УДК 636.7.09:616.65-092:611.637
DOI: 10.31073/vet_biotech46-06

КОШЕВОЙ В.І. [1], канд. вет. наук, e-mail: koshevoyvsevolod@gmail.com
СИНЯГОВСЬКА К.А. [1], канд. вет. наук, доцент, e-mail: max_milos@ukr.net
НАУМЕНКО С.В. [1], д-р вет. наук, професор, e-mail: frolka001@gmail.com
РАДЗИХОВСЬКИЙ М.Л. [2], д-р вет. наук, професор, e-mail: nickvet@ukr.net
[1]*Державний біотехнологічний університет*
[2]*Національний університет біоресурсів і природокористування України*

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ЗА ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПСІВ

Гіперплазія передміхурової залози у псів – поширене захворювання, переважно самців старшого віку, що реєструється у тварин незалежно від породи, вгодованості та інших факторів. Патогенез даного захворювання у псів вивчений недостатньо. Одна його складова – гормональні зміни, досліджена більш глибоко, внаслідок чого відомо, що розвиток гіперплазії простати відбувається внаслідок порушення андрогенезу, зміни тестостерон-естрадіолового співвідношення. Напроти, даних щодо окисно-відновного балансу у тканині простати за гіперпластичних змін обмаль. Цій актуальній проблемі і присвячено даний огляд. Встановлено, що у хворих псів відбувається зростання інтенсивності процесів ліпопероксидації під дією ендогенних чинників, що призводить до оксидативного стресу, внаслідок якого виникає дефіцит антиоксидантів. Порушення редокс-процесів відіграють важливу роль у механізмах розвитку гіперплазії передміхурової залози у псів і потребують корекції.

Ключові слова: *пси, простата, патологія, оксидативний стрес.*

Вступ. Репродуктивні розлади у самців свійських тварин є актуальною проблемою ветеринарної андрології [1, 2]. Поширеність і форми прояву їх залежать від локалізації патологічного процесу. З одного боку, часто реєструються гонадопатії – патології статевих залоз, що виникають на тлі аліментарно-дефіцитних станів, впливу токсичних чинників, тощо [3–5]. З

іншого – хвороби препуція (травмування, постит), що перебігають поокремо або поєднано з ураженням статевого члена (акропостит, баланопостит, тощо) [6, 7]. Великий відсоток андрологічних хвороб займають патологічні процеси передміхурової залози (ПЗ), що згідно сучасної нозологічної класифікації включають гіперплазію, гострий і хронічний простатит, неоплазію, абсцеси, тощо [8, 9]. Найбільш поширеним захворюванням простати, яке вражає самців різного віку і розвивається спонтанно є гіперплазія передміхурової залози (ГПЗ) [10, 11]. Найчастіше її появу пов'язують зі старінням псів та підвищенням рівня дигідротестостерону, що спричиняє збільшення розміру і кількості епітеліальних клітин простати [12, 13]. Дигідротестостерон є ключовим гормоном у патофізіології ГПЗ, що за рахунок взаємодії з рецепторами простати викликає посилення росту як стромального, так і залозистого компонентів простати [14, 15]. Напроти, значення вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту за розвитку ГПЗ висвітлено у науковій літературі фрагментарно, а отже **метою нашої роботи** було узагальнення й аналіз даних стосовно патогенетичної ролі оксидативного стресу за гіперплазії простати у псів. Завданнями дослідження було:

1. Встановити поширеність, прояв, патофізіологічні особливості характерні для гіперплазії ПЗ у псів, стан гормонально-метаболічних процесів, що передують виникненню ГПЗ і супроводжують її перебіг.

2. Визначити динаміку процесів перекисного окиснення ліпідів, стан антиоксидантної захисної системи і їх патогенетичне значення за ГПЗ для оцінки можливості корекції оксидативного стресу в комплексній терапії псів.

Матеріали і методи дослідженнь. Досягнення поставленої мети і завдань аналітичного дослідження було здійснено з використанням методів пошуку, обробки, аналізу та узагальнення даних фахової наукової літератури щодо етіології, патогенезу, патофізіології і патоморфології гіперплазії простати у псів. Для дослідження були використані наукові статті з міжнародних наукометричних баз даних Scopus, Pubmed та Google Scholar опубліковані у 2000-2025 рр.

Результати дослідження та їх обговорення. Гіперплазія передміхурової залози (ГПЗ) є найпоширенішим захворюванням передміхурової залози у псів [16]. Близько 80% псів старше 5 років і 95% старше 9 років мають клінічні або мікроскопічні зміни, пов’язані з ГПЗ [17]. Тому простата псів використовується як експериментальна модель для доклінічних досліджень нових терапевтичних засобів [18]. Збільшення ПЗ у псів може розпочинатися як залозиста гіперплазія вже у віці 2-3 років, при цьому впливу породної схильності або вгодованості не вставнолено. Морфометричні показники передміхурової залози у хворих псів у 2-6,5 разів перевищують дані здорових тварин з аналогічною масою тіла [19, 20]. Діагностують зміни структури ПЗ найчастіше під час звернень власників тварини з інших причин, переважно при проведенні сонографічного дослідження урогенітальної системи або рентгенографічно (рис. 1).

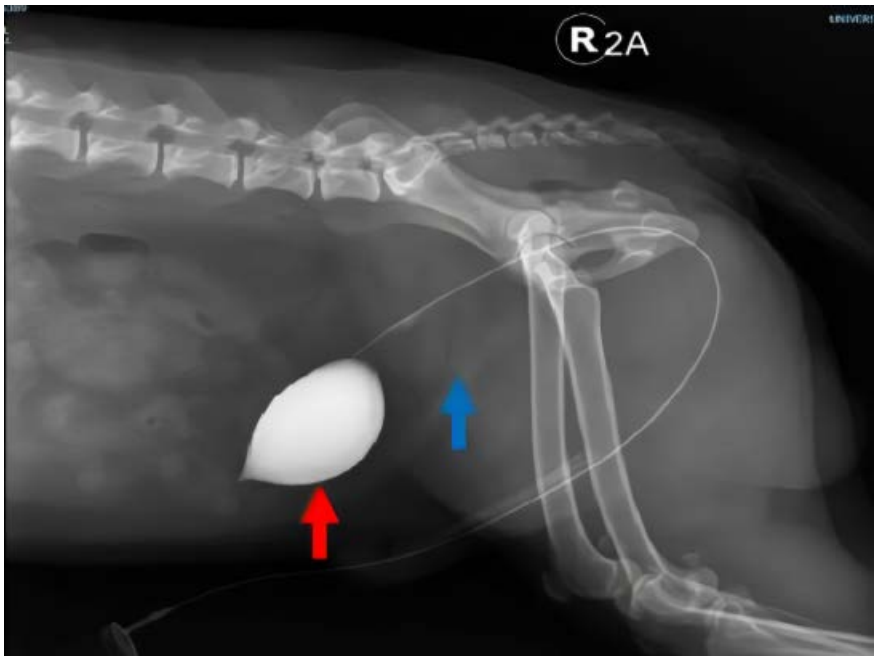


Рис. 1. Цистоуретрограма сечовивідних шляхів пса віком 7 років. Червоною стрілкою позначено сечовий міхур, а синьою стрілкою – виявлені овальні рентгеноконтрастні структури в каудальній частині черевної порожнини, що вказують на можливий прояв ГПЗ [20].

Патогенез ГПЗ у псів залишається до кінця не вивченим. Перебіг ГПЗ у псів може відбуватися за двома формами – залозистою та складною; остання

зустрічається у собак старшого віку і включає не тільки залозисту гіперплазію, але і збільшення стромальних компонентів ПЗ [19, 21]. Відомо, що залозиста гіперплазія спостерігається у псів до 4-річного віку. Вона проявляється у вигляді збільшення розмірів альвеол і ступеня сосочкової складчастості, а також збільшення кількості секреторного епітелію [22]. Натомість, у псів старше 6-річного віку зазвичай спостерігається кістозна (складна) форма гіперплазії (рис. 2).

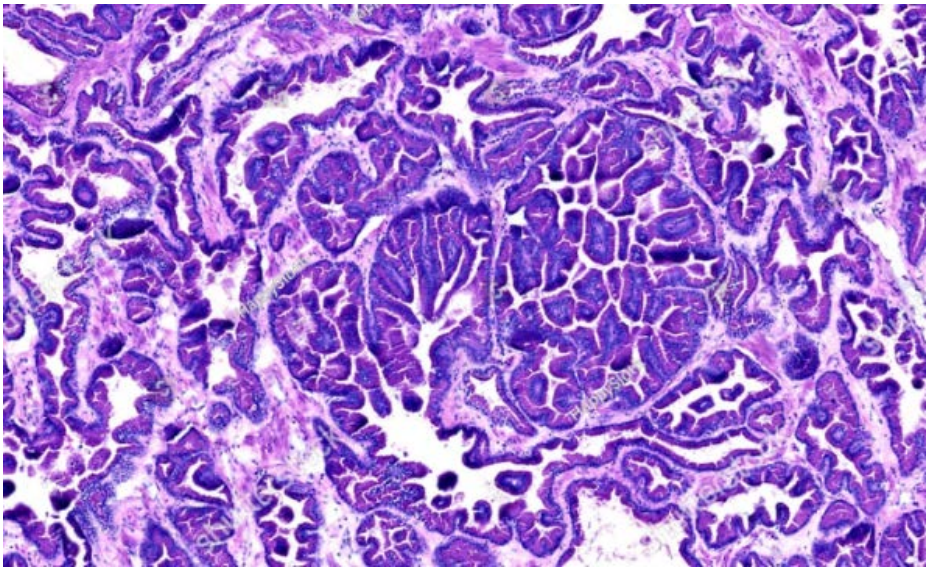


Рис. 2. Гістоморфологія гіперплазії передміхурової залози пса (фарбування гематоксилін-еозин, зб. ×100) [23].

До типових патологічних ознак її відносять поєднаний розвиток залозистої гіперплазії з вогнищами атрофованого секреторного епітелію, а також збільшення строми залози, особливо гладкої мускулатури [23, 24]. При дифузному розвитку ГПЗ можуть спостерігатися додаткові патоморфологічні зміни – перигландулярне хронічне запалення, представлене інфільтративними ознаками переважно клітинами лімфоцитарного ряду і великими мононуклеарами [25, 26].

На нашу думку, сучасна характеристика патогенезу ГПЗ у псів має включати два провідні шляхи – гормонально-опосередкований і окиснювально-відновний, адже порушення в одному з них, викликають зміни в іншому [27, 28]. З одного боку, *гормонально-опосередковані механізми* зосереджені на дії

дигідротестостерону (ДГТ) – активного метаболіту тестостерону, вікове зростання рівня естрогенів у псів і дію пролактину [29, 30]. З віком у самців рівень естрогенів зростає, а тестостерону – знижується. Відповідно, змінене співвідношення естрогенів і тестостерону призводить до надмірної активації гормональних рецепторів і підвищеної конверсії тестостерону в ДГТ в передміхуровій залозі, що призводить до проліферації (гіперплазії) і збільшення (гіпертрофії) клітин [31, 32].

Естрогени збільшують кількість андрогенних рецепторів і сприяють метаплазії, що представляє собою зміну структури клітин ПЗ [33]. Крім того, дослідження потенційного механізму індукції ГПЗ естрадіолом показало, що естрогени піддаються перетворенню в катехол-естроген – форму метаболітів естрогену. Ці метаболіти, що утворюються в процесі перетворення, потім активно беруть участь у метаболічному окисно-відновному циклі – процесі, що генерує вільні радикали. Вирішальну роль у цьому складному шляху мають ферменти цитохрому Р450, що окислюють катехол-естрогени до хінонів за допомогою напівхінонних проміжних продуктів [34, 35].

Утворення напівхінонів або інших вільних радикалів шляхом метаболічного окислювально-відновного циклу може спричинити пошкодження клітинних макромолекул. Коли ці вільні радикали впливають на клітини ПЗ, вони можуть реагувати на ДГТ-опосередковані фактори росту, що призводить до розвитку ГПЗ [36, 37]. Крім того, пролактин – гормон, що виробляється передньою долею гіпофіза, потенційно може сприяти гіперплазії передміхурової залози шляхом посилення епітеліальної строми за допомогою механізму, який контролює експресію гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора [38].

З іншого боку, *дисбаланс у прооксидантно-антиоксидантній системі* може відігравати певну роль у розвитку ГПЗ у самців різних видів і чоловіків [39, 40]. Окислювальний стрес – це дисбаланс між продукцією активних форм Оксигену (АФО) і здатністю антиоксидантної захисної системи нейтралізувати ці сполуки [41, 42]. Вікові гормональні зміни, інфекційні процеси, аутоімунні

зміни можуть активувати хронічну запальну реакцію в ПЗ [43, 44]. Надалі, хронічне запалення ПЗ викликає утворення вільних радикалів і призводить до оксидативного стресу. Це призводить до окисного пошкодження ДНК і гіперпластичної трансформації клітин передміхурової залози [45, 46]. Таким чином, окислювальний стрес не просто є явищем, що супроводжує ГПЗ, а відіграє важливу роль в її патогенезі.

Знаходить підтвердження й гіпотеза, що ГПЗ є імуноопосередкованим запальним захворюванням [47]. Хронічна запальна реакція в ПЗ викликає дисбаланс статевих стероїдних гормонів, інфекція призводить до накопичення імунокомпетентних клітин (макрофаги, нейтрофіли) у простаті, що генерують АФО. Підвищене вироблення вільних радикалів виснажує систему антиоксидантного захисту та сприяє розвитку оксидативного стресу. Окислювальне пошкодження тканин передміхурової залози призводить до компенсаторної клітинної проліферації з подальшим гіперпластичним ростом [48, 49].

Існує обмежена кількість досліджень оксидативного стресу у собак за ГПЗ. Angrimani et al. (2020) [50] не виявили значних відмінностей маркерів ліпопероксидації та активності ензимів антиоксидантного захисту у секреті простати псів за ГПЗ та здоровими тваринами. Dearakhshandeh et al. (2019) [51] показали наявність достовірного зниження активності антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази в сироватці крові псів за ГПЗ, порівняно з контрольною групою. Встановлено, що не лише АФО, надмірний синтез яких ініціює оксидативний стрес за ГПЗ, але й метаболіти циклу Нітрогену оксиду накопичуються при розвитку даної патології у псів [52]. Оксидативний і нітрозативний стрес призводять до порушень протеїнового метаболізму у простаті хворих псів, та насамперед, антиоксидантній захисній системі, що відзначається на загальній антиоксидантній активності простатичної фракції сперми [53].

Тривалий час розробляються різноманітні засоби корекції гіперпластичних змін у передміхуровій залозі псів, одні з них є антагоністами гормонів, що

викликають її розвиток, інші – засобами симптоматичної терапії, що мають полегшити перебіг захворювання і підтримувати якість життя тварин [54, 55]. Автори статті вважають перспективним напрямком досліджень розроблення новітніх засобів протизапальної терапії ГПЗ у псів з використанням наноструктурованих матеріалів – наночастинок благородних металів та рідкісноземельних елементів [56, 57].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Гіперплазія передміхурової залози у псів – поширене захворювання, що має складний патогенез з взаємозумовленими змінами двох систем:

1. Гормонально-опосередкованих механізмів, зосереджених на змінах рівня дигідротестостерону, віковому зростанні рівня естрогенів і дії пролактину.

2. Дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи, обумовленого накопиченням кисневих радикалів, що викликають оксидативний стрес та зменшенням захисної активності антиоксидантної системи.

Перспективою подальших досліджень є експериментальна оцінка ефективності наночастинок з протизапальною активністю і антиоксидантними властивостями у комплексній терапії псів за гіперплазії простати.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE STRESS IN CANINE PROSTATIC HYPERPLASIA / Koshevoy V. I., Syniahovska K. A., Naumenko S. V., Radzykhovskyi M. L.

Introduction. *Canine prostatic hyperplasia is a common disease, mainly in older males, which is registered in animals regardless of breed, fatness and other factors. The pathogenesis of this disease in dogs is not well studied. One of its components – hormonal changes, has been studied in more depth, as a result of which it is known that the development of prostatic hyperplasia occurs due to impaired androgenesis, changes in the testosterone-estradiol ratio. On the contrary, data on the redox balance in prostate tissue during hyperplastic changes are scarce.*

The purpose of the work *was to summarize and analyze data regarding the pathogenetic role of oxidative stress in prostatic hyperplasia in male dogs.*

Research materials and methods. *The study was carried out using methods of searching, processing, analyzing and summarizing data from professional scientific literature on the etiology,*

pathogenesis, pathophysiology and pathomorphology of prostate hyperplasia in dogs. Scientific articles from the international scientometric databases Scopus, Pubmed and Google Scholar published in 2000-2025 were used for the study.

Research results and their discussion. *It has been established that in dogs with benign prostatic hyperplasia there is an increase in the intensity of lipoperoxidation processes under the influence of endogenous factors, which leads to oxidative stress, which results in a deficiency of antioxidants. Disturbances of redox processes play an important role in the mechanisms of development of prostatic hyperplasia in dogs and require correction.*

Conclusions and prospects for further research. *Prostatic hyperplasia in dogs is a common disease with a complex pathogenesis with interrelated changes in two systems – hormonally mediated mechanisms focused on changes in dihydrotestosterone levels, age-related increases in estrogen levels, and the action of prolactin; and imbalance in the prooxidant-antioxidant system caused by the accumulation of oxygen radicals that cause oxidative stress and a decrease in the protective activity of the antioxidant system. The perspective of further research a development of new anti-inflammatory agents for the treatment of prostate hyperplasia in dogs using nanostructured materials – nanoparticles of noble metals and rare earth elements.*

Keywords: *dogs, prostate, pathology, oxidative stress.*

REFERENCES

1. Naumenko, S., & Koshevoy, V. (2018). Disorder of andrological pathology in the eastern, southern and central regions of Ukraine for 2012-2017 (research data). *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management, (1)*, 86-88. Retrieved from http://ojs.hdzva.edu.ua/index.php/journal/article/view/80.

2. Cho, S. E., Fudge, J. M., Kim, S., Page, B., & Yu, D. (2025). Cryptorchidism in dogs and cats presented for elective gonadectomy: A descriptive cohort study of 306 animals treated between 2018 and 2023. *Topics in companion animal medicine, 65*, 100961. https://doi.org/10.1016/j.tcam.2025.100961.

3. Aires, L. P. N., Gasser, B., Del'Aguila-Silva, P., Gonçalves, J. D., Uscategui, R. A. R., Spada, S., De Felice, D., Russo, M., Lima, B. B., Gimenes, L. U., & Feliciano, M. A. R. (2025). Multiparametric ultrasound (MPUS) evaluation of the testes of normozoospermic dogs - a pilot study. *Scientific reports, 15*(1), 7121. https://doi.org/10.1038/s41598-025-91087-9.

4. Koshevoy, V. I., Naumenko, S. V., Klochkov, V. K., & Yefimova, S. L. (2021). The use of gadolinium orthovanadate nanoparticles for the correction of reproductive ability in boars under oxidative stress. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences, 12*(2), 74–82. https://doi.org/10.31548/ujvs.2021.02.008.

5. Ciaputa, R., Brambilla, E., Dzimira, S., Nowak, M., Janus-Ziółkowska, I., Piotrowska, A., Tomaszek, A., Kandefer-Gola, M., & Grieco, V. (2025). Immunohistochemical expression of testin protein in testicular tumours in dogs. *Theriogenology, 239*, 117375. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2025.117375.

6. Pritchard, G. C., Scholes, S. F., Foster, A. P., Mitchell, E. S., Lawes, J., Ibata, G., & Banks, M. (2008). Ulcerative vulvitis and balanitis in sheep flocks. *The Veterinary record, 163*(3), 86–89. https://doi.org/10.1136/vr.163.3.86.

7. Falchi, L., Pau, S., Ledda, M., Melosu, V., & Zedda, M. T. (2023). Lesions of the prepuce and penis in rams: A retrospective study. *Veterinary research communications, 47*(4), 2259–2264. https://doi.org/10.1007/s11259-023-10128-8.

8. Pinheiro, D., Machado, J., Viegas, C., Baptista, C., Bastos, E., Magalhães, J., Pires, M. A., Cardoso, L., & Martins-Bessa, A. (2017). Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *BMC veterinary research, 13*(1), 76. https://doi.org/10.1186/s12917-017-0996-5.

9. Serhiienko, V., Koshevoy, V., Naumenko, S., Kotyk, B., Ilina, O., Shchepetilnikov, Y., Makhotina, D., & Marakhovskyi, I. (2025). Oxidative Stress Markers, Antioxidant Balance, and Protein Metabolism in Dogs with Acute Prostatitis. *World Veterinary Journal, 15*(1), 167–175. https://www.doi.org/10.54203/scil.2025.wvj19.

10. Memon M. A. (2007). Common causes of male dog infertility. *Theriogenology, 68*(3), 322–328. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.04.025.

11. Laurusevičius, T., Šiugždaitė, J., Juodžiukynienė, N., Kerzienė, S., Anskienė, L., Jackutė, V., Trumbeckas, D., Van Soom, A., Posastiuc, F. P., & Žilinskas, H. (2024). Comparative Evaluation of Diagnostic Methods for Subclinical Benign Prostatic Hyperplasia in Intact Breeding Male Dogs. *Animals : an open access journal from MDPI, 14*(8), 1204. https://doi.org/10.3390/ani14081204.

12. Domoslawska, A., Zduńczyk, S., Kankofer, M., & Bielecka, A. (2022). Oxidative stress biomarkers in dogs with benign prostatic hyperplasia. *Irish veterinary journal, 75*(1), article number 21. https://doi.org/10.1186/s13620-022-00228-3.

13. Ponglowhapan, S., Pattanaviboon, K., Maneerattanavichien, Y., Phitchayangkoon, P., Lueangprasert, P., Preechatangkit, A., Suthigarn, S., Saisawart, P., Thanaboonnipat, C., & Choisunirachon, N. (2024). Ultrasonographic measurement of the prostatic dimension-to-aortic luminal diameter in healthy intact male dogs and dogs with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of small animal practice, 65*(11), 789–798. https://doi.org/10.1111/jsap.13766.

14. Domosławska, A., & Zdunczyk, S. (2020). Clinical and spermatological findings in male dogs with acquired infertility: A retrospective analysis. *Andrologia, 52*(11), e13802. https://doi.org/10.1111/and.13802.

15. Ruetten, H., Wehber, M., Murphy, M., Cole, C., Sandhu, S., Oakes, S., Bjorling, D., Waller, K., 3rd, Viviano, K., & Vezina, C. (2021). A retrospective review of canine benign prostatic hyperplasia with and without prostatitis. *Clinical theriogenology*, *13*(4), 360–366.

16. Cazzuli, G., Damián, J. P., Minini, L., Ferreira, F., Suárez, G., & Pessina, P. (2025). Use of Epilobium parviflorum in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Canines. *Veterinary medicine and science*, *11*(2), e70205. https://doi.org/10.1002/vms3.70205.

17. Domosławska, A., Zduńczyk, S., Bielecka, A., & Kankofer, M. (2023). The effect of benign prostatic hyperplasia on total antioxidant capacity and protein peroxidation in canine prostatic fluid and spermatozoa. *Polish journal of veterinary sciences*, *26*(4), 667–673. https://doi.org/10.24425/pjvs.2023.148286.

18. Sun, J., Sherryn, S., Tong, Z., Xia, S., & Chen, B. (2024). Evaluation of safety and efficacy of insulated-gate bipolar transistor holmium laser technology for prostate enucleation in canine model: a preliminary study. *Lasers in medical science*, *39*(1), 201. https://doi.org/10.1007/s10103-024-04155-3.

19. Sun, F., Báez-Díaz, C., & Sánchez-Margallo, F. M. (2017). Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: part II, benign prostatic hyperplasia models. *Translational andrology and urology*, *6*(3), 547–555. https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.62.

20. Tan, W. X., Khor, K. H., & Chan, S. M. (2015). Cystic benign prostatic hyperplasia in a dog. *Jurnal Veterinar Malaysia*, *27*(1), 16–19.

21. Pasikowska, J., Hebel, M., Niżański, W., & Nowak, M. (2015). Computed Tomography of the Prostate Gland in Healthy Intact Dogs and Dogs with Benign Prostatic Hyperplasia. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, *50*(5), 776–783. https://doi.org/10.1111/rda.12587.

22. Cai, Z., Li, H., Dong, X., Wei, J., Zhang, J., Zhang, Y., Huang, L., Zhu, J., & Liu, Z. (2024). Effect of Acoustically Responsive Droplet-based Low-intensity Histotripsy on Canine Prostate. *Ultrasound in medicine & biology*, *50*(12), 1955–1963. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2024.09.001.

23. Leav, I., Schelling, K. H., Adams, J. Y., Merk, F. B., & Alroy, J. (2001). Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone-stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma. *The Prostate*, *48*(3), 210–224. https://doi.org/10.1002/pros.1100.

24. Xia, Y., Yuan, T., Zou, W., Li, H., Ning, J., Ruan, Y., Xu, L., Yu, W., & Cheng, F. (2023). Biocompatibility and efficacy of prostatic urethral lift in benign prostate hyperplasia: an in vivo and in vitro study. *Scientific reports*, *13*(1), 13828. https://doi.org/10.1038/s41598-023-40889-w.

25. Ferré-Dolcet, L., Pisu, M. C., Attard, S., & Romagnoli, S. (2023). Effect of the GnRH stimulation test on Canine Prostatic-Specific Esterase (CPSE). *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 58*(8), 1125–1131. https://doi.org/10.1111/rda.14413.

26. Domosławska-Wyderska, A., Zduńczyk, S., & Rafalska, A. (2024). Potential role of oxidative stress in pathogenesis of benign prostatic hyperplasia in male dogs. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 59*(5), e14580. https://doi.org/10.1111/rda.14580.

27. Holst, B. S., & Nilsson, S. (2023). Age, weight and circulating concentrations of total testosterone are associated with the relative prostatic size in adult intact male dogs. *Theriogenology, 198*, 356–360. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.12.047.

28. Wang, K., Huang, D., Zhou, P., Su, X., Yang, R., Shao, C., & Wu, J. (2022). Bisphenol A exposure triggers the malignant transformation of prostatic hyperplasia in beagle dogs via cfa-miR-204/KRAS axis. *Ecotoxicology and environmental safety, 235*, 113430. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113430.

29. Smith, J. (2008). Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology, 70*(3), 375–383. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.039.

30. Cunto, M., Mariani, E., Anicito Guido, E., Ballotta, G., & Zambelli, D. (2019). Clinical approach to prostatic diseases in the dog. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 54*(6), 815–822. https://doi.org/10.1111/rda.13437.

31. Tezuka, M., Yonekubo-Awaka, S., Tamai, Y., Tsuchioka, K., Kobayashi, K., Kuramochi, Y., Tatemichi, S., Nagasawa, T., & Kiguchi, S. (2023). Suppression of hypothalamic-pituitary-gonadal function by linzagolix in benign prostatic hyperplasia and polycystic ovary syndrome animal models. *Clinical and experimental pharmacology & physiology, 50*(11), 914–923. https://doi.org/10.1111/1440-1681.13817.

32. Lima, C. B., Angrimani, D. S. R., Flores, R. B., & Vannucchi, C. I. (2021). Endocrine, prostatic vascular, and proapoptotic changes in dogs with benign prostatic hyperplasia treated medically or surgically. *Domestic animal endocrinology, 75*, 106601. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106601.

33. Banerjee, P. P., Banerjee, S., Brown, T. R., & Zirkin, B. R. (2018). Androgen action in prostate function and disease. *American journal of clinical and experimental urology, 6*(2), 62–77.

34. Angrimani, D. S. R., Francischini, M. C. P., Brito, M. M., & Vannucchi, C. I. (2020). Prostatic hyperplasia: Vascularization, hemodynamic and hormonal analysis of dogs treated with finasteride or orchiectomy. *PloS one, 15*(6), e0234714. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234714.

35. Banerjee, P. P., Banerjee, S., & Brown, T. R. (2001). Increased androgen receptor expression correlates with development of age-dependent, lobe-specific spontaneous hyperplasia of

the brown Norway rat prostate. *Endocrinology*, *142*(9), 4066–4075. https://doi.org/10.1210/endo.142.9.8376.

36. Shafi, A. A., Yen, A. E., & Weigel, N. L. (2013). Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacology & therapeutics*, *140*(3), 223–238. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.07.003.

37. Tang, X. H., Liu, Z. Y., Ren, J. W., Zhang, H., Tian, Y., Hu, J. X., Sun, Z. L., & Luo, G. H. (2025). Comprehensive RNA-seq analysis of benign prostatic hyperplasia (BPH) in rats exposed to testosterone and estradiol. *Scientific reports*, *15*(1), 2750. https://doi.org/10.1038/s41598-025-87205-2.

38. Lai, K. P., Huang, C. K., Fang, L. Y., Izumi, K., Lo, C. W., Wood, R., Kindblom, J., Yeh, S., & Chang, C. (2013). Targeting stromal androgen receptor suppresses prolactin-driven benign prostatic hyperplasia (BPH). *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *27*(10), 1617–1631. https://doi.org/10.1210/me.2013-1207.

39. Pettina, G., Bucci, R., Mazzetti, A., Quartuccio, M., Robbe, D., & Pisu, M. C. (2024). Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) Evaluation of Canine Prostatic Hyperplasia before and after Osaterone Acetate Therapy: Preliminary Results. *Animals : an open access journal from MDPI*, *14*(11), 1683. https://doi.org/10.3390/ani14111683.

40. Minciullo, P. L., Inferrera, A., Navarra, M., Calapai, G., Magno, C., & Gangemi, S. (2015). Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urologia internationalis*, *94*(3), 249–254. https://doi.org/10.1159/000366210.

41. Koshevoy, V., Naumenko, S., Skliarov, P., Fedorenko, S., & Kostyshyn, L. (2021). Male infertility: Pathogenetic significance of oxidative stress and antioxidant defence (review). *Scientific Horizons*, *24*(6), 107–116. https://www.doi.org/10.48077/scihor.24(6).2021.107-116.

42. Liu, H., Zhou, Y., Wang, Z., Liu, D., Li, Y., Lai, H., Qiu, J., Shan, S., Guo, F., Chen, P., Guo, Y., Zeng, G., DiSanto, M. E., & Zhang, X. (2025). Heat Shock Protein Family A Member 1A Attenuates Apoptosis and Oxidative Stress via ERK/JNK Pathway in Hyperplastic Prostate. *MedComm*, *6*(3), e70129. https://doi.org/10.1002/mco2.70129.

43. Bostanci, Y., Kazzazi, A., Momtahen, S., Laze, J., & Djavan, B. (2013). Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Current opinion in urology*, *23*(1), 5–10. https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32835abd4a.

44. Tong, Y., & Zhou, R. Y. (2020). Review of the Roles and Interaction of Androgen and Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia. *Mediators of inflammation, 2020*, article number 7958316. https://doi.org/10.1155/2020/7958316.

45. Vital, P., Castro, P., & Ittmann, M. (2016). Oxidative stress promotes benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, *76*(1), 58–67. https://doi.org/10.1002/pros.23100.

46. Roumeguère, T., Sfeir, J., El Rassy, E., Albisinni, S., Van Antwerpen, P., Boudjeltia, K. Z., Farès, N., Kattan, J., & Aoun, F. (2017). Oxidative stress and prostatic diseases. *Molecular and clinical oncology, 7*(5), 723–728. https://doi.org/10.3892/mco.2017.1413.

47. Gandaglia, G., Briganti, A., Gontero, P., Mondaini, N., Novara, G., Salonia, A., Sciarra, A., & Montorsi, F. (2013). The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU international, 112*(4), 432–441. https://doi.org/10.1111/bju.12118.

48. Kaltsas, A., Giannakas, T., Stavropoulos, M., Kratiras, Z., & Chrisofos, M. (2025). Oxidative Stress in Benign Prostatic Hyperplasia: Mechanisms, Clinical Relevance and Therapeutic Perspectives. *Diseases (Basel, Switzerland), 13*(2), 53. https://doi.org/10.3390/diseases13020053.

50. Angrimani, D. S. R., Brito, M. M., Rui, B. R., Nichi, M., & Vannucchi, C. I. (2020). Reproductive and endocrinological effects of Benign Prostatic Hyperplasia and finasteride therapy in dogs. *Scientific reports, 10*(1), article number 14834. https://doi.org/10.1038/s41598-020-71691-7.

51. Dearakhshandeh, N., Mogheiseh, A., Nazifi, S., Ahrari Khafi, M. S., Abbaszadeh Hasiri, M., & Golchin-Rad, K. (2019). Changes in the oxidative stress factors and inflammatory proteins following the treatment of BPH-induced dogs with an anti-proliferative agent called tadalafil. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 42*(6), 665–672. https://doi.org/10.1111/jvp.12805.

52. Domoslawska-Wyderska, A., Orzołek, A., Zduńczyk, S., & Rafalska, A. (2023). Nitric oxide production by spermatozoa and sperm characteristics in dogs with benign prostatic hyperplasia. *Polish journal of veterinary sciences, 26*(4), 621–628. https://doi.org/10.24425/pjvs.2023.148281.

53. Domoslawska, A., Zdunczyk, S., Franczyk, M., Kankofer, M., & Janowski, T. (2019). Total antioxidant capacity and protein peroxidation intensity in seminal plasma of infertile and fertile dogs. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 54*(2), 252–257. https://doi.org/10.1111/rda.13345.

54. Niżański, W., Levy, X., Ochota, M., & Pasikowska, J. (2014). Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 49(2),* 8–15. https://doi.org/10.1111/rda.12297.

55. Ploypetch, S., Wongbandue, G., Roytrakul, S., Phaonakrop, N., & Prapaiwan, N. (2023). Comparative Serum Proteome Profiling of Canine Benign Prostatic Hyperplasia before and after Castration. *Animals: an open access journal from MDPI, 13*(24), 3853. https://doi.org/10.3390/ani13243853.

56. Koshevoy, V., Naumenko, S., Skliarov, P., Syniahovska, K., Vikulina, G., Klochkov, V., & Yefimova, S. (2022). Effect of gadolinium orthovanadate nanoparticles on male rabbits' reproductive performance under oxidative stress. *World's Veterinary Journal, 12*(3), 296–303. https://www.doi.org/10.54203/scil.2022.wvj37.

57. Naumenko, S., Koshevoy, V., Matsenko, O., Miroshnikova, O., Zhukova, I., & Bespalova, I. (2023). Antioxidant properties and toxic risks of using metal nanoparticles on health and productivity in poultry. *Journal of World`s Poultry Research, 13*(3), 292–306. https://www.doi.org/10.36380/jwpr.2023.32.