs Because repeated vaccination is required at frequent intervals (6 months) it is unsuitable for use in comprehensive population management programmes
Ovaban Produced by: Schering – Plough Animal Health www.spah.com	Available USA and EU	(II) Megestrol acetate Progesterogen	Postponement of oestrus Treatment of false pregnancy	Oral Tablet to be given Daily dosing for prescribed time	Daily dosing required: Dependent upon stage of bitches oestrus cycle 8 days dosing required for dogs in pro-oestrus	Dogs Females Post-puberty	Short-term postponement of oestrus Not to be used for postponing first oestrus Can take 3 – 8 days before signs of oestrus (vaginal bleeding and vulva swelling) disappear During this time bitches might still accept male dogs Females should be separated from male dogs until signs of oestrus have subsided Side effects in prolonged treatment: Sustained over dosing associated with cystic endometrial hyperplasia in clinic trails Transient effects reported in clinic trials: Increased appetite Changes in temperament Enlarged mammary glands Lactation Pyometra (0.6% of cases) Sustained use of megestrol acetate is associated with mammary tumours, uterine lesions, pyometra	Owined female dogs Temporary postponement of oestrus only or treatment of false pregnancy Not suitable for use in comprehensive population management programmes



Собачий гонадотропин имунотерапевтический фактор Производитель: Pfizer Animal Health	Доступен в США	(I) ГВГ-вакцина	Лечит доброкачественное увеличение простаты у самцов собак Аналог ГВГ, связывается с белком-переносчиком Заставляет организм производить антитела к своему собственному ГВГ Прекращает производство тестостерона Вызывает бесплодие у самцов Может скорректировать проявленное половое поведение	Инъекция Первый этап лечения – 2 дозы препарата с перерывом в 4-6 недели Приследующие дозы – каждые 6 месяцев	6 месяцев	Самцы, весь период зрелости	Не постоянное и краткосрочное Проявленное половое поведение под влиянием тестостерона может скорректироваться Во время клинических испытаний в течение 14 дней никаких общих реакций организма или побочных эффектов препарата не обнаружено	В настоящее время разрешен для использования у самцов собак с доброкачественным увеличением простаты Может подходить для собак-самцов, имеющих постоянных хозяев Из-за необходимости частой повторной вакцинации (каждые 6 месяцев) не подходит для полноценного использования в программах регулирования количества животных
Овaban (Ovaban) Производитель: Schering-Plough Animal Health	Доступен в США и ЕС	(II) Мегестрол ацетат Прогестоген	Откладывает течку Лечит ложную беременность	Принимается перорально Форма – таблетки Каждый день в течение назначенного времени	Необходимость ежедневной дозы: в зависимости от стадии цикла течки у самок Необходимо начать принимать за 8 дней до наступления течки у собак	Самки собак, половозрелые особи	Кратковременно откладывает течку Нельзя использовать для откладывания первой течки Может занять 3-8 дней прежде чем признаки течки (вагинальные кровянистые выделения и набухание вульвы) исчезнут На протяжении этого времени самки могут все равно вступать в половой контакт с самцами Самок и самцов нужно разделять до исчезновения признаков течки Побочные эффекты от длительного применения: Во время клинических испытаний эндометриальную гиперплазию связывают с продолжительным приемом препарата Клинические испытания показали следующие переходящие эффекты: Увеличенный аппетит Изменения температуры Увеличенные молочные железы Лактация Пиометра (0,6% случаев) Продолжительное употребление мегестрол ацетата связывают с опухольями молочных желез, повреждением матки, скоплением гноя в подости матки	Самки собак, имеющих постоянных хозяев Только временное откладывание течки или лечение ложной беременности Не подходит для полноценного использования в программах регулирования количества животных

PRODUCT	STATUS	TYPE	MODE OF ACTION	TREATMENT	DURATION	TARGET ANIMALS	CONTRAINDICATIONS/ COMMENTS	APPLICATION
Delvosteron® Produced by: Intervet* www.intervet.com	Available NZ, UK, and many other countries	(II) Progestagen	Control of oestrus in female animals Permanent or temporary postponement of oestrus can be achieved	Injection Subcutaneous	Initial, repeated 3 months and 7 months later Permanent postponement of oestrus achieved with repeated injections given in anoestrus/metoestrus Suppression of oestrus requires injection to be given at the beginning of proestrus Temporary postponement is achieved with a single injection given when in anoestrus	Dogs Cats <i>Females</i>	Mainly used for short-term suppression of breeding Advised to use after first oestrus Doesn't immediately stop signs of oestrus after administration Advised to separate females from males for up to 5 days after administration Side effects associated with use of progestagens: Can cause adrenal suppression in some animals Cystic endometrial hyperplasia/pyometra	Owned animals Repeated treatments required at frequent intervals and at specific times during oestrus Unlikely to be applicable to comprehensive population management programmes Side effects associated with long-term use
SpayVac™ Produced by: SpayVac™, for-wildlife, Inc. www.spayvac.org	Efficacy & safety trials conducted in USA 4 – 5 years before FDA approval for use in USA	(I) Zona pellucida vaccine	Blocks fertilisation Porcine Zona Pellucida antigens stimulate female mammals to produce antibodies that adhere to the surface of her eggs Prevents sperm from binding and therefore blocks fertilisation	Injection	Single dose has been found to prevent reproduction for up to 3 years in female Deer	Cervids <i>Females</i> Future use: Dogs Cats <i>Females</i>	Long term but not permanent No reported side effects in field trials in wildlife Some reported effects in horses – fractious or irritable behaviour Wouldn't expect changes in oestrus and oestrus related behaviour	Lack of impact on reproductive behaviour make this undesirable for application to population management programmes Current development requires capture and handling for injection – suitable for oral delivery in baits in the future?

Key: (I) Immunoccontraception /immunosterilisation (II) Hormonal down-regulation (III) Intra-testicular injection (IV) Chemical
***Intervet has subsequently been taken over by Schering-Plough Animal Health**

REFERENCES

SUMMARY

NON-SURGICAL METHODS

INTRODUCTION

CONTENTS

Дельвостерон (Delvosteron®, Производитель: Intervet	Доступен в Новой Зеландии, Великобритании и многих других странах	(II) Прогестаген	Управляет периодом течки у самок животных Кратковременно или пожизненно откладывает течку	Подкожная инъекция	Мгновенное, повторить через 3 и 7 месяцев Пожизненное откладывание течки достигается посредством повторных инъекций на стадии анэструса/метоэструса Для подавления течки необходимо ввести препарат в начале стадии проэструса Кратковременно отложить течку можно введением препарата на стадии анэструса	Самки кошек и собак	Главным образом, используется для кратковременного подавления размножения Рекомендуется применять после первой течки Не сразу прекращает признаки течки после применения Рекомендуется отделять самок от самцов в течение до 5 дней после применения Побочные эффекты, которые связывают с применением прогестагенов: Может вызвать подавление функции надпочечников у некоторых животных Клистая эндометриальная гиперплазия/пиометра	Животные, имеющие постоянных хозяев Требуется частое повторное применение в определенное время в период течки Вряд ли подходит для полноценного использования в программах регулирования количества животных Побочные эффекты связывают с долгосрочным применением
Спей-Вак (SpayVac™, Производитель: Spay Vac for Wildlife Inc., Спей-Вак для диких животных)	Эффективность и безопасность сейчас проверяются клиническими испытаниями	(I) Вакцина действия на Zona pellucida	Препятствует оплодотворению	Инъекция	Одна доза предотвращает размножение самок оленя сроком до 3 лет у самок оленя	Самки оленевых Будущее применение для самок собак и кошек	Долгосрочное, но не пожизненное Побочные эффекты в полевых испытаниях в дикой природе не обнаружены Обнаружены некоторые побочные эффекты у лошадей – беспокойное или раздраженное поведение Изменения течки и поведения, с ней связанного, не ожидаются	Недостаточное воздействие на репродуктивное поведение делает его использование нежелательным для программ регулирования количества животных В настоящее время требуются ловки животного и его захвата при введении препарата – возможности перорального применения через приманки в будущем?

Расшифровка:

(I) Иммуноконтрацепция/ иммуностерилизация (II) Гормональная понижающая регуляция (III) Инъекции внутрь яичек (IV) Химический

*«Интервет» впоследствии слился с компанией «Schering-Plough Animal Health»

References

1. Soto, FRM; Ferreira, F; Pinheiro, SR; Nogari, F; Risetto, MR; de Souza, O; Amaku, M. (2005) Adoption of shelter dogs in a Brazilian community: assessing the caretaker profile. *Journal of Applied Animal Welfare Science* 8:105-116
2. Purswell BJ, Kolster KA. (2006) Immunocontraception in companion animals. *Theriogenology* 66:510-513.
3. Kutzler M and Wood A. (2006) Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 66:514-525.
4. Rubion S, Desmoulin PO, Riviere-Godet E, Kinziger M, Salavert F, Rutten F, Flochlay-Sigognault A and Driancourt MA. (2006) Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology* 66(6-7): 1651-1654.
5. From HSUS website www.animalsheltering.org
6. Jana K and Samanta PK. (2007) Sterilization of male stray dogs with a single intratesticular injection of calcium chloride: a dose-dependant study. *Contraception* 75(5): 390-400.
7. Oliveira ECS, Moura MR, Silva VA, Peixoto CA, Saraiva KLA, Cavalcanti de Sa MJ, Douglas RH and de Pinho Marques Jr. A. (2007) Intratesticular injection of a zinc-based solution as a contraceptive for dogs. *Theriogenology* 68: 137-145.
8. Sixth International Conference on Fertility Control for Wildlife. York, 3rd – 5th September 2007.
9. Roberts WW, Chan DY, Fried NM, Wright EJ, Nicol T, Jarrett TW, Kavoussi LR, Solomon SB. (2002) High intensity focused ultrasound ablation of the vas deferens in a canine model. *Journal of Urology* 167:2613-2617.
10. Gobello C. (2007) New GnRH analogs in canine reproduction. *Animal Reproduction Science* 100(1-2): 1-13.
11. *The Alliance for Contraception in Cats and Dogs website. (www.acc-d.org). Contains 2006 proceedings from The Third International Symposium on Non-surgical Contraceptive Methods of Population Control.*

Ссылки

1. Сото, Ф.Р.М., Феррейра, Ф; Пиньейру, С.Р.; Ногари, Ф.; Риссетто, М.Р.; де Суза, О.; Амаку, М. (2005) Прием собак в приюты в Бразилии: оценка личности смотрителя. Журнал прикладной науки о животных (*Journal of Applied Animal Welfare Science*) 8:105-116.
2. Персвелл Б.Дж., Кольстер К.А. (2006) Иммуноконтрацепция домашних животных. *Theriogenology* 66:510-513.
3. Kutzler M и дерева А. (2006) Нехирургические методы контрацепции и стерилизации. *Theriogenology* 66:514-525.
4. Рубион С., Дезмулин П.О., Ривьер-Годе Е., Кинцигер М., Саравер Ф., Руттен Ф., Флошле-Сигоньо и Дрианкур М.А. (2006) Лечение подкожным управляемым устройством, контролирующим выделение агонистов ГВГ обратимо препятствует половому созреванию у сук. *Theriogenology* 66 (6-7): 1651-1654.
5. Из сайта ОЗЖСШ www.animalsheltering.org
6. Яна К. и Саманта П.К. (2007) Стерилизация мужских особей бродячих собак единственной внутритестикулярной инъекцией хлористого кальция: исследование величины дозы. *Контрацепция (Contraception)* 75 (5): 390-400.
7. Оливейра Е.Е.С., Моура М.Р., Сильва В.А., Пейксото С.А., Сарайва О.А.К., Кавальканти де Са М.Дж., Дуглас Р.Х. и де Пиньо Маркес младший А. (2007) Внутритестикулярные инъекции раствора на основе цинка в качестве противозачаточного средства для собак. *Theriogenology* 68: 137-145.
8. Шестая международная конференция по контролю за рождаемостью для дикой природы. Йорк, 3 – 5 сентября 2007 года.
9. Робертс У.У., Чан Д.Ю., Фрайд Н.М., Райт Э., Никол Т., Джарретт Т.У., Кавусси Л.Р., Соломон С.О. (2002) Высокоинтенсивное удаление семявыносящих протоков у собаки концентрированным ультразвуком. *Журнал Урологии (Journal of Urology)* 167:2613-2617.
10. Гобелло С. (2007) Роль новых аналогов ГВГ для размножении собак. *Наука о размножении животных (Animal Reproduction Science)* 100 (1-2): 1-13.
11. *Сайт Альянса за Контрацепцию у кошек и собак. (www.acc-d.org). Содержит 2006 протоколов от Третьего Международного симпозиума по безоперационным противозачаточным методам контроля за численностью популяции.*

TRANSLATED BY

Naturewatch Foundation
FOR THE ADVANCEMENT OF ANIMAL WELFARE

Working together with governments in Eastern Europe on humane stray animal management for the benefit of the animals, the people and the country.