

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІЛИЙ ДМИТРО ДМИТРОВИЧ



УДК 636.7:619:618.19:619:616.15:616–089

**ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ГЕМОСТАЗУ ТА
ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЗА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
НЕОПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СОБАК**

16.00.05 – ветеринарна хірургія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора ветеринарних наук

Біла Церква – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Дніпровському державному аграрно-економічному університеті
Міністерства освіти і науки України

Науковий консультант – доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН
Рубленко Михайло Васильович,
Білоцерківський національний аграрний
університет, завідувач кафедри хірургії та
хвороб дрібних домашніх тварин

Офіційні опоненти: доктор ветеринарних наук, професор
Мисак Андрій Романович,
Львівський національний університет
ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького, завідувач кафедри хірургії;

доктор ветеринарних наук, професор
Сорока Наталія Михайлівна,
Національний університет біоресурсів і
природокористування України,
завідувач кафедри паразитології та тропічної
ветеринарії;

доктор біологічних наук, професор
Тимошенко Ольга Павлівна,
Харківська державна зооветеринарна академія,
професор кафедри клінічної діагностики та
клінічної біохімії

Захист дисертації відбудеться “14” березня 2019 р. о 10⁰⁰ годині на
засіданні спеціалізованої вченої ради Д 27.821.02 у Білоцерківському національному
аграрному університеті за адресою: 09111, м. Біла Церква, вул. Ставищанська , 126;
навчальний корпус № 8, ауд. № 227.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Білоцерківського національного
аграрного університету за адресою: 09117, м. Біла Церква, площа Соборна, 8/1.

Автореферат розісланий “29” січня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради _____ М.П. Чорнозуб

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Суттєве поширення неоплазій та різноманітність їх патоморфологічних типів, незважаючи на всебічні молекулярні та імунологічні дослідження пухлинного росту, велику кількість методів лікування, в т.ч. генної інженерії, становить глобальну медичну та ветеринарну проблему.

Пухлини поширені як у людей, так і у всіх видів домашніх і диких тварин. Встановлено (Uva P. et al., 2009; Pinho S.S. et al., 2012) взаємозв'язок їх виникнення у людей та домашніх тварин, які перебувають у певних географічних регіонах, клініко-патоморфологічні паралелі, подібність біологічних характеристик, зокрема, пухлин молочної залози (МЗ). Недостатнє патогенетично обґрунтоване лікування останніх у собак обмежується їх хірургічним видаленням, ефективність якого залишається низькою.

Здебільшого вивчення патогенезу неоплазійного процесу в МЗ відбувалося через призму клінічних і патоморфологічних (Якунина М.Н., 2011; Сорока Н.М. та ін., 2012; Abdullah M.A. et al., 2014), гематологічних та біохімічних, рентгено- і сонографічних досліджень (Мисак А.Р., 2015; Тимошенко О.П. та ін., 2016), які не відображають його молекулярно-біологічних механізмів. Хоча останні представлені в поодиноких роботах (Kelley L.C. et al., 1995; Yoshida K. et al., 2014).

Удосконалення хірургічного лікування пухлин МЗ у собак відбувається, здебільшого, шляхом оптимізації його техніки та використання різних засобів електрокоагуляції (Фёдоров И.В., 2013; Мисак А.Р., 2015; Boston et al., 2013). При цьому його поєднання з різними способами хімотерапії пухлин супроводжується токсичними реакціями, а рівні метастазування і рецидивів залишаються досить високими – 20–50 % (Sharma A. et al., 2010; Heading K.L. et al., 2011).

У зв'язку з цим, важливими представляються мінімізація інтраопераційної крововтрати за видалення пухлин і патогенетично обґрунтована корекція запальної та гемостатичної реакцій у ранній післяопераційний період як факторів і предикторів дисемінації пухлинних клітин, пухлинного ангиогенезу та метастазування неоплазій. Якщо в гуманній медицині доведено (Kano H. et al., 2011; Kołodziejczyk J. et al., 2013) ключову роль системи гемостазу в механізмах інвазії, росту, інфільтрації і метастазуванні неоплазій, то у ветеринарній медицині такі роботи поодинокі (Andreasen E.V. et al., 2012; Marchetti V. et al., 2012; Duda N.C.V. et al., 2017) і обмежуються описом окремих змін гемостазу і спробами їх фармакологічної корекції.

Отже, обґрунтування патогенетичної ролі системи гемостазу та її фармакологічної корекції за електрохірургічного лікування неоплазій МЗ у собак на підставі вивчення клініко-патоморфологічних, гемостазіологічних і патохімічних особливостей неоплазійного процесу є актуальним для підвищення лікувальної ефективності у онкохворих тварин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з науковою тематикою кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету “Патогенетичні механізми гемостазу та їх корекція за хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин” (номер реєстрації 0110U004945) та “Клінічна корекція екологічних деструкцій антропогенного походження у свійських тварин Придніпровського промислового регіону” (номер реєстрації 0115U002143), в

яких дисертант особисто виконував дослідження щодо визначення поширеності, причин, впливу неоплазій на гемостазіологічний статус, розробляв і впроваджував комплексне лікування онкохворих тварин.

Мета роботи – клініко-експериментально обґрунтувати патогенетичну роль гемостазу за різних патоморфологічних типів пухлин молочної залози в собак та розробити комплексні схеми його фармакологічної корекції за їх електрохірургічного лікування.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

1) провести моніторинг поширеності неоплазійних уражень у собак в умовах м. Дніпро;

2) вивчити частоту, ступінь ризику виникнення різних нозологічних форм пухлин МЗ в собак залежно від породного, вікового, статевого та екологічного факторів і репродуктивного статусу сук;

3) встановити особливості клінічного прояву пухлин МЗ залежно від їх розміру і анатомічної локалізації, зв'язок інтенсивності прояву набряку, больової реакції, наявності виразок із ступенем інвазії пухлинного процесу в оточуючі тканини;

4) дослідити клініко-патоморфологічні характеристики різних типів пухлин МЗ;

5) вивчити стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та паранеопластичні гематологічні критерії за доброякісних і злоякісних неоплазій МЗ;

6) визначити лікувальну ефективність високочастотного електрокоагулятора ЕК-150 за видалення пухлин МЗ за тривалістю хірургічного втручання, об'ємом інтраопераційної крововтрати, перебігом ранового процесу, частотою розвитку рецидивів та метастазів;

7) провести порівняльну оцінку електрохірургічного та класичного хірургічного способів видалення неоплазій МЗ за динамікою клінічних, гемостазіологічних, гематологічних і біохімічних показників;

8) розробити патогенетично обґрунтовані протоколи лікування собак із новоутвореннями МЗ, що включають електрокоагуляцію неоплазій та схеми післяопераційної комплексної фармакологічної корекції системи гемостазу із використанням кровозупинної транексамової кислоти, імуностимулятора ронколейкіну та нестероїдного протизапального засобу ацелізину чи низькомолекулярного гепарину фленокс.

Об'єкт дослідження – собаки із пухлинами молочної залози.

Предмет дослідження – патогенетична роль гемостазу за різних патоморфологічних форм і розмірів неоплазій молочної залози у сук та його комплексна фармакологічна корекція за їх електрохірургічного лікування.

Методи дослідження – клінічні, морфологічні (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, лейкограма), фізичні (швидкість осідання еритроцитів, гематокрит), біохімічні (гемоглобін, загальний білок, альбумін, церулоплазмін, малоновий діальдегід, оксид азоту, фібриноген, розчинний фібрин, α_2 -макроглобулін, α_1 -інгібітор протеїназ), гемостазіологічні (активованій частковий тромбопластиновий і протромбіновий час, фібринолітична активність), гістоморфологічні (біоптатів пухлин), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що теоретично і клініко-експериментально обґрунтовано комплексне лікування собак за пухлин МЗ

різних гістоморфологічних типів із використанням електрохірургічного способу їх видалення та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізином чи низькомолекулярним гепарином фленоксом.

При цьому вперше у вітчизняній ветеринарній хірургії проведено моніторинги поширення і факторів ризику розвитку МЗ у собак в умовах Дніпропетровського промислового регіону. Встановлено особливості вікової, статевої та нозологічної структури захворюваності сук на неоплазії, вплив на них екологічного забруднення середовища і гормонального дисбалансу. Доведено, що факторами ризику неоплазій МЗ у сук є породний фактор (німецька і східноєвропейська вівчарки, пуделі, спанієлі, такси), вік 6–11 років, гормональна контрацепція чи несистемні в'язки, промислова забрудненість екосистем. При цьому зростає рівень злоякісності пухлин, яка також пов'язана із збільшенням їх розмірів. Поряд з цим встановлено, що основними гістоморфологічними формами злоякісних пухлин є інфільтруючі карциноми і внутрішньопротоковий рак, а доброякісних – інтраканалікулярна фіброаденома і фіброзно-кістозні мастопатії.

Уперше вивчено стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та антиоксидантного статусу в сук із неоплазіями МЗ. Доведено, що за їх розвитку формується гіперкоагуляційний синдром із тромбінемією як через внутрішній, так і зовнішній механізми коагуляційного каскаду, який із збільшенням розмірів пухлин і ступеня їх злоякісності поглиблюється до коагулопатії споживання факторів згортання та ускладнюється гальмуванням продукції тканинного активатора плазміногену і загального фібринолізу, ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом та інгібіторним дисбалансом. Біохімічні та гемостазіологічні маркери цих процесів, поряд із анемією і гіпопротеїнемією, є патогномонічними паранеоплазійними критеріями перебігу пухлин МЗ.

Доведено, що, порівняно з класичним хірургічним способом, електрохірургічна мастектомія з приводу пухлин дозволяє оптимізувати техніку операції, мінімізувати об'єм інтраопераційної крововтрати, збільшити рівень абластики, зменшити об'єм операційної травми, що сприяє зниженню рівня гемостазіологічних і ендотеліальних порушень, а також частоти рецидивів і метастазів упродовж 3 років.

На підставі цього вперше обґрунтовано комплексне лікування собак за пухлин МЗ шляхом їх електрохірургічної екстирпації та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізином або низькомолекулярним гепарином фленоксом, що дозволяє усунути гіперкоагуляційний синдром, ендотеліальну дисфункцію і оксидативний стрес, істотно скоротити термін загоєння операційних ран, зменшити частоту рецидивів і метастазів та підвищити виживаність пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на підставі вивчення клініко-патоморфологічних, гематологічних, біохімічних і гемостазіологічних особливостей неоплазійного процесу за пухлин МЗ у сук, встановлені гемостазіологічні паранеопластичні критерії оцінки неоплазійного процесу (рівень фібриногену і його метаболітів, АЧТЧ і ПТ-тести, активність фібринолізу), які відображають ступінь пухлинного ураження та забезпечують об'єктивний контроль

післяопераційного періоду (Спосіб діагностики порушень гемостазу за пухлин молочної залози у собак, патент України на корисну модель № 105085, у 2015 06153, опубл. 10.03.16, Бюл. № 5).

Розроблено і впроваджено у клінічну практику комплексне лікування собак з неоплазіями МЗ, яке включає електрохірургічну мастектомію та післяопераційну фармакологічну корекцію імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом разом із нестероїдним протизапальним засобом ацелзіном чи низькомолекулярним гепарином фленоксом, що дозволяє досягти збільшення періоду ремісії хвороби та рівня виживаності пацієнтів (Спосіб фармакологічної корекції системи гемостазу за новоутворень молочної залози у собак, патент України на корисну модель № 103995, у 2015 06146, опубл. 12.01.16, Бюл. № 1; Спосіб післяопераційної корекції гемостазіологічного статусу при пухлинах молочної залози у собак, патент України на корисну модель № 116908, у 2016 12884, опубл. 12.06.17, Бюл. № 11).

За матеріалами дисертації розроблено науково-методичний посібник “Оптимізація хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин та попередження їх метастазування”, затверджений науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (2011 рік).

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі під час вивчення дисциплін “Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіологія”, “Загальна і спеціальна хірургія”, “Хірургічні хвороби тварин з анестезіологією”, “Хірургічні хвороби дрібних тварин”, і у наукових дослідженнях (Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Одеський державний аграрний університет, Харківська державна зооветеринарна академія, Житомирський національний агроекологічний університет, Подільський державний аграрно-технічний університет, Сумський національний аграрний університет, Національний університет біоресурсів і природокористування України, Білоцерківський національний аграрний університет).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно виконано, проаналізовано та узагальнено весь обсяг клініко-експериментальних досліджень. За безпосередньої участі здобувача проведено хірургічне лікування неоплазій МЗ у собак в умовах клініки кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин Дніпровського ДАЕУ, державних і приватних лікарень ветеринарної медицини м. Дніпро.

Патоморфологічні дослідження проводили на кафедрі нормальної і патологічної анатомії тварин Дніпровського ДАЕУ (завідувач – професор П.М. Гаврилін); а системи гемостазу і біохімічних показників – у лабораторії кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського НАУ (завідувач – академік НААН М.В. Рубленко).

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних наукових і науково-практичних конференціях: “Сучасні проблеми та перспективи розвитку ветеринарної хірургії” (Біла Церква, 2010); “Сучасний стан і перспективи розвитку вітчизняної ветеринарної хірургії” (Біла Церква, 2012); “Теоретичні і практичні підходи в вирішенні проблем ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва” (Київ, 2012); “Сучасні екологічні аспекти ветеринарної медицини” (Житомир, 2012); “Актуальні

проблеми ветеринарної медицини в Україні” (Полтава, 2012); X міжнародному конгресі спеціалістів ветеринарної медицини в Україні (Київ, 2012); “Аграрна наука – виробництво” (Біла Церква, 2012); III Всеросійській міжвузівській конференції з ветеринарної хірургії (Москва, 2013); “Инновации, достижения в профилактике и лечении хирургических болезней у животных” (Санкт-Петербург, 2013); “Інноваційність розвитку сучасного аграрного виробництва” (Львів, 2013); “Інноваційне забезпечення діагностики, лікування та профілактики неінфекційної патології тварин” (Біла Церква, 2014); IV Всеросійській міжвузівській конференції з ветеринарної хірургії (Москва, 2014); “Стан і актуальні проблеми відтворення тварин” (Житомир, 2014); “Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва” (Київ, 2015); “Актуальні проблеми ветеринарної хірургії та акушерства” (Полтава, 2015); “Сучасні аспекти та перспективи розвитку ветеринарної медицини” (Суми, 2015); “Развитие науки в XXI веке” (Харків, 2015, 2017); “Перспективы развития современных сельскохозяйственных наук” (Воронеж, 2015); “Проблеми, новітні здобутки та перспективи розвитку ветеринарної медицини” (Харків, 2015); “Актуальні проблеми ветеринарної медицини та шляхи їх вирішення” (Харків, 2015); V Всеросійській міжвузівській конференції з ветеринарної хірургії (Москва, 2015); “Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва” (Київ, 2015); “Наука в современном мире” (Харків, 2016); “Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи” (Дніпро, 2016, 2017, 2018); “Теорія, практика та перспективи ветеринарної медицини” (Київ, 2016); “Современные проблемы ветеринарной хирургии” (Вітебськ, 2016); “Стан та перспективи розвитку ветеринарної освіти і науки” (Харків, 2016); VI Всеросійській міжвузівській конференції з ветеринарної хірургії (Москва, 2016); щорічних науково-практичних конференціях за підсумками НДР науковців, науково-педагогічних працівників аграрно-економічного університету (Дніпро, 2010–2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 55 наукових праць (у тому числі 26 одноосібних та 13 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз): Науковому віснику ветеринарної медицини (м. Біла Церква) (5); Збірнику наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії “Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини” (11); Науковому віснику Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького (2); Науковому віснику Національного університету біоресурсів і природокористування України (2); Науково-теоретичному збірнику “Вісник Житомирського національного агроекологічного університету” (2); Науково-технічному бюлетені Інституту біології тварин та ДНДНКІ ветпрепаратів та кормових добавок (1); Віснику Дніпропетровського державного аграрного університету (1); Міжвідомчому тематичному науковому збірнику праць Інституту експериментальної клінічної ветеринарної медицини “Ветеринарна медицина” (2); Науково-технічному бюлетені НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету (1); Віснику Сумського національного аграрного університету (1); Збірнику наукових праць Полтавської державної аграрної академії (1). Крім того, матеріали висвітлені в інформаційно-аналітичному журналі “Вопросы нормативно-правового регуліро-

вання в ветеринарії” Санкт-Петербурзької державної академії ветеринарної медицини (1); Науковому журналі “Вестник НГАУ” (Новосибірськ, Російська Федерація) (2); Науково-теоретичному журналі “Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии” (5); Науково-практичних журналах “Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана” (1) і “Вестник АПК Ставрополя” (1), патентах на корисну модель (3), матеріалах і тезах конференції (12). Дисертант є співавтором науково-методичного посібника “Оптимізація хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин та попередження їх метастазування” (Дніпро: РПВ ДДАЕУ, 2017. – 32 с.).

Структура та обсяг дисертації. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи”, 3 розділів власних досліджень, їх аналізу і узагальнення, висновків та пропозицій виробництву і 5 додатків. Основний текст дисертації викладений на 307 сторінках комп’ютерного друку, робота ілюстрована 106 таблицями та 53 рисунками. Список використаних джерел включає 523 найменування, у тому числі 248 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Робота виконувалася протягом 2008–2018 років на кафедрі хірургії і акушерства с.-г. тварин ДДАЕУ, у 3 державних і 7 приватних установах ветмедицини м. Дніпро.

На першому етапі проводили моніторинг онкопатології і пухлин МЗ у собак (10118 гол.), факторів ризику їх виникнення, вивчення клініко-патоморфологічних особливостей, стану системи гемостазу і ендотеліальної функції, паранеопластичних гематологічних критеріїв. Неоплазійний процес у МЗ вивчали у 443 сук за клініко-патоморфологічними, анатомо-топографічними, породними, віковими і статевими ознаками та репродуктивним статусом, за його клінічними особливостями залежно від розмірів одиничних доброякісних (n=115) і злоякісних (n=115) пухлин відповідно до міжнародної класифікації (Owen L.N., 1980).

Для визначення естрогенного впливу на ймовірність розвитку пухлин МЗ у сук різного віку проведено їх оваріогістероектомію із 3-річним спостереженням за ними. До дослідних груп (n=67) було включено: по 15 гол. віком до 2, 3–5, а 6–8 років, 9–11 (n=12) та старших 12 (n=10) років.

Патоморфологічну верифікацію пухлин МЗ проводили (за Горальським Л.П. та ін., 2015) із визначенням гістологічної форми за структурою клітин і строми; локалізації первинного ураження – протоки чи дольки; ступеня злоякісності за рівнем структурного і клітинного атипізму; інтенсивності проліферативних процесів та наявності пухлинних елементів у кровоносних та/або лімфатичних судинах; клітинної інфільтрації на периферії лімфовузла чи у ньому; порушень кровообігу/стану судинної стінки. На підставі цього було сформовано дві дослідні групи собак – одна із злоякісними пухлинами МЗ (n=35), друга – із доброякісними (n=35), у яких вивчали стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та паранеопластичні критерії біохімічних і гематологічних показників. Контрольними були клінічно здорові собаки (n=30). У них визначали: вміст у крові гемоглобіну –

геміглобінціанідним методом; ШОЕ – метод Панченкова; кількість еритроцитів, лейкоцитів і лейкограму, тромбоцитів, гематокрит, кольоровий показник крові, середній об'єм еритроцита, концентрацію гемоглобіну в еритроциті – загальноприйнятими методами.

Для гемостазіологічного дослідження відбір крові здійснювали у поліетиленові пробірки з 3,8 % натрію цитрату в співвідношенні 9:1. Плазму крові одержували центрифугуванням за 3000 об/хв протягом 15 хв, заморожували та зберігали у холодильній камері за $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не більше 3 тижнів. При цьому коагуляційний потенціал плазми крові визначали за вмістом фібриногену (Беліцер В.О. зі співавт., 1997) та його метаболіту РФ – розчинного фібрину (Варецька Т.В. зі співавт., 1992), за ПТ – протромбіновим часом (Quick A.J., 1974), АЧТЧ – активованим частковим тромбoplastиновим часом (набором реактивів фірми “Simko LTD” (Львів). Стан системи фібринолізу досліджували методом фібринових пластин за T. Astrup et S. Miillertz (1952) із визначенням сумарної фібринолітичної активності плазми крові (СФА), плазмінової активності (ПА) та активності тканинного активатора плазміногену (ТАП) за площею лізису (мм^2) фібринового згустку плазми крові. Поряд з цим досліджували інгібіторний потенціал крові за вмістом у її плазмі α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІІ) та α_2 -макроглобуліна (α_2 -М) методами К.М. Веремієнка зі співавт. (1978).

Стан ендотеліальної функції, інтенсивність катаболічних процесів і антиоксидантний статус організму тварин визначали за вмістом у сироватці крові загального білка – за біуретовою реакцією, альбуміну – за реакцією з бромкрезоловим зеленим, церулоплазміну – методом Равіна наборами “Реагент” (м. Дніпро), малонового діальдегіду – методом Л.І. Андрєєвої (2004), оксиду азоту в плазмі крові – методом П.П. Голікова (2004).

Проведення екстирпації новоутворень за класичними способами не забезпечує достатнього рівня абластичності, малоінвазивності та місцевого гемостазу, в зв'язку з чим *другий етап* включав клініко-гемостазіологічне обґрунтування електрохірургічного способу за неоплазій МЗ у собак та визначення його лікувальної ефективності за показниками тривалості операції, об'єму інтраопераційної крововтрати, перебігу ранового процесу, тривалості життя пацієнтів, частоти розвитку рецидивів і метастазів. При цьому залежно від способу видалення пухлин собак розділили на контрольну групу ($n=70$) з класичним хірургічним видаленням пухлин та дослідну, де застосовували електрокоагулятор ЕК-150. До кожної із груп входили по 50 тварин із одиничними неоплазіями (25 – із доброякісними і 25 – із злоякісними) та по 20 пацієнтів – із множинними пухлинами (10 – із доброякісними і 10 – із злоякісними). Одиничні неоплазії МЗ були представлені пухлинними ураженнями 2 і 3-ї стадій (T2–3N0M0) розміром 5–10 см, які не супроводжувалися змінами регіонарних лімфатичних вузлів та віддаленими метастатичними осередками. Множинні новоутворення характеризувались ураженнями 3–5 пар МЗ, розмірами 2–15 см, відсутністю змін у регіонарних лімфовузлах і метастазів. Анестезіологічне забезпечення включало послідовне внутрішньовенне введення пропофолу (4–6 мг/кг) та телазолу (4 мг/кг). У контрольних собак проводили розсічення шкіри навколо пухлини скальпелем, її препарування від оточуючих тканин, зупинку кровотечі гемостатичними пінцетами і накладанням лігатур.

Операційну рану зашивали пошарово. У дослідних собак екстирпацію пухлин МЗ виконували електрокоагулятором ЕК-150 Інституту електрозварювання ім. Е.О. Патона, який працює в режимах розсікання тканин і їх зварювання (коагуляції). Силу струму регулювали залежно від щільності та товщини тканинних шарів, діаметра судин. Поверхня тканин операційної рани в місцях дії струму не мала ділянок зуглення. Заключний етап операції включав накладання швів як і за класичного способу. Оцінку інтраопераційної крововтрати здійснювали гравіметричним методом. В обох випадках операційні рани обробляли антисептиком, маззю Левомеколь протягом 7–10 днів та ін'єктували амоксицилін (п/ш, 1 мл/10 кг, через 48 год).

У сук усіх груп визначали: середню тривалість операції, інтраопераційну крововтрату, показники перебігу ранового процесу, виживаність, частоту рецидивів і метастазів. Гематологічні та гемостазіологічні показники визначали у тварин із одиничними неоплазіями, як зазначено вище, на 3, 7, 10 та 14-ту добу.

Видалення пухлин зумовлює додаткове травмування тканин, посилення імуносупресії, наявної передопераційної коагулопатії, що створює сприятливі умови для дисемінації пухлинних клітин та підвищує ймовірність рецидивів і метастазів. Виходячи з цього, *третьої етап* досліджень передбачав розроблення і клініко-гемостазіологічне обґрунтування комплексної післяопераційної фармакологічної корекції за електрохірургічного видалення пухлин МЗ.

При цьому було сформовано контрольну та дві дослідні групи, до яких включено собак віком 7–10 років із пухлинами МЗ 2-ї (Т2N0M0) та 3-ї (Т3N0M0) стадій: їх розмір складав 5–10 см за відсутності метастазів у регіонарні лімфовузли і віддалені тканини. До кожної із них входило 80 сук: по 40 гол. із одиничними, у 20 з яких доброякісні, 20 – злоякісні і така ж кількість (n=40) із множинними пухлинами МЗ. Контрольних сук оперували електрокоагулятором ЕК-150 (n=70). Дослідним собакам після електрохірургічного видалення пухлин, починаючи з другої доби, призначали корегуючу терапію, яка включала: ронколейкін (п/ш, у дозі 15000 ОД/кг, 5 ін'єкцій через 24 год) та транексам (в/в, у дозі 15 мг/кг, 2 рази/добу, протягом 10 діб), які поєднували у пацієнтів першої дослідної групи із нестероїдним протизапальним засобом ацелізін – в/м, у дозі 20 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 діб, а другої дослідної – з низькомолекулярним гепарином фленокс – п/ш, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО/кг) 1 раз на добу протягом 10 діб.

У сук усіх груп визначали: середню тривалість операції, об'єм інтраопераційної крововтрати, перебіг ранового процесу, частоту розвитку рецидивів і метастазів та виживаності протягом 3 років. Гематологічні, біохімічні і гемостазіологічні дослідження проводили в післяопераційний період на 3, 7, 10 та 14-ту добу в пацієнтів із одиничними пухлинами МЗ.

Дослідження проводили відповідно до вимог “Європейської конвенції про захист хребетних тварин” (Страсбург, 1986) та Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (2006 р.).

Отримані результати клінічних, патоморфологічних, гемостазіологічних, гематологічних і біохімічних досліджень представлені у вигляді таблиць, діаграм та рисунків. Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми “Statistika” на основі MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Фактори ризику, клініко-патоморфологічні, гемостазіологічні, гематологічні та патохімічні особливості неоплазій МЗ у собак

Поширення та фактори ризику виникнення новоутворень МЗ. За моніторингу хірургічної патології у собак м. Дніпро за останні роки частка онкопатології неухильно збільшується з 6,3 до 11,3 %, а пухлин МЗ – з 29,7 до 40,2 %. Здебільшого їх реєструють у сук – 97,6 %, за співвідношення злоякісних і доброякісних неоплазій близького до 50:50.

Захворюваність на неоплазії МЗ збільшується з віком, зокрема після 2-го року життя з піком у 6–8-річних тварин – 35,7 %, та високим рівнем – 30 %, у 9–11 років (рис. 1).

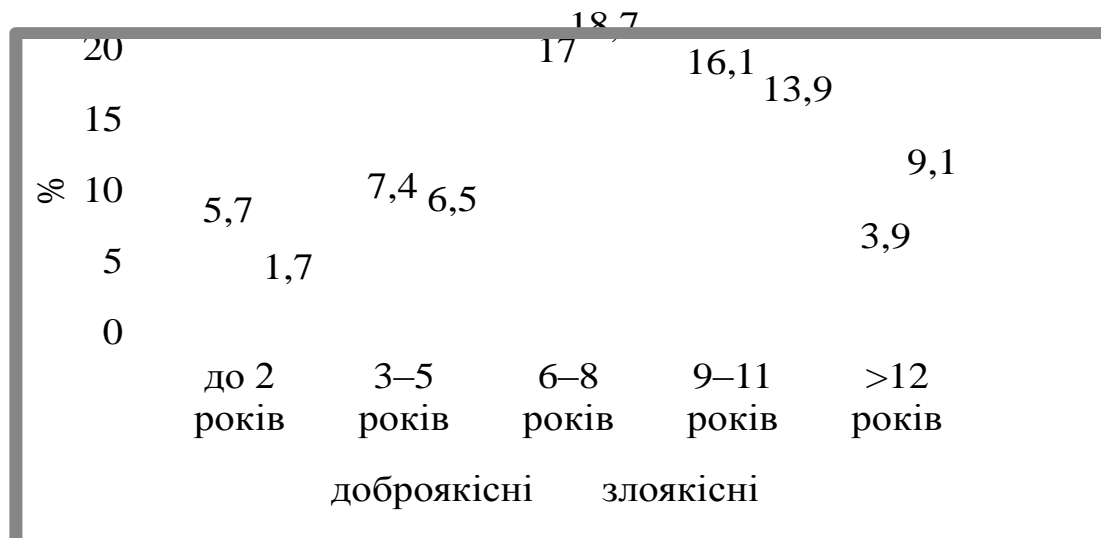


Рис. 1. Поширення новоутворень МЗ у собак за віковою ознакою

Встановлено, що у 58,9 % випадків неоплазійний процес обмежений одним осередком, у 26,8 % – двома, а частота пухлин з 3-а менша в 5,8 раза, 4-а – в 21,4, а з 5-а і більше – в 43 рази, порівняно із їх одиничними формами.

Новоутворення МЗ, незалежно від ступеня їх злоякісності, переважно локалізувалися в її останніх парах – у 4-й (20,8 %) і 5-й (35,2 %), а рідше 1-й – 8,8 %. За ураження перших пар здебільшого діагностуються злоякісні форми – 69,2 %, за співвідношення з доброякісними – 2,2:1, тоді як у 2-й – 1,2:1, 3-й і 4-й – 1,1:1, 5-й – 1:1.

За уражень 1-ї пари МЗ в 25,6 % випадків вік пацієнтів не перевищував 2 років і у 23,1 % – 9–11 років. Локалізація осередків ураження в 2-й парі МЗ характерна для сук 9–11 та старших 12 років – 22,7 і 29,3 % відповідно. Пухлини МЗ в 3-й парі виявляли із 3-річного віку – 22,2–24,7 %. У 4 і 5-й парах злоякісні пухлини частіше розвиваються у віці 3–5 та 6–8 років.

Хоча вплив естрогенів на розвиток пухлин МЗ загально визнаний, але його клініко-статистичні аспекти маловідомі. Зокрема, встановлено, що за племінного використання сук їх частота мінімальна – 4,7 %, за співвідношення злоякісних до доброякісних – 0,6:1. У випадку несистемних в'язок вона збільшується майже у 4 рази до 18,7 %, а за їх відсутності чи поодиноких – вже у 16 разів до 76,6 % за співвідношення – 1,3:1.

Суттєвим фактором ризику неоплазій МЗ, особливо злоякісного характеру, незалежно від способу і періодичності застосування є гормональна контрацепція: за регулярного – 22,8–24,6 %, періодичного – 19,4–20,8 %, за відсутності – 12,4 %. При цьому у всіх випадках коефіцієнт злоякісності більше одиниці – 1,2–1,4:1, але найбільший – 1,4:1, за парентерального способу (контрольний показник – 0,7:1).

Трирічні спостереження після оваріогістероектомії засвідчили відсутність її профілактичного ефекту щодо розвитку метастазування і рецидивів неоплазій МЗ, оскільки захворюваність у оперованих сук з віком динамічно зростає – 20 % – у віці до 2 років, 33, 3 % – у 3–5, 46,7 % – у 6–8, 58,3 % – у 9–11 та 60 % у старших 12 років із збільшенням частки злоякісних з 20 до 40 % з коефіцієнтом злоякісності 1,3–2,1:1 за контрольного 0,5:1.

Розміри неоплазійних уражень опосередковано свідчать про їх гістоморфологічний тип. Більші за розмірами осередки частіше характерні для злоякісних (11–15 см – 15,7 %, більше 15 см – 10,4 %), ніж для доброякісних (11–15 см – 10,4 %, більше 15 см – 3,5 %) форм. Водночас, збільшення розмірів останніх супроводжується підвищенням ймовірності появи виразок у 7,4 раза та інвазії в оточуючі тканини – шкіру в 4,8 раза, м'язи в 10,9 раза, а злоякісних – у 7,0, 3,1 та в 9,3 раза відповідно.

Серед собак із неоплазіями МЗ були метисами 17,5 %, а 82,5 % – різні породи, але найбільше – німецька і східноєвропейська вівчарки (відповідно 9,0 і 8,6 %), пуделі (8,4 %), англійський і російський спаніелі (по 8,1 %), такси (7,4 %).

Максимальний рівень захворюваності на неоплазії встановлено в промислових містах Дніпропетровської області – 41,6 %, за коефіцієнта злоякісності – 2,4:1.

Отже, факторами ризику неоплазій МЗ у сук є породний фактор, вік 6–11 років, гормональна контрацепція чи несистемні або ж відсутні в'язки, а також промислова забрудненість екосистем. При цьому вони локалізуються переважно в останніх – 4–5-й парах МЗ, а коефіцієнт їх злоякісності зростає із збільшенням розмірів пухлин, у віці 3–8 роки і за гормонального дисбалансу.

Патогістоморфологічні особливості неоплазій молочної залози у сук. Серед 230 досліджених тварин гістоморфологічні форми злоякісних пухлин склали 50 %, доброякісних – 22,6 %, а фіброзно-кістозні мастопатії – 27,4 %. Хоча останні також належать до доброякісних пухлин, але за дії додаткових факторів ризику метастазують у злоякісні. В більшості злоякісні неоплазії представлені інфільтруючими карциномами різного ступеня зрілості і внутрішньопротоковим раком, а доброякісні – фіброаденомами і фібромами. Серед останніх частіше діагностуються інтраканалікулярна фіброаденома (21,3 %) у віці 3–11 років і фіброзно-кістозні мастопатії (26,5 %) у віці 6–11 років, а злоякісних – інфільтруюча карцинома (33,5 %) у 6–11-річних сук.

Стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та паранеопластичні гематологічні критерії за пухлин молочної залози. Встановлено, що стан системи гемостазу залежить від клініко-патоморфологічної форми неоплазії МЗ та від стадії неоплазійного процесу. Так (табл. 1), за доброякісних пухлин у 42,9 % собак реєстрували гіпо-, а у 51,4 % – гіперфібриногенемію, тоді як за злоякісних – 17,1 та 80,0 % відповідно. При цьому рівень фібриногену за останніх був вищим, порівняно

з нормою, в 2,3 раза ($p < 0,001$), тоді як за доброякісних – лише в 1,2 раза ($p < 0,05$). За доброякісних неоплазій збільшення концентрації фібриногену на 20–30 % (2,65–2,86 г/л) виявлене лише у 11,1 % випадків, а її підвищення більше за $> 3,3$ г/л – у 66,6 %, тоді як за злоякісних пухлин – у 92,9 %. Водночас за обох типів неоплазій гіпофібриногенемія з рівнем (1,1–1,31 г/л) встановлена у 33,3 %, але за злоякісних форм у 66,7 % він був $< 1,1$ г/л, тоді як за доброякісних – лише у 26,7 %. Тобто, з огляду на ступінь і структуру змін концентрації фібриногену в плазмі крові собак з неоплазіями МЗ, цей показник можна віднести до паранеоплазійних гемостазіологічних критеріїв.

Таблиця 1

Рівень фібриногену в плазмі крові собак за неоплазій МЗ

Напрямок змін	Пухлини					
	доброякісні (n=35)			злоякісні (n=35)		
	гол.	%	M±m, г/л	гол.	%	M±m, г/л
гіпофібриногенемія	15	42,9	1,5±0,24**	6	17,1	0,9±0,15***•
норма	2	5,7	2,1	1	2,9	2,0
гіперфібриногенемія	18	51,4	3,7±0,25***	28	80,0	6,1±0,38***••
M±m, г/л	2,6±0,15*			5,1±0,19***••		
клінічно здорові (n=30)	2,2±0,1					

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ щодо клінічно здорових собак.

2. • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,001$ між групами.

Про розвиток гіперкоагуляційного синдрому за неоплазій МЗ також свідчить різке збільшення вмісту в плазмі крові РФ, як маркера тромбінемії, за їх доброякісних форм до $30,7 \pm 4,14$ мг/100 мл і злоякісних – $49,8 \pm 5,23$ ($p < 0,01$) за $0,1 \pm 0,02$ мг/100 мл у клінічно здорових собак.

АЧТЧ-тест відображає внутрішній шлях коагуляційного каскаду. В цілому він за доброякісних пухлин не змінювався – $46,0 \pm 5,11$ с за норми $46,1 \pm 1,3$ с, але за злоякісних подовжувався в 1,5 раза ($p < 0,001$), що зумовлено дефіцитом чи дефектом плазмових факторів згортання крові та є свідченням коагулопатії споживання як однієї із стадій ДВЗ-синдрому. Якщо за злоякісних пухлин подовження чи скорочення АЧТЧ констатували у 51,4 та 48,6 % випадків, то за доброякісних – у 28,6 та 71,9 % відповідно.

ПЧ відображає зовнішній шлях коагуляційного каскаду, тобто утворення тромбіну під дією тканинних факторів. При цьому за доброякісних пухлин він подовжується в 3,2 раза (до $28,0 \pm 1,77$ с), а за злоякісних – у 5,1 раза (до $44,3 \pm 2,45$ с), $p < 0,01$, що відображає гіперкоагуляційний стан з дефіцитом факторів згортання і може бути гемостазіологічним паранеоплазійним критерієм пухлин МЗ.

Фактором, який стримує гіперкоагуляцію і відіграє важливу роль у інвазії малігнізованих клітин є фібринолітична система організму. Як за доброякісних, так і злоякісних новоутворень МЗ СФА виявилась зниженою ($p < 0,01$) в 1,3 та 1,5 раза, відповідно, але без вірогідної різниці між ними. Ця закономірність притаманна більшості випадків доброякісних – 88,6 % та злоякісних – 82,9 % пухлин, але більш виражена за останніх – в 1,4 та 1,8 раза ($p < 0,01$). Плазмінова активність, як

компонент СФА, в обох випадках виявилась в 1,2 раза ($p < 0,05$) нижчою за показник клінічно здорових тварин.

Тканинний активатор плазміногену, з одного боку, є пусковим фактором зовнішнього (фізіологічного) шляху активації фібринолізу, з іншого – стану ендотеліальної функції. Розвиток пухлини зумовлює його гальмування за злоякісного перебігу в 1,8 раза ($p < 0,01$), за доброякісного – тільки в 1,2 раза ($p < 0,05$), за різниці між групами в 1,5 раза ($p < 0,01$). Тобто зниження СФА в собак з пухлинами МЗ відбувається переважно за рахунок гальмування активності ТАП.

Інгібітори протеїназ є одним із захисних механізмів від інвазії пухлин. За доброякісних уражень МЗ (табл. 2) питома частка собак із збільшеним рівнем α_1 -ІІ становила 42,9 %, а α_2 -М – 40,0 %. За злоякісних пухлин вона збільшувалась до 74,3 та 62,9 % відповідно, що зумовило у них перевищення показників клінічно здорових тварин у 1,3 ($p < 0,01$) та 1,6 раза ($p < 0,001$) відповідно.

Водночас за збільшення розмірів злоякісних пухлин більше 10 см рівень у крові α_1 -ІІ зменшується в 1,1 раза ($p < 0,01$), а α_2 -М, навпаки, збільшується в 2,1 раза ($p < 0,001$), порівняно з нормою. За їх доброякісних форм більших 10 см рівень інгібіторів збільшувався помірно – в 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,01$) відповідно. Тобто за злоякісних пухлин МЗ і прогресуючих доброякісних α_1 -ІІ та α_2 -М є паранеоплазійними критеріями, які відображають компенсаторну гострофазну реакцію, однак із посиленням неоплазійної агресії формується інгібіторний дисбаланс.

Таблиця 2

Інгібіторний потенціал крові за неоплазій МЗ у сук

α_1 -ІІ (мкмоль/л)		α_2 -М (г/л)	
доброякісні (n=35)	злоякісні (n=35)	доброякісні (n=35)	злоякісні (n=35)
M±m: посилення / пригнічення активності			
$\frac{139,6 \pm 14,01}{52,5 \pm 7,29}$	$\frac{119,9 \pm 12,47}{65,3 \pm 7,04}$	$\frac{2,76 \pm 0,38}{0,73 \pm 0,41}$	$\frac{3,06 \pm 0,51}{0,79 \pm 0,32}$
кількість пацієнтів: перевищення / норма / зниження (%)			
42,9/-/57,1	74,3/-/25,7	40,0/25,7/34,3	62,9/5,7/31,4
M±m по групі			
89,8±7,53	105,9±8,19**	1,72±0,11	2,25±0,07***••
клінічно здорові тварини (n=30)			
78,6±1,93		1,43±0,05	

Примітки: 1. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно із клінічно здоровими собаками.

2. ••• – $p < 0,001$ між групами.

У механізмах розвитку пухлин нез'ясованою залишається роль оксиду азоту, як універсального регулятора клітинного і тканинного метаболізму. У сук за доброякісних пухлин (табл. 3) зниження його рівня реєстрували у 14 %, підвищення – 37 %, а за злоякісних – у 6 та 71 % випадків відповідно. При цьому лише у собак із злоякісними пухлинами МЗ вміст оксиду азоту вірогідно відрізнявся від показника клінічно здорових тварин ($32,1 \pm 1,8$ мкмоль/л), перевищуючи його в 1,3 раза ($p < 0,01$).

Рівень оксиду азоту в плазмі крові собак за пухлин МЗ (мкмоль/л)

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	к-ть	%	M±m	к-ть	%	M±m
зниження	5	14	21,3±2,15**	3	6	20,5±2,47**
норма	17	49	34,2±1,96	8	23	33,9±3,74
підвищення	13	37	37,9±2,43*	24	71	45,9±2,52**•
M±m, мкмоль/л	29,7±2,03			42,9±2,89**••		
клінічно здорові (n=30)	32,1±1,8					

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з клінічно здоровими собаками.
2. • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$ порівняно показників сук із доброякісними пухлинами.

Про формування у собак з неоплазіями МЗ оксидативного стресу та ендотоксикозу свідчить збільшення у сироватці крові малонового діальдегіду. Порівняно з клінічно здоровими собаками ($9,8 \pm 0,45$ мкмоль/л), у сук із доброякісними пухлинами його вміст підвищувався у 1,5 раза ($p < 0,01$), а із злоякісними – у 2,1 раза ($p < 0,001$). При цьому концентрація церулоплазміну, як білка гострої фази та фактора антиоксидантного захисту організму, за доброякісних пухлин МЗ знижувалася в 1,2 раза ($p < 0,01$), порівняно зі здоровими тваринами – $28,7 \pm 0,34$ мг/л, тоді як за злоякісних не змінювалася – $28,3 \pm 0,42$ мг/л.

Розвиток пухлин супроводжується порушенням білкового балансу, що характеризувалось за доброякісних неоплазій гіпопротеїнемією в 57 %, а за злоякісних – у 74 % випадків, а гіперпротеїнемією – у 17 та 12 % відповідно. При цьому відбувалося зменшення рівня загального білка в сук із злоякісними пухлинами МЗ в 1,1 раза ($p < 0,05$), а з доброякісними – в 1,4 раза ($p < 0,01$), за його рівня у клінічно здорових собак – $63,1 \pm 3,21$ г/л, що вказує на порушення балансу між анаболічними і катаболічними процесами в організмі. Водночас вміст альбуміну в крові собак-пухлиноносців як за доброякісних ($29,3 \pm 5,81$ г/л), так і злоякісних ($30,5 \pm 4,88$ г/л) новоутворень, не відрізнявся від показників клінічно здорових тварин ($31,2 \pm 2,23$ г/л).

Встановлені гемостазіологічні порушення підтверджують залежність величини пухлини і ступеня її агресії – із збільшенням її розмірів посилюється гіперкоагуляційний синдром (табл. 4). Зокрема, концентрація фібриногену в плазмі крові собак із великими пухлинами (≥ 10 см), порівняно із невеликими (≤ 2 см), була більшою за доброякісного перебігу в 1,2 ($p < 0,05$) та за злоякісного – в 1,6 раза ($p < 0,001$), а відносно неоплазій середніх розмірів (5–7 см) – в 1,7 та 2,1 раза ($p < 0,001$) відповідно. Водночас збільшення розміру злоякісних новоутворень з ≤ 2 см до 5–7 см супроводжувалось підвищенням рівня РФ в 1,4 раза ($p < 0,05$), а до 10 см та більше – в 1,6 раза ($p < 0,01$).

Подібна ситуація спостерігалася і з іншими гемостазіологічними та біохімічними показниками. Так, за злоякісних новоутворень збільшення розмірів неоплазій з 2 до 5–7 см характеризувалось подовженням ПЧ в 2,7 раза, а до 10 см і більше – в 3,2 раза ($p < 0,001$), але тривалість АЧТЧ не залежала від їх параметрів. Активність ТАП за таких пухлин ≥ 10 см знижувалася найбільше – в 1,8 раза ($p < 0,001$).

Із збільшенням величини доброякісних пухлин відбувається підвищення вмісту МДА за розмірів 5–7 см – у 1,4 раза ($p < 0,01$), більше 10 см – в 1,6 раза ($p < 0,001$), а злоякісних – у 2,0 та 2,6 раза ($p < 0,001$) відповідно, порівняно з нормою. За злоякісних пухлин різке посилення продукції оксиду азоту ($p < 0,001$), відносно невеликих новоутворень (≤ 2 см) мало місце вже за їх розмірів 5–7 см – в 1,3 раза, 10 см і більше – 1,4 раза ($p < 0,01$). Водночас у пацієнтів із доброякісними неоплазіями до 7 см, порівняно із нормою, відбувалось зниження концентрації загального білку в 1,2 раза ($p < 0,05$), 10 см та більше – вже в 1,4 раза ($p < 0,01$), а злоякісних – в 1,3 раза ($p < 0,01$) і в 1,4 раза ($p < 0,001$) відповідно.

Таблиця 4

Стан метаболізму фібриногену в сук залежно від розміру неоплазій МЗ

Розмір пухлин, см	Фібриноген, г/л	Розчинний фібрин, мг/100 мл
клінічно здорові (n=30)		
	2,2±0,1	0,1±0,02
доброякісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=4)	2,9±0,14***	29,5±2,8***
5–7 (n=19)	2,1±0,06***	28,5±2,79***
≥10 (n=12)	3,5±0,17*** ^{ooo}	34,6±0,42***
злаякісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=3)	2,7±0,1**	35,2±3,42***
5–7 (n=22)	2,0±0,13***	48,2±2,98*** [•]
≥10 (n=10)	4,2±0,4*** ^{•••ooo}	57,9±5,16*** ^{••}

Примітки: 1. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з клінічно здоровими собаками.
 2. • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$ відносно пухлин розміром ≤ 2 см.
 3. ^{ooo} – $p < 0,001$ між величиною неоплазій 5–7 см та ≥ 10 см.

У собак із доброякісними новоутвореннями МЗ вміст гемоглобіну в крові виявився в 1,2 раза ($p < 0,01$) нижчим, ніж у клінічно здорових собак – 149,7±4,3 г/л. За злоякісних пухлин він був меншим в 1,3 раза ($p < 0,01$) за вірогідної різниці між групами ($p < 0,001$). За злоякісних неоплазій в 1,2 раза ($p < 0,05$) зменшувалася величина гематокриту. За злоякісних пухлин кількість еритроцитів виявилась меншою, ніж у здорових тварин у 1,3 раза ($p < 0,05$) – 4,6±0,3 Т/л, а за доброякісних у 1,2 раза ($p < 0,05$) – 5,2±0,4 Т/л. Також були зменшеними величина середнього об'єму еритроцитів (МСV) та вмісту в них гемоглобіну на 7,5 ($p < 0,05$) і 12,2 % ($p < 0,01$) та 6,2 ($p < 0,05$) і 17,5 % ($p < 0,05$) за доброякісних і злоякісних пухлин відповідно, за наявності вірогідної різниці між ними ($p < 0,05$).

Поряд з цим ШОЕ була прямо пропорційною злоякісності пухлини: у здорових тварин – 3,8±0,9 мм/год, за доброякісних новоутворень – збільшувалась в 1,8 раза ($p < 0,05$), а за злоякісних – у 3,6 раза ($p < 0,01$), що підтверджувало наявність у сук гіперкоагуляційного стану та посилення клітинної агрегації в крові. За злоякісних уражень МЗ відмічали схильність до зменшення в 1,3 раза ($p < 0,01$) кількості тромбоцитів.

Кількість лейкоцитів у тварин із доброякісними неоплазіями МЗ знаходилася на верхній межі фізіологічної норми – 10,7±0,8 Г/л, але за злоякісних реєстрували

виражений лейкоцитоз із простим регенеративним зрушенням ядра – $18,4 \pm 1,3$ Г/л, швидше за все, зумовлений цитокіновою реакцією.

Таким чином, незважаючи на загальні закономірності розвитку у онкопацієнтів гіперкоагуляційного стану, злоякісні пухлини, порівняно із доброякісними, характеризуються достовірно вищим рівнем: фібриногену і розчинного фібрину; подовження скринінгових тестів; пригнічення СФА за рахунок гальмування ТАП; активності α_1 -ІІ та α_2 -М; накопичення оксиду азоту, МДА та зниження концентрації загального білка. Водночас, незалежно від нозологічного типу, виявляється анемія, лейкоцитоз і тромбоцитопенія, але серед них патогномонічне значення щодо неоплазій МЗ мають лише ті, які характеризують стан еритроцитарного ланцюга гемопоезу.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЕЛЕКТРОХІРУРГІЧНОГО СПОСОБУ МАСТЕКТОМІЇ У СУК

Клінічна ефективність електрохірургічного способу мастектомії. Встановлено, що застосування електрокоагулятора (дослідна група), порівняно з класичним хірургічним способом (контрольна група), значно скорочує ($p < 0,001$) термін проведення мастектомії за одиничних пухлин, розміром близько 2 см – у 2,8 раза, 2–3 см – у 1,8, 4–5 см – в 1,7, більше 5 см – вдвічі, а в цілому – в 1,9 раза ($p < 0,001$). За множинних неоплазій ці терміни скорочувались у 2,7, 1,9, 1,8 та 2,1 раза ($p < 0,001$) відповідно, а в середньому – вдвічі.

При цьому, за використання високочастотного електрокоагулятора об'єм крововтрати зменшувався за видалення одиничних доброякісних новоутворень, розміром 2–3 см в 1,8 раза ($p < 0,05$), 4–5 см – у 1,7 ($p < 0,01$), більше 5 см – в 1,5 ($p < 0,01$), а злоякісних – у 2,4 ($p < 0,01$), 1,9 ($p < 0,001$) і 2,0 ($p < 0,001$) рази відповідно.

Встановлено, що за електрохірургічної мастектомії частота загоєння операційних ран за первинним натягом порівняно із класичним способом була вищою в 1,1 раза, а за вторинним – нижчою в 2,3 раза. При цьому співвідношення кількості тварин із загоєнням ран за первинним і вторинним натягом за електрохірургічного способу видалення пухлин становило 11,5:1, що вдвічі вище порівняно із класичною технікою – 4,6:1. Застосування електрокоагуляції за пухлин МЗ, порівняно із класичним способом, скорочувало в 1,4 раза тривалість стадій запального набряку ($p < 0,01$) і регенерації ($p < 0,001$) та в 1,3 раза початок епітелізації ($p < 0,01$) і повного загоєння ($p < 0,001$).

Використання високочастотного електрокоагулятора, порівняно із класичною технікою, дозволяє зменшити частоту як рецидивів, так і метастазів, незалежно від патоморфологічного типу пухлин, за одиничних доброякісних в 1,1 і 1,5 раза, злоякісних – в 1,1 та 1,3 раза відповідно. Водночас електрохірургічний спосіб видалення множинних пухлин МЗ зменшує ризик метастазування за доброякісних новоутворень в 1,5 раза, злоякісних – вдвічі, а рецидивування – в 1,1 та 1,3 раза відповідно.

При цьому 100 % виживаність упродовж перших 3 місяців реєстрували за одиничних доброякісних пухлин, незалежно від способу мастектомії, а також електрокоагуляції злоякісних множинних неоплазій. За результатами 3-річних

спостережень електрохірургічна екстирпація як одиничних, так і множинних новоутворень МЗ, забезпечувала вдвічі меншу частоту рецидивів.

Отже, електрокоагуляція, порівняно із класичною технікою мастектомії, в середньому скорочує тривалість операції, залежно від розмірів пухлин, кількості їх осередків і гістоморфологічного типу в 1,9–2 рази, крововтрату в 1,5–2,4 раза і терміни загоєння операційних ран в 1,3 раза, забезпечує зниження ризику рецидивів за одиничних уражень в 1,1 раза і метастазів у 1,3–1,5 раза, за множинних – в 1,1–1,3 та 1,5–2 рази відповідно, а також зменшення частоти прогресування неоплазійного процесу вдвічі.

Гемостазіологічна оцінка різних способів хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у сук. Встановлено, що будь-який метод мастектомії супроводжується післяопераційною (на 3-ю добу) гіпофібриногенемією, менш вираженою за високочастотної електрокоагуляції – $1,3 \pm 0,08$ г/л, порівняно із класичним методом – $0,8 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,001$). В подальшому констатували тенденцію до нормалізації рівня фібриногену, але на 14-ту добу в контрольних тварин він був нижчим від норми за злоякісних в 1,4 раза ($p < 0,01$), а доброякісних пухлин – в 1,2 раза ($p < 0,01$), тоді як у дослідних в першому випадку – в 1,2 раза ($p < 0,05$), а в другому – нормалізувався.

Після видалення доброякісних і злоякісних пухлин уже на 3-ю добу різко зменшувався рівень РФ – за класичного способу в 3,8 та 5,3 раза ($p < 0,001$), а за електрохірургічного – в 5,8 та 7,2 раза ($p < 0,001$) за вірогідної різниці між ними ($p < 0,01$). Хоча і на 14-ту добу в обох випадках ще виявляли певні кількості РФ на рівні 3,6–4,2 у контрольних і 2–3 мг/100 мл у дослідних тварин.

Незалежно від способу мастектомії відбувалось скорочення АЧТЧ внаслідок активації факторів згортання контактного типу під дією операційної травми. За видалення класичним способом на 3-ю добу він зменшувався за доброякісних пухлин в 1,9 раза та в 4 рази ($p < 0,001$) за злоякісних, тоді як за використання електрокоагуляції в 1,7 та 2,5 раза ($p < 0,001$) з вірогідною різницею ($p < 0,05$) між ними відповідно, що засвідчує суттєво менший рівень травми за електрохірургічного способу. Причому і на 14-ту добу після операції АЧТЧ-тест у контрольній групі залишився скороченим на тому ж рівні, тоді як за електрохірургічної екстирпації доброякісних пухлин нормалізувався – $43,0 \pm 2,06$ с ($p > 0,05$), а злоякісних був меншим за норму – $46,1 \pm 1,3$ с тільки в 1,2 раза ($p < 0,01$).

Після мастектомії динамічне скорочення ПЧ було лише у дослідній групі. Зокрема, у випадку видалення доброякісних пухлин на 7-му добу в 1,3 раза ($p < 0,05$), а злоякісних – в 1,8 раза ($p < 0,001$), тоді як у контрольній – тільки за останніх в 1,3 раза ($p < 0,05$). Хоча за будь-якого способу не відбулося нормалізації ПЧ, проте за електрокоагуляційної технології у випадку злоякісних пухлин він був більшим, ніж у здорових тварин – $8,7 \pm 0,91$ с, у 1,9 раза ($p < 0,001$), а доброякісних – в 1,8 раза ($p < 0,01$), тоді як за класичної мастектомії – у 2,9 ($p < 0,001$) та 2,5 раза ($p < 0,001$) відповідно.

У післяопераційний період за будь-якого способу екстирпації пухлин СФА продовжувала знижуватись за обох типів неоплазійного процесу. Проте на 14-ту добу за електрокоагуляції доброякісних пухлин вона підвищувалася до рівня

клінічно здорових тварин та була вищою в 1,2 раза ($p < 0,01$), ніж після класичної мастектомії. За видалення злоякісних неоплазій, хоча і не відбувалось повної нормалізації СФА, але за електрохірургічного способу вона також була вищою в 1,1 раза ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Після видалення доброякісних новоутворень електрохірургічним способом ПА нормалізувалася вже на 10-ту добу та класичним – на 14-ту, а за злоякісних на 14-ту добу вона досягала передопераційного рівня ($250,1 \pm 20,7 \text{ мм}^2$), але була нижче норми ($284,4 \pm 11,1 \text{ мм}^2$), збільшуючись до $215,7 \pm 11,39 \text{ мм}^2$ ($p < 0,01$) та $237,2 \pm 13,38 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$) відповідно.

Після мастектомії активність ТАП мала тенденцію до зниження. У подальшому в контрольній групі за доброякісних пухлин її рівень на 14-ту добу досягав передопераційного – $243,6 \pm 22,14 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$), а у дослідній нормалізувався – $314,6 \pm 16,21 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$). За видалення злоякісних пухлин чітко прослідковується двофазність активності ТАП – піки на 7 та 14-ту добу, але вона залишилась меншою за норму в 1,4 ($p < 0,01$) та 1,3 раза ($p < 0,05$) відповідно.

У ранній післяопераційний період на 3-ю добу в усіх випадках рівень α_2 -М, підвищений до операції, різко знижувався – в 1,5 раза ($p < 0,05$) за доброякісних та вдвічі ($p < 0,01$) за злоякісних пухлин і був меншим за норму. За класичного способу видалення доброякісних пухлин він продовжував знижуватися до 14-ї доби до найменшого значення – $0,97 \pm 0,09 \text{ г/л}$, що було нижче за норму в 1,5 раза ($p < 0,001$), тоді як за електрохірургічного, навпаки, поступово підвищувався і фактично досягав меж норми – $1,45 \pm 0,07 \text{ г/л}$. Подібною виявилась його динаміка і після видалення злоякісних новоутворень: за класичної техніки мінімальний рівень на 10-ту добу – $0,73 \pm 0,12 \text{ г/л}$, що було менше за показник здорових тварин у 3,3 раза ($p < 0,001$), а за електрохірургічної – протягом 10–14-ї доби він був в 1,7 раза ($p < 0,01$) вищим, ніж у контрольній групі.

У післяопераційний період, незалежно від терміну та способу видалення доброякісних пухлин, рівень α_1 -ІІІ знаходився в межах норми, тоді як за класичної техніки екстирпації злоякісних неоплазій він залишався збільшеним, порівняно з показником здорових тварин, в 1,3 раза ($p < 0,05$) на 3-ю та 1,2 раза ($p < 0,05$) – 7-му добу, а за електрокоагуляції нормалізувався вже з 3-ї доби.

Після видалення пухлин за обох способів лейкоцитарна реакція нормалізувалася за злоякісних пухлин із 7-ї доби, а за доброякісних із 7-ї у контрольній групі та 3-ї у дослідній. У всіх випадках кількість еритроцитів і гемоглобіну коливалася в межах доопераційного рівня, а величина ШОЕ за класичного способу збільшувалася в 1,3–1,4 раза ($p < 0,001$). За електрохірургічного видалення доброякісних неоплазій нормалізація кількості еритроцитів та гемоглобіну відбувалася на 10-ту добу, а злоякісних – на 14-ту, тоді як за класичного способу це спостерігалось тільки в першому випадку. В дослідних тварин ШОЕ нормалізувалася на 10-ту добу, а у контрольних на 14-ту добу була більшою за норму в 1,3 раза ($p < 0,05$) за доброякісних і в 1,8 раза ($p < 0,05$) за злоякісних пухлин. При цьому видалення новоутворень МЗ будь-яким способом суттєво не впливало на кількість тромбоцитів, однак їх рівень за класичного способу екстирпації злоякісних пухлин був близьким до нижньої межі норми – $295,5$ – $314,7 \text{ Г/л}$ протягом усього післяопераційного періоду.

Отже, гемостазіологічна та гематологічна оцінка електрохірургічного способу видалення пухлин МЗ засвідчують його позитивні клінічні ефекти, що зумовлюють менш виражену лейкоцитарну реакцію, помірний гіперкоагуляційний синдром, поступове відновлення фібринолітичного та інгібіторного потенціалу і еритроцитопоезу.

Динаміка пероксидного окиснення ліпідів та рівня оксиду азоту. В ранній післяопераційний період, на 3-ю добу, за класичної мастектомії рівень МДА продовжував підвищуватися в групі доброякісних пухлин в 1,1 раза ($p < 0,05$), а злякисних – в 1,2 раза ($p < 0,001$). В подальшому в усіх випадках він зменшувався, але його нормалізація відбулася лише за електрохірургічної екстирпації доброякісних пухлин, а за їх видалення класичним способом він виявився в 1,3 раза ($p < 0,001$) більшим, ніж у здорових тварин. Відповідно за злякисних пухлин рівень МДА перевищував норму в 1,3 та 1,5 раза ($p < 0,001$). При цьому рівень оксиду азоту за доброякісних пухлин, як і після їх видалення будь-яким способом, коливався в межах показника клінічно здорових тварин. Підвищений до операції, його вміст у плазмі крові тварин із злякисними пухлинами після електрохірургічного їх видалення динамічно зменшувався і на 3-ю добу вже нормалізувався, тоді як у контролі – тільки на 10-ту добу. Тобто менший рівень травматичності електрокоагуляції зумовлює більш ранню нормалізацію ендотеліальної функції, але це є недостатнім для гальмування процесів пероксидного окиснення ліпідів у випадку видалення злякисних пухлин.

Білковий склад крові за різних способів екстирпації пухлин МЗ у сук. Після видалення доброякісних новоутворень класичним способом концентрація загального білка коливалася на доопераційному рівні і навіть на 14-ту добу була в 1,3 раза ($p < 0,05$) меншою за норму. За їх електрохірургічної екстирпації вона нормалізувалася в цей період. Проте після екстирпації злякисних пухлин реєстрували зниження його вмісту на 3-ю добу після класичного способу – в 1,1 раза ($p < 0,01$), а електрохірургічного – в 1,3 раза ($p < 0,01$). Водночас у першому випадку негативна тенденція до поглиблення гіпопротеїнемії зберігалася до 14-ї доби післяопераційного періоду, тоді як у другому, була зворотня тенденція, хоча і на 14-ту добу рівень загального білка був нижчим за норму в 1,5 та 1,3 раза ($p < 0,01$) відповідно.

Рівень у сироватці крові альбуміну не виходив за межі фізіологічного – $31,2 \pm 2,23$ г/л, але за класичного способу видалення доброякісних пухлин на 14-ту добу він був нижчим в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Об'єктивним свідченням посилення гострофазної реакції після видалення пухлин є збільшення вмісту в сироватці крові церулоплазміну. За доброякісних пухлин він підвищувався ($p < 0,001$) на 3-ю добу за електрохірургічного способу в 1,7 раза, а класичного – вдвічі з нормалізацією на 14-ту добу в обох випадках. За злякисних – його рівень збільшувався ($p < 0,001$) в 1,6 та 1,7 раза відповідно, але з нормалізацією лише у дослідних тварин на 14-ту добу.

Отже, електрохірургічний спосіб видалення пухлин, особливо злякисних, не сприяє ефективному усуненню катаболічної фази неоплазійного процесу та явищ оксидативного стресу, що, поряд із наявністю навіть помірного гіперкоагуляційного синдрому потребує фармакологічної корекції.

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД У СОБАК З ПУХЛИНАМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Клінічна ефективність за показниками перебігу ранового процесу, частотою рецидивів і метастазування, виживаністю. Встановлено, що за включення до схеми фармакологічної корекції ацелізіну операційні рани загоюються за первинним натягом у 97,5 % випадків, фленоксу – 95 %, тоді як за електрокоагуляції – 92 %. Фармакологічна корекція сприяла більш динамічному перебігу ранового процесу із зменшенням тривалості у дослідних групах, порівняно з контрольною, стадії запального набряку в 1,2 раза, початку епітелізації та повного загоєння – в 1,1 раза ($p < 0,05$).

За одиничних новоутворень МЗ у дослідних сук, порівняно із контрольними, частота рецидивів зменшувалася за їх злоякісного типу в 1,2 раза, а доброякісних у випадках застосування ацелізіну – в 1,2 та фленоксу – в 1,3 раза. Водночас за доброякісних форм призначення фленоксу знижувало ризик метастазів у 2,4 раза, ацелізіну – в 1,2 раза. За злоякісних він зменшувався в 1,6 раза незалежно від схеми лікування. У пацієнтів із множинними ураженнями МЗ доброякісного типу кількість рецидивів за використання ацелізіну зменшувалася в 1,1 раза, а фленоксу – в 1,2 раза, злоякісних – в 1,1 раза, а метастазів – у 2 та 4 рази відповідно. Використання ацелізіну дозволило впродовж 3 років знизити смертність за одиничних злоякісних неоплазій на 11 %, фленоксу – на 16 %, а за доброякісних – на 9 та 14 % відповідно. У пацієнтів із множинними злоякісними пухлинами призначення ацелізіну збільшувало виживання на 5 %, фленоксу – на 10 %, а із доброякісними – на 5 та 15 % відповідно.

Таким чином, обидві схеми фармакологічної корекції фактично однаковою мірою сприяли скороченню термінів загоєння операційних ран і зменшенню частоти рецидивів, але фленокс виявився вдвічі ефективнішим щодо профілактики метастазів. Їх застосування збільшує виживаність собак: ацелізіну при одиничних злоякісних неоплазіях в 1,5 раза, доброякісних – 1,3 раза, а фленоксу – в 1,7 та 1,4 раза відповідно. Водночас ацелізин за множинних пухлин, незалежно від їх форми, скорочує смертність в 1,3 раза, а фленокс у випадку злоякісних – в 1,5 раза і доброякісних – в 1,8 раза.

Післяопераційна динаміка гемостазіологічних показників. Встановлено (табл. 5), що вміст у плазмі крові фібриногену після фармакологічної корекції, незалежно від нозологічного типу пухлин, протягом перших 7 діб перевищував норму в 1,3–1,4 раза ($p < 0,05$) і нормалізувався на 10-ту добу. За електрохірургічної екстирпації доброякісних пухлин він спочатку різко знижувався відносно доопераційного рівня в 2,2 раза ($p < 0,001$), а потім на 10-ту добу нормалізувався. Натомість за злоякісних його зменшення в 5,2 раза ($p < 0,001$) призводило до формування стійкої гіпофібриногенемії протягом 14 діб.

За електрохірургічного видалення доброякісних неоплазій рівень РФ, порівняно із доопераційним, знижувався в 6 разів ($p < 0,001$), злоякісних – у 7,7 раза ($p < 0,001$), тоді як за корекції з включенням ацелізіну – в 14,1 і 11,3 ($p < 0,001$), а фленоксу – в 11,6 і 17,3 раза ($p < 0,001$). Динамічне зменшення концентрації РФ за фармакологічної корекції сприяло на 14-ту добу її нормалізації у собак із доброякісними

пухлинами та меншому рівню – $0,8 \pm 0,32 - 0,9 \pm 0,37$ мг/100 мл, порівняно із контролем – $3,0 \pm 0,32$ мг/100 мл ($p < 0,01$) за злоякісних неоплазій.

Таблиця 5

**Вміст фібриногену за фармакологічної корекції після екстирпації
злоякісних неоплазій молочної залози (г/л)**

Період, доба	Контрольна (n=25)	Дослідна перша (n=20)	Дослідна друга (n=20)
норма (n=30)	2,2±0,1		
до операції (n=65)	6,8±0,7***		
3-я	1,3±0,08***	3,0±0,31*••	3,1±0,29*••
7-а	1,4±0,11***	2,9±0,17*••	2,9±0,28*••
10-а	1,7±0,12**	2,5±0,29••	2,6±0,40•
14-а	1,9±0,1*	2,3±0,33	2,4±0,46

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками; 2) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, відносно контрольної групи.

У випадку доброякісних пухлин АЧТЧ-тест скорочувався: за електрохірургічної мастектомії в 1,3 раза ($p < 0,05$), призначення ацелізину – в 1,5 раза ($p < 0,01$), фленоксу – в 1,4 раза ($p < 0,05$) із нормалізацією на 14, 10 та 7-му добу відповідно. За злоякісних неоплазій подовжені показники АЧТЧ зменшувались в контрольній групі в 2,8 раза ($p < 0,001$), першій дослідній (ацелізин) – у 3 рази ($p < 0,001$), другій (фленокс) – у 2 рази ($p < 0,001$) із їх нормалізацією на 14-ту добу, але у контрольній АЧТЧ залишався скороченим в 1,2 раза ($p < 0,01$). На відміну від останньої, в якій ПЧ залишався подовженим навіть на 14-ту добу – за доброякісних новоутворень в 1,8 раза ($p < 0,01$) та злоякісних – вдвічі ($p < 0,01$), фармакологічна корекція сприяла його нормалізації на 10 та 14-ту добу відповідно.

Електрохірургічна мастектомія за доброякісних неоплазій супроводжувалася подальшим гальмуванням СФА на 3-ю добу в 1,2 раза ($p < 0,05$) з нормалізацією на 14-ту добу, а за фармакологічної корекції на 10-ту добу. Поряд з цим за доброякісних пухлин на 3-ю добу встановлено зменшення ПА в дослідних групах: в 1,4 раза ($p < 0,01$) в першій і в 1,3 раза ($p < 0,05$) в другій із подальшою нормалізацією на 10–14-ту добу. За злоякісних пухлин у контрольній групі ПА була стабільно низькою, а за призначення фленоксу вона нормалізувалася на 10-ту добу та ацелізину – на 14-ту.

Показовою виявилася динаміка післяопераційної активності ТАП, яка за електрокоагуляції продовжувала знижуватись. За фармакологічної корекції відбувалося динамічне збільшення активності ТАП, яка, порівняно із контролем, була вищою за доброякісних пухлин в 1,4–1,6 раза ($p < 0,01$) та злоякісних – в 1,3–1,6 раза ($p < 0,01$). За видалення доброякісних новоутворень електрокоагуляцією нормалізація активності ТАП відбувалася на 14-ту добу, за призначення ацелізину на 3-ю, та фленоксу – 7-му добу. В дослідних сук із злоякісними це спостерігалось на 7 та 3-ю добу відповідно.

Встановлено, що вміст α_2 -М за електрокоагуляції доброякісних новоутворень знижувався, порівняно із доопераційним рівнем, в 1,4 раза ($p < 0,01$) і в подальшому не мав вірогідної різниці із показником здорових тварин. У дослідних собак він

збільшувався і протягом 7 діб був вищим в 1,5–1,7 раза ($p < 0,01$), ніж у контрольних, із нормалізацією на 10-ту добу. За злоякісних пухлин динаміка α_2 -М виявилась подібною, але нормалізацію його вмісту реєстрували у контрольних собак та за призначення фленоксу на 14-ту добу, а ацелізину – 10-ту. Водночас, підвищений у всіх групах вміст α_1 -ПП, нормалізувався вже на 3-ю добу після видалення пухлин.

Таким чином, комплексна фармакологічна корекція після електрохірургічного видалення пухлин завдяки імунокорегуючій, протизапальній та антитромботичній дії усуває коагулопатію незалежно від нозологічного типу неоплазій, що підтверджується нормалізацією рівня фібриногену на 10-ту та РФ – 14-ту добу, АЧТЧ та ПЧ – на 10–14-ту і СФА – на 10-ту добу, насамперед, за рахунок ТАП – на 3–10-ту добу, α_1 -ПП – на 3-ю і α_2 -М – 10–14-ту добу.

Післяопераційна динаміка гематологічних показників. Встановлено, що після електрохірургічного видалення доброякісних пухлин вміст у крові гемоглобіну досягає рівня здорових тварин тільки на 10-ту добу, тоді як у групі з ацелізином – на 7-му, а з фленоксом – вже на 3-ю. Після екстирпації злоякісних пухлин це відбувалося на 14, 10 та 7-му добу відповідно. Такою ж виявилася і динаміка нормалізації кількості еритроцитів: після видалення доброякісних пухлин – на 10, 7 та 3-ю добу, злоякісних – на 14, 10 та 7-му відповідно. Тобто включення до схеми фармакологічної корекції низькомолекулярного гепарину сприяло більш швидкому усуненню анемічного синдрому.

Після електрохірургічної екстирпації доброякісних пухлин ШОЕ залишалась на доопераційному рівні протягом 7 діб, за корекції ацелізином – 3 діб, а фленоксом – нормалізувалася відразу. Після видалення злоякісних пухлин спостерігалась подібна динаміка – на 14, 10 та 7-му добу відповідно. Такою ж виявилася і динаміка лейкоцитарної реакції. Після екстирпації доброякісних пухлин у контрольних тварин кількість лейкоцитів у крові знизилася до рівня клінічно здорових тварин на 10-ту добу, в першій дослідній групі на 3-ю, та в другій дослідній – на 7-му. Після видалення злоякісних пухлин це відбувалося наступним чином – на 14, 10 та 7-му добу відповідно. При цьому після видалення доброякісних пухлин кількість тромбоцитів у крові не змінювалася ні в одній із груп, а її знижений до нижньої межі фізіологічної норми рівень у доопераційний період і на 3-ю добу після операції, в усіх випадках не відрізнявся уже із 7-ї доби.

Отже, фармакологічна корекція після електрохірургічної екстирпації пухлин різних гістоморфологічних типів забезпечує динамічну нормалізацію показників запальної реакції (ШОЕ і кількість лейкоцитів) та швидке усунення анемічного синдрому, особливо при включенні до неї низькомолекулярного гепарину.

Післяопераційна динаміка рівнів оксиду азоту, малонового діальдегіду та білкової картини крові. Збільшений в 1,7 раза до $16,9 \pm 0,42$ мкмоль/л ($p < 0,001$) рівень МДА у сироватці крові собак з доброякісними пухлинами МЗ після їх екстирпації більш динамічно нормалізувався у групі з використанням ацелізину – на 10-ту добу, тоді як у решти груп – тільки на 14-ту. За злоякісних пухлин він був збільшений у 2,5 раза до $24,6 \pm 0,95$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Після їх електрохірургічного видалення, незважаючи на динамічне зменшення, його концентрація все ж на 14-ту добу залишалася збільшеною в 1,3 раза ($p < 0,001$) за норми – $9,8 \pm 0,45$ мкмоль/л, тоді як у дослідних групах досягла останньої.

Поряд з цим за електрохірургічної екстирпації доброякісних пухлин до операційна гіпопротеїнемія утримувалася протягом 10 діб, тоді як за фармакологічної корекції рівень загального білка в собак обох дослідних груп у цей період нормалізувався. Водночас гіпопротеїнемія за видалення злоякісних пухлин поглиблювалася в 1,3 раза ($p < 0,001$), поступово з 7-ї доби ставала менш вираженою, але утримувалася до 14-ї доби. Натомість у групі з фленоксом кількість загального білка нормалізувалася вже на 3-ю добу, а з ацелізином – на 10-ту. При цьому ні електрохірургічна мастектомія, ні різні способи її фармакологічної корекції не впливали на зміну концентрації альбуміну, яка коливалася в межах фізіологічної норми.

Концентрація в плазмі крові оксиду азоту до операції за злоякісних неоплазій ($44,3 \pm 2,17$ мкмоль/л) була збільшена в 1,4 раза ($p < 0,001$), а за доброякісних ($28,2 \pm 3,67$ мкмоль/л) не відрізнялася від норми – $32,1 \pm 1,82$ мкмоль/л ($p > 0,05$). У подальшому вона нормалізувалася в усіх групах протягом перших 3 діб. Поряд з цим після видалення доброякісних пухлин відбувалось підвищення концентрації церулоплазміну: за електрохірургічної мастектомії в 1,7 раза ($p < 0,001$), застосування ацелізину – 1,6 раза ($p < 0,001$), фленоксу – 1,5 раза ($p < 0,001$). За екстирпації злоякісних – в 1,9, 1,7 та в 1,9 раза ($p < 0,001$) відповідно. При цьому за використання ацелізину вона нормалізувалася на 10-ту, а у решти – на 14-ту добу.

Отже, патогенетичною основою зменшення частоти рецидивів і метастазів та підвищення виживаності у собак після видалення пухлин МЗ за використання комплексної фармакологічної корекції є її здатність ефективно усувати гіперкоагуляційний синдром, гіпопротеїнемію з паралельним швидким відновленням активності тканинного активатора плазміногена, ендотеліальну дисфункцію та оксидативний стрес.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично і експериментально обґрунтоване нове вирішення проблеми комплексного лікування собак з пухлинами МЗ на підставі вивчення патогенетичної ролі системи гемостазу та ендотеліальної функції у неоплазійному процесі за їх різних гістоморфологічних типів, розроблення і визначення ефективності електрохірургічного способу видалення неоплазій та післяопераційної фармакологічної корекції, спрямованої на регуляцію гемостазіологічної і запальної, та пов'язаних з ними, інших патогенетичних реакцій. Встановлено, що розвиток пухлин МЗ супроводжується гіперкоагуляційним синдромом з гальмуванням зовнішнього механізму фібринолізу, які поглиблюються із збільшенням розмірів пухлин, особливо за їх злоякісного типу, та ускладнюються ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом та інгібіторним дисбалансом. За визначеними клініко-гемостазіологічними критеріями оцінки неоплазійного процесу розроблено комплексне лікування собак із пухлинами МЗ шляхом їх електрохірургічної екстирпації та післяопераційної корекції імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні із протизапальним засобом ацелізином чи низькомолекулярним гепарином фленоксом, що дозволяє, залежно від клініко-патоморфологічних форм пухлин, зменшити частоту рецидивів у 1,2–1,3 раза, метастазів у 1,2–4 рази та збільшити виживаність пацієнтів у 1,3–1,8 раза.

1. У структурі хірургічної патології у собак м. Дніпро протягом останніх 7 років частка онкохворих збільшилася з 6,3 до 11,3 %, а серед них пухлин МЗ з 29,7 до 40,2 % за співвідношення зляжисних і доброякісних форм близького 50:50. Здебільшого вони проявляються одним (58,9 %) або двома осередками (26,8 %) із локалізацією переважно в 4 (20,8 %) і 5-й (35,2 %) парах МЗ. Водночас ураження в 1-й парі характерне для сук віком до 2 років – 25,6 %, 2-й – старших 12 – 29,3 %, 3-й – 3–5 (24,7 %), 4 і 5-й – 6–8 років (29,4 та 27,6 % відповідно). У 58,3 % випадків доброякісних і 53,0 % зляжисних пухлин їх розмір становить 6–10 см, збільшення якого супроводжується підвищенням ймовірності інвазії у шкіру за доброякісних типів з 17,2 до 75,0 %, зляжисних – з 26,2 до 83,3 %, а у м'язи – з 6,9 до 75,0 % та 8,7 до 75,0 % відповідно.

2. Факторами ризику неоплазій МЗ у сук є породний фактор (німецька – 9,0 % та східноєвропейська – 8,6 вівчарки, пуделі – 8,4, англійський і російський спаніелі – по 8,1, такси – 7,4 %), вік 6–11 років, гормональна контрацепція чи несистемні в'язки, а також промислова забрудненість екосистем. При цьому за відсутності в'язок чи їх одиничних випадків частота пухлин МЗ досягає 76,6 %, тоді як за племінного розведення – 4,7 % за коефіцієнта зляжисності 1,3:1 і 0,6:1 відповідно. Регулярна гормональна контрацепція збільшує ймовірність неоплазій з 12,4 до 22,8 % за парентерального їх призначення і 24,6 % – за орального, та частку зляжисних форм з 0,7:1 до 1,4:1. Рівень захворюваності в екологічно забруднених промислових містах становить 41,6 % за коефіцієнта зляжисності 2,4:1. Водночас оваріогістероектомія не попереджує метастазування і рецидивів неоплазій МЗ, оскільки захворюваність у оперованих сук з віком динамічно зростає з 20 % – у віці до 2 років, 33, 3 % – у 3–5, 46,7 % – у 6–8, 58,3 % – у 9–11 та 60 % у старших 12 років із збільшенням частки зляжисних з 20 до 40 % з коефіцієнтом зляжисності 1,3–2,1:1 за контрольного 0,5:1.

3. Серед гістоморфологічних типів неоплазій МЗ у сук найчастіше діагностуються зляжисні – 50 %, доброякісні – 22,6 % та фіброзно-кістозні мастопатії – 27,4 %. Здебільшого зляжисні представлені інфільтруючими карциномами (33,5 %) у 6–8-річних сук, а доброякісні – інтраканалікулярними фіброаденомами (21,3 %) у 3–11 і фіброзно-кістозними мастопатіями у 6–11-річних.

4. Розвиток неоплазійного процесу в МЗ собак супроводжується гіперкоагуляційним синдромом, інтенсивність якого залежить від гістоморфологічного типу, стадії та розмірів неоплазій, а його показники можуть бути паранеоплазійними гемостазіологічними критеріями. Зокрема, за доброякісних пухлин гіпофібриногенемія реєструється у 42,9 % і гіперфібриногенемія у 51,4 %, тоді як за зляжисних – 17,1 та 80 %, а найвищі (>3,3 г/л) рівні останньої у 66,6 та 92,3 % відповідно. Про його розвиток також свідчить різке збільшення вмісту в плазмі крові розчинного фібрину, як маркера тромбінемії, за доброякісних пухлин до $30,71 \pm 4,14$ мг/100 мл і зляжисних – $49,8 \pm 5,23$ ($p < 0,01$), за норми – $0,1 \pm 0,02$ мг/100 мл.

5. Розвиток гіперкоагуляційного синдрому за різних типів неоплазій МЗ реалізується через внутрішній (АЧТЧ-тест), так і зовнішній (ПЧ) механізми активації системи гемостазу. При цьому активований тромбопластиновий час у середньостатистичному вимірі не змінюється за доброякісних пухлин, але подовжується в 1,5 раза ($p < 0,001$) за зляжисних. Водночас протромбіновий час подовжується в 3,2 та

5,1 раза ($p < 0,01$) відповідно, що в цілому свідчить про дефіцит факторів згортання та формування коагулопатії споживання. При чому із збільшенням розмірів пухлин це явище поглиблюється. Так, рівень гіперфібриногенемії за пухлин ≥ 10 см, порівняно із ≤ 2 см, більший у випадках доброякісного перебігу в 1,2 ($p < 0,001$), а величина ПЧ за останнього – в 3,2 раза ($p < 0,001$).

6. Гіперкоагуляційний синдром за неоплазій МЗ ускладнюється пригніченням функцій фібринолітичної системи гемостазу, формуванням інгібіторного дисбалансу і ендотеліальної дисфункції. Так, сумарний фібриноліз знижується як за доброякісних – в 1,3 раза ($p < 0,01$), так і злоякісних – в 1,5 раза ($p < 0,01$) пухлин. Здебільшого це відбувається за рахунок гальмування активності тканинного активатора плазміногена, який забезпечує зовнішній (фізіологічних) механізм фібринолізу, в 1,2 ($p < 0,05$) і 1,8 ($p < 0,01$) раза відповідно. Це явище ускладнюється розвитком інгібіторного дисбалансу, оскільки із збільшенням розмірів пухлин більше 10 см рівень у крові α_1 -інгібітора протеїназ зменшується, порівняно з нормою та залежно від типу неоплазій, в 1,1–1,2 раза ($p < 0,01$), а α_2 -макроглобуліну, навпаки, збільшується в 1,3–2,1 раза ($p < 0,001$). Водночас за злоякісних пухлин порушується ендотеліальна функція, що проявляється збільшенням в 1,3 раза ($p < 0,01$) рівня оксиду азоту.

7. Розвиток неоплазій МЗ у собак супроводжується посиленням пероксидного окиснення ліпідів, катаболічними явищами і формуванням анемічного синдрому. Це проявляється підвищенням рівня в сироватці крові малонового діальдегіду за доброякісних пухлин в 1,5 раза ($p < 0,01$) та злоякісних – у 2,1 раза ($p < 0,001$), а за збільшення їх розмірів (> 10 см) – в 1,6 та 2,6 раза ($p < 0,001$) відповідно. Також набуває розвитку гіпопротеїнемія у 57 і 74 % випадків відповідно. Для анемічного синдрому за доброякісних пухлин характерними є зменшення кількості гемоглобіну в 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,01$), середнього об'єму еритроцитів і вмісту в них гемоглобіну на 7,5 та 12,2 % і 6,2 та 17,5 % ($p < 0,05$), еритроцитів – до $5,2 \pm 0,4$ та $4,6 \pm 0,3$ Т/л ($p < 0,05$) відповідно. При цьому лейкоцитоз реєструється тільки за злоякісних пухлин – $18,4 \pm 1,3$ Г/л, а швидкість осідання еритроцитів прямо пропорційна злоякісності процесу – збільшується у 3,6 раза ($p < 0,01$), а за доброякісних пухлин – тільки в 1,8 раза ($p < 0,05$).

8. Застосування електрохірургічної мастектомії, порівняно із класичною хірургічною, в середньому, залежно від розмірів, кількості осередків і гістоморфологічного типу пухлин, скорочує ($p < 0,01$ – $0,001$) тривалість операції в 1,9–2,0 рази, об'єм крововтрати – в 1,5–2,4, а терміни загоєння ран в 1,3 раза з вдвічі вищою частотою їх регенерації за первинним натягом. При цьому зменшуються частота рецидивів в 1,1–1,3 раза та метастазів – в 1,3–2 рази.

9. Після видалення пухлин МЗ розвивається гіпофібриногенемія, яка менш виражена за електрохірургічного способу – $1,3 \pm 0,08$ г/л, ніж за класичного – $0,8 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,001$). При цьому нормалізація рівня фібриногену відбувається на 14-ту добу тільки після електрокоагуляції доброякісних пухлин, тоді як за злоякісних він менший за нормальний в 1,2 раза ($p < 0,05$), а за класичного способу – в 1,2 та 1,4 раза ($p < 0,01$) відповідно. Поряд з цим у ранній післяопераційний період динамічно знижується рівень розчинного фібрину: за електрокоагуляції доброякісних пухлин у 5,8 та злоякісних – у 7,2 раза ($p < 0,001$), а за класичного

способу тільки в 3,8 і 5,3 рази ($p < 0,001$), відповідно, але із суттєвими його залишковими кількостями і на 14-ту добу.

10. Незалежно від способу мастектомії відбувається скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу внаслідок додаткової активації факторів згортання крові у відповідь на операційну травму. Це явище більш виражене за видалення доброякісних і злоякісних пухлин класичним способом – в 1,9 та 4 рази ($p < 0,001$), тоді як за електрокоагуляції – в 1,7 та 2,5 рази ($p < 0,001$) відповідно, з нормалізацією АЧТЧ-тесту на 14-ту добу після електрохірургічної екстирпації доброякісних. Поряд з цим після електрокоагуляції пухлин відбувається скорочення на 7-му добу протромбінового часу за доброякісних – в 1,3 рази ($p < 0,05$) та злоякісних – в 1,8 рази ($p < 0,001$), а за класичного способу – тільки за останніх в 1,3 рази ($p < 0,05$). Однак за будь-якого способу не відбувається його нормалізації.

11. Екстирпація пухлин МЗ будь-яким способом, незалежно від їх гістоморфологічного типу, зумовлює зниження показників фібринолізу, які нормалізуються тільки за доброякісного неоплазійного процесу на 10–14-ту добу за використання електрокоагуляції. При цьому за видалення злоякісних пухлин чітко прослідковується двофазність в активності тканинного активатора плазміногена – піки на 7 та 14-ту добу, але вона залишається меншою за норму в 1,4 рази ($p < 0,01$) за класичного та в 1,3 рази ($p < 0,05$) за електрокоагуляції.

12. Післяопераційний період характеризується короткоплинною лейкоцитарною реакцією за видалення злоякісних пухлин протягом 7 діб, а доброякісних 7 та 3 за їх електрокоагуляції. При цьому ШОЕ за класичного способу збільшується в 1,3–1,4 рази ($p < 0,001$) без її нормалізації навіть на 14-ту добу, тоді як за електрокоагуляції це відбувається на 10-ту. Поряд з цим у всіх випадках спостерігається анемія, яка триває за класичного способу протягом 14 діб, але за електрохірургічного способу гематологічні показники нормалізуються на 14-ту добу.

13. Електрохірургічний спосіб видалення пухлин забезпечує ранню, вже на 3-ю добу, нормалізацію рівня оксиду азоту, тобто ендотеліальної функції. Проте, протягом всього післяопераційного періоду в усіх випадках залишається підвищеним в 1,3–1,5 рази ($p < 0,001$) рівень пероксидного окиснення ліпідів і стійка гіпопротеїнемія із зниженням рівня загального білка в 1,3–1,5 рази, які нормалізуються тільки після електрохірургічної екстирпації доброякісних пухлин. При цьому гострофазна реакція за збільшеним рівнем в 1,6–2 рази ($p < 0,01$) рівнем церулоплазміну утримується протягом 10 діб, а у випадку видалення злоякісних пухлин класичним способом – 14.

14. Комплексна фармакологічна корекція після електрохірургічного видалення пухлин МЗ сприяє більш динамічному перебігу ранового процесу із зменшенням термінів стадії запального набряку в 1,2 рази і повного загоєння в 1,1 рази ($p < 0,05$). Поряд з цим знижується частота рецидивів одиничних злоякісних неоплазій в 1,2 рази, доброякісних – за ацелізину в 1,2, фленоксу – 1,3 рази, а метастазів – в 1,2 і 2,4 та 1,6 рази відповідно. За множинних злоякісних пухлин вона зменшується в 1,1 рази, доброякісних – в 1,1–1,2 рази, а метастазів – 2 та 4 рази відповідно. При цьому збільшується виживаність онкохворих собак за одиничних доброякісних неоплазій в 1,3 і 1,4 рази, злоякісних – 1,5 і 1,7 рази, а за множинних – в 1,3 та 1,8 і 1,5 рази відповідно.

15. Фармакологічна корекція гемостазіологічної функції після електрохірургічного видалення пухлин будь-якого типу, на відміну від стійкої гіпофібриногенемії за останнього, сприяє динамічній нормалізації рівня фібриногену протягом 10 діб, яка супроводжується зменшенням концентрації в плазмі крові розчинного фібрину до рівня залишкових кількостей – $0,8 \pm 0,32 - 0,9 \pm 0,37$ мг/100 мл. При цьому показники АЧТЧ та ПЧ-тестів за використання ацелізину нормалізуються після видалення доброякісних пухлин на 10-ту та злоякісних на 14-ту, фленоксу – 7 та 14-ту добу, що свідчить про усунення гіперкоагуляційного синдрому.

16. Фармакологічна корекція після видалення пухлин МЗ усуває гальмівну дію операційної травми на фібриноліз із нормалізацією його сумарного показника та плазмінової активності на 10–14-ту добу. При цьому, на відміну від використання тільки електрокоагуляції, застосування після видалення доброякісних пухлин ацелізину та фленоксу сприяло нормалізації активності тканинного активатора плазміногена на 3 та 7-му добу, а злоякісних – на 7 і 3-ю, що свідчить про їх здатність активувати зовнішній (фізіологічний) шлях фібринолізу. Причому поряд з цим у таких тварин протягом 7 діб збільшується рівень α_2 -макроглобуліну, з наступною його нормалізацією на 10–14-ту добу, що забезпечує контрольовану активацію фібринолізу.

17. Завдяки комплексній фармакологічній корекції після електрохірургічного видалення пухлин динамічно нормалізується метаболічні процеси та ендотеліальна функція, усувається анемічний синдром. Зокрема, рівень у сироватці крові малонового діальдегіду за використання у її схемі ацелізину нормалізується на 10-ту добу, а фленоксу – на 14-ту за його збільшеної в 1,3 раза ($p < 0,001$) концентрації у випадку екстирпації злоякісних пухлин без патогенетичного впливу. Поряд з цим вона усуває паранеоплазійну і післяопераційну гіпопротеїнемію та гострофазну реакцію, оскільки рівень загального білка за використання фленоксу нормалізується вже на 3-ю добу та ацелізину на 10-ту за коливань концентрації альбуміну в межах фізіологічної норми, а церулоплазміну на 14 і 10-ту добу відповідно. При цьому рівень оксиду азоту за всіх схем нормалізується на 3-ю добу, а ШОЕ, кількість гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів за використання ацелізину та фленоксу після видалення доброякісних пухлин – на 3-ю добу, на 7 і 3-ю, 7 і 3-ю, 3 та 7-му, а злоякісних – 10 і 7-му всіх зазначених показників, тобто фленокс більш ефективно сприяє усуненню анемічного синдрому.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Результати клініко-експериментальних досліджень доцільно використовувати під час викладання дисциплін “Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії і анестезіологія”, “Загальна і спеціальна хірургія” та “Хірургічні хвороби дрібних тварин” на факультетах ветеринарної медицини вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації, а також у подальшому розв’язанні проблем онкопатології у тварин.

2. До комплексної оцінки перебігу неоплазійного процесу в молочній залозі сук доцільно включати визначення гемостазіологічних паранеоплазійних показників (уміст у плазмі крові фібриногену і розчинного фібрину, АЧТЧ- і ПЧ-тести, фібринолітичну активність) і стану ендотеліальної функції за рівнем у крові оксиду азоту.

3. Рекомендовано наступну схему лікувальних заходів за пухлин молочної залози у собак:

– електрохірургічне видалення неоплазій молочної залози із використанням електрокоагулятора ЕК–150, методика якого представлена в науково-методичному посібнику “Оптимізація хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин та попередження їх метастазування” (розглянуто і затверджено Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України, протокол № 4 від 21 грудня 2011 року);

– проведення післяопераційної фармакологічної корегуючої терапії, із застосуванням імуномодулятора “Ронколейкін” – підшкірно, у дозі 15000 ОД/кг, 5 ін’єкцій з інтервалом 24 години і гемостатичного препарату “Транексам” – внутрішньовенно, у дозі 15 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів у поєднанні із 10-денним курсом низькомолекулярного гепарину “Фленокс” – підшкірно, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО)/кг 1 раз на добу або нестероїдного протизапального засобу “Ацелізін” – внутрішньом’язово, у дозі 20 мг/кг, 2 рази на добу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз

1. **Белый Д.Д.** Гемостазиологическая реакция после экстирпации злокачественных опухолей молочной железы у собак / **Д.Д. Белый, М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко** // Ежеквартал. информ.-аналит. журнал “Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии”. – Санкт-Петербург, 2013. – № 3. – С. 20–22. *(Дисертант провів клінічні дослідження, інтерпретував та узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).*

2. **Белый Д.Д.** Изменения ингибиторного потенциала крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / **Д.Д. Белый** // Вестник Новосиб. гос. агр. ун-та. – Новосибирск, 2014. – № 2 (31). – С. 110–113.

3. **Белый Д.Д.** Нарушение фибринолитической активности крови при опухолях молочной железы у собак / **Д.Д. Белый** // Вестник Ульян. гос. с.-х. акад. – Ульяновск, 2014. – № 3 (27). – С. 77–81.

4. **Белый Д.Д.** Эффективность фармакологической коррекции после экстирпации опухолей молочной железы у собак / **Д.Д. Белый, М.В. Рубленко** // Уч. записки Казанск. гос. акад. вет. медицины им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2015. – Т. 221 (1). – С. 35–38. *(Дисертант організував і провів клінічний дослід, встановив ефективність лікування, визначив біохімічним методом гемостазіологічні показники крові корів, узагальнив отримані дані та підготував статтю до друку).*

5. **Рубленко М.В.** Влияние опухолевого процесса молочной железы у собак на плазминовую активность крови / **М.В. Рубленко, Д.Д. Белый** // Вестник Новосиб. гос. агр. ун-та. – Новосибирск, 2015. – № 1 (34). – С. 111–114. *(Дисертант організував проведення клінічного дослід, відібрав біоматеріал для гемостазіологічного дослідження, узагальнив отримані результати та підготував статтю до друку).*

6. **Рубленко М.В.** Оценка нарушений механизмов коагуляционной способности крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / **М.В. Рубленко,**

Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. гос. с.-х. акад. – Ульяновск, 2015. – № 1 (29). – С. 81–84. *(Дисертант організував проведення клінічного дослідження, провів відбір крові для лабораторного дослідження, узагальнення отриманих даних і підготував статтю до друку).*

7. Рубленко М.В. Уровень растворимого фибрина при неоплазиях молочной железы у собак / М.В. Рубленко, **Д.Д. Белый** // Вестник АПК Ставрополья. – Ставрополь, 2015. – № 1 (17). – С. 116–118. *(Дисертант організував проведення дослідження, виконав лабораторні дослідження, провів статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю до друку).*

8. Белый Д.Д. А₂-макроглобулины – ключевое патогенетическое звено при опухолях молочной железы у собак / Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. гос. с.-х. акад. – Ульяновск, 2015. – № 3 (31). – С. 81–84.

9. Білий Д.Д. Застосування низькомолекулярних гепаринів за неоплазій молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб. – Х., 2015. – Вип. 101. – С. 158–159.

10. Білий Д.Д. Патогенетична регуляція оксидантного статусу у собак за неоплазій молочної залози / Д.Д. Білий // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2015. – № 7 (37). – С. 181–183.

11. Рубленко М.В. Влияние неоплазийных поражений молочной железы на внутренний путь гемостаза у сук / М.В. Рубленко, **Д.Д. Белый** // Вестник Ульянов. гос. с.-х. акад. – Ульяновск, 2016. – № 1 (33). – С. 124–127. *(Дисертант провів клінічні та лабораторні дослідження, зробив узагальнення та підготував статтю до друку).*

12. Білий Д.Д. Клініко-гемостазіологічне обґрунтування використання електрокоагуляції за мастектомії у собак з пухлинами молочної залози / Д.Д. Білий, М.В. Рубленко // Наук. вісник Нац. ун-ту біоресурсів і природокористування України. – К., 2016. – № 237. – С. 136–148. *(Дисертант провів клінічні дослідження, інтерпретував та узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).*

13. Белый Д.Д. Оценка состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у сук при опухолевом поражении молочной железы / Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. гос. с.-х. акад. – Ульяновск, 2017. – № 2 (38). – С. 103–106.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

14. Рубленко М.В. Гемостазологічна реакція за неоплазій молочної залози у дрібних домашніх тварин / М.В. Рубленко, **Д.Д. Білий** // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 4 (76). – С. 159–164. *(Дисертант провів планування дослідів, виконав експериментальні дослідження, обробку та аналіз результатів і оформлення статті).*

15. Білий Д.Д. Стан системи гемостаза за новоутворень шкіри у дрібних домашніх тварин / Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2010. – Вип. 23, т. 2. – Ч. 2. – С. 249–254.

16. Білий Д.Д. Роль розчинного фібрину у патогенезі неоплазій (оглядова інформація) / Д.Д. Білий // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2011. – Т. 13, № 4 (50). – Ч. 1. – С. 15–20.

17. Білий Д.Д. Зміни показників системи гемостазу за лікування новоутворень (оглядова інформація) / Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2011. – Вип. 23, т. 2. – Ч. 2. – С. 403–408.

18. Білий Д.Д. Роль фібриногену у патогенезі новоутворень / Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2012. – Вип. 24, ч. 2. – С. 167–171.

19. Білий Д.Д. Гістологічна характеристика доброякісних пухлин молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Наук. вісник Нац. ун-ту біоресурсів і природокористування України. Серія “Вет. медицина, якість і безпека продукції тваринництва”. – К., 2012. – Вип. 172, ч. 1. – С. 15–22.

20. Білий Д.Д. Поширення спонтанних новоутворень молочної залози у собак в умовах м. Дніпропетровськ / Д.Д. Білий // Вісник Житомир. нац. агрокол. ун-ту. – Житомир: Полісся, 2012. – Вип. 1 (32), т. 3. – Ч. 2. – С. 12–18.

21. Білий Д.Д. Застосування електрокоагулятора ЕК-150 за доброякісних новоутворень молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2012. – Вип. 25, ч. 2. – С. 82–86.

22. Рубленко М.В. Ефективність оперативного втручання за злякисних новоутворень молочної залози у собак / М.В. Рубленко, **Д.Д. Білий** // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2012. – Вип. 10 (99). – С. 86–89. *(Дисертант провів клінічні дослідження, лікування тварин, узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).*

23. Рубленко М.В. Функціональні порушення та системні розлади гемостазу за новоутворень у собак / М.В. Рубленко, **Д.Д. Білий** // Наук.-техн. бюлетень. – Львів, 2012. – № 3–4, т. 13. – С. 142–145. *(Дисертант провів планування дослідів, виконав експериментальні дослідження, обробку та аналіз результатів і оформлення статті).*

24. Єсіна Е.В. Патоморфологічна картина новоутворень молочної залози у собак / Е.В. Єсіна, **Д.Д. Білий** // Вісник Дніпр. держ. аграр. ун-ту. – Дніпропетровськ, 2012. – № 2. – С. 140–143. *(Дисертант виконав клінічні дослідження, відібрав патматеріал для патоморфологічної верифікації, обробку, аналіз результатів та оформлення статті).*

25. Рубленко М.В. Значення гемостазіологічного статусу у комплексній оцінці пухлинного ураження молочної залози у собак / М.В. Рубленко, **Д.Д. Білий** // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2013. – Вип. 26, ч. 2. – С. 109–112. *(Дисертант виконав експериментальні дослідження, обробку та аналіз результатів і оформлення статті).*

26. Рубленко М.В. Стан та перспектива корекції гемостазіологічного статусу за неоплазій молочної залози у собак / М.В. Рубленко, **Д.Д. Білий** // Ветеринарна медицина: міжвід. темат. наук. зб. – Х., 2013. – Вип. 97. – С. 344–346. *(Дисертант узагальнив літературні відомості щодо даної тематики).*

27. **Білий Д.Д.** Фібриноген у комплексній оцінці неоплазійного процесу за пухлин молочної залози у собак // **Д.Д. Білий, В.С. Шаганенко** // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2013. – Т. 15, № 3 (57). – Ч. 1. – С. 40–44. *(Дисертант організував і провів клінічні дослідження, лікування*

тварин, обробив та узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).

28. Білий Д.Д. Гемостазіологічний статус у собак за різних розмірів пухлин молочної залози / Д.Д. Білий, М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 11 (101). – С. 18–22. *(Дисертант провів клінічні дослідження, лікування тварин, узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).*

29. Рубленко М.В. Патогенетичне значення оксиду азоту за пухлин молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий, В.С. Шаганенко // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2013. – Вип. 27, ч. 2. – С. 88–90. *(Дисертант провів планування дослідів, виконав експериментальні дослідження, обробку та аналіз результатів і оформлення статті).*

30. Рубленко М.В. Обґрунтування комплексної терапії в післяопераційний період за пухлин молочної залози / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2014. – Вип. 28, ч. 2. – С. 447–450. *(Дисертант узагальнив літературні відомості щодо даної тематики).*

31. Білий Д.Д. Механізми згортання крові у післяопераційний період за пухлин молочної залози в собак / Д.Д. Білий, М.В. Рубленко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 44–47. *(Дисертант організував і провів клінічні дослідження, лікування тварин, обробив та узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).*

32. Білий Д.Д. Рівень розчинного фібрину та фібриногену за видалення пухлин молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Вісник Житомир. нац. агрокол. ун-ту. – Житомир: Полісся, 2014. – № 2 (46). – С. 8–12.

33. Рубленко М.В. Значення оксидантного стресу в патогенезі пухлин молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2014. – Вип. 29, ч. 2. – С. 75–78. *(Дисертант провів планування дослідів, виконав експериментальні дослідження, обробку та аналіз результатів і оформлення статті).*

34. Білий Д.Д. Вплив хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у собак на сумарну фібринолітичну активність крові // Д.Д. Білий, М.В. Рубленко [Електронний ресурс] // Наук.-техн. бюл. НДЦ біобезпеки та екол. контролю ресурсів АПК – Дніпро, 2014. – Т. 2, № 2. – Режим доступу: http://biosafety-center.com/naukovi_vydanny/pdf/2_2_2.pdf *(Дисертант провів клінічні дослідження, лікування тварин, узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).*

35. Рубленко М.В. Рівень тромбінемії у собак за електрокоагуляційної екстирпації пухлин молочної залози та залежно від способу фармакологічної корекції гемостазу / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква. – 2014. – Вип. 14 (114). – С. 135–138. *(Дисертант провів клінічні дослідження, інтерпретував та узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку).*

36. Білий Д.Д. Екологічні аспекти поширеності пухлин молочної залози у дрібних домашніх тварин в умовах Дніпропетровської області / Д.Д. Білий // Пробл.

зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2015. – Вип. 30, ч. 2. – С. 40–43.

37. Білий Д.Д. Особливості клінічного перебігу неоплазій молочної залози у сук / Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2015. – Вип. 31, ч. 2. – С. 40–44.

38. Білий Д.Д. Перспектива застосування електрохірургічної методики мастектомії за неоплазій молочної залози у сук / Д.Д. Білий // Пробл. зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х., 2016. – Вип. 33, ч. 2. – С. 46–50.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

39. Білий Д.Д. Клініко-гемостазіологічні критерії оцінки неоплазій молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Аграрна наука – виробництву “Сучасні проблеми вет. медицини”: тези Держ. наук.-практ. конф., 8 листопада 2012 року. – Біла Церква, 2012. – С. 62–63.

40. Рубленко М.В. Изменения системы гемостаза при злокачественных опухолях молочной железы у собак / М.В. Рубленко, **Д.Д. Белый** // Сб. трудов III Всеросс. межвуз. конф. по вет. хирургии. – М., 2013. – С. 136. (*Дисертант виконав експериментальні дослідження, узагальнив результати та оформив матеріали для публікації*).

41. **Белый Д.Д.** Обоснование фармакологической коррекции при опухолях молочной железы у собак / **Д.Д. Белый**, М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // Сб. трудов IV Всеросс. межвуз. конф. по вет. хирургии. – М., 2014. – С. 103–106. (*Дисертант провів експериментальні дослідження, оформив тези до друку*).

42. **Белый Д.Д.** Послеоперационная коррекция системы гемостаза у собак с неоплазиями молочной железы / **Д.Д. Белый**, М.В. Рубленко // Сб. научных трудов по итогам Междунар. науч.-практ. конф. “Перспективы развития современных с.-х. наук”. – Воронеж, 2014. – С. 25–27. (*Дисертант виконав експериментальні дослідження, узагальнив результати та оформив матеріали для публікації*).

43. Білий Д.Д. Прогностичне значення показників системи гемостазу за неоплазій молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Актуальні проблеми вет. хірургії та акушерства: мат. наук.-практ. інтернет-конф., присвяченої 20-річчю створення кафедри хірургії та акушерства ПДАА, 19–20 травня 2015 року. – Полтава, 2015. – С. 5–7.

44. Білий Д.Д. Застосування інгібіторів циклооксигенази-2 за пухлин у тварин (оглядова інформація) / Д.Д. Білий // Сб. публ. Науч.-информ. центра “Знание” по матер. III Междунар. заочной науч.-практ. конф. “Развитие науки в XXI веке”. – Х., 2015. – С. 113–116.

45. Белый Д.Д. Воспалительно-коагуляционная реакция у собак при неоплазиях молочной железы / Д.Д. Белый // Сб. трудов V Всеросс. межвуз. конфер. по вет. хирургии. – М., 2015. – С. 18–20.

46. Білий Д.Д. Протизапальна терапія за неоплазій молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Зб. матер. XIV Міжнар. наук.-практ. конф. проф.-викл. складу та аспір. “Проблеми вет. медицини та якості і безпеки продукції тваринництва”, присвяченої 95-річчю факультету вет. медицини. – К., 2015. – С. 108–109.

47. Білий Д.Д. Клінічна оцінка різних методик видалення пухлин молочної залози у сук / Д.Д. Білий // Актуальні аспекти біол. тварин, вет. медицини та вет.-сан. експертизи: мат. міжвуз. наук.-практ. конф. викладачів і студентів, 1–2 червня 2016 р. – Дніпропетровськ, 2016. – С. 7.

48. Белый Д.Д. Эффективность электрокоагуляционной мастэктомии в минимизации кровопотери у сук с опухолями молочной железы / Д.Д. Белый // Совр. проблемы вет. хирургии: Межд. науч.-практ. конф., посвящённая 90-летию кафедры общей, частной и оперативной хирургии УО ВГАВМ, 3–4 ноября 2016. – Витебск, 2016. – С. 20–23.

49. Белый Д.Д. Влияние электрокоагуляции на уровень оксидантного стресса у сук при злокачественных опухолях молочной железы / Д.Д. Белый // Сб. трудов VI Всеросс. межвуз. конф. по ветеринарной хирургии, ФГБОУ МГАВМиБ-МВА, 24–25.11.2016. – М., 2016. – С. 215–218.

50. Білий Д.Д. Аналіз онкологічної патології у собак в умовах приватної клініки ветеринарної медицини “Ветсервіс” міста Дніпро / Д.Д. Білий, М.В. Гергаулов // Актуальні аспекти біол. тварин, вет. медицини та вет.-сан. експертизи: мат. II Міжнар. наук.-практ. конф. викл. і студ. (м. Дніпро, 1–2 червня 2017 року). – Дніпро, 2017. – С. 9–10. *(Дисертант запланував та організував виконання експериментальних досліджень, узагальнив результати та оформив матеріали для публікації).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

Патенти

51. Рубленко М.В. Пат. 103995 України, МПК А61Р 35/00; А61Р 37/04; А61Р29/00. Спосіб фармакологічної корекції системи гемостазу за новоутворень молочної залози у собак / Рубленко М.В., Білий Д.Д.; заявники та патентовласники. - и 2015 06146; заявл. 22.06.15; опубл. 12.01.16, Бюл. № 1. *(Дисертант розробив схеми лікування і провів експериментальні дослідження, проаналізував отримані результати та оформив матеріали для патенту).*

52. Білий Д.Д. Пат. 105085 України, МПК G01N 33/48; А61В 10/00. Спосіб діагностики порушень гемостазу за пухлин молочної залози у собак / Білий Д.Д., Рубленко М.В.; заявники та патентовласники. – и 2015 06153; заявл. 22.06.15; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. *(Дисертант розробив та апробував методику діагностики пухлинних уражень молочної залози у сук за гемостазіологічними показниками).*

53. Білий Д.Д. Пат. 116908 України, МПК А61D 7/00; А61К 31/00; А61Р 35/00; А61Р 37/04 (2006.01); А61Р 29/00. Спосіб післяопераційної корекції гемостазіологічного статусу при пухлинах молочної залози у собак / Білий Д.Д., Рубленко М.В.; заявники та патентовласники. – и 2016 12884; заявл. 19.12.16; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. *(Дисертант за результатами власних досліджень оформив матеріали для патентування).*

Методичні рекомендації

54. Оптимізація хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин та попередження їх метастазування: науково-методичний посібник / Д.Д. Білий,

М.В. Рубленко. – Дніпро, 2017. – 32 с. (*Дисертант провів клінічні дослідження, лікування тварин, узагальнив одержані результати, підготував роботу до друку*).

Статті

55. Білий Д.Д. Роль активатора плазмінотину у патогенетичних механізмах новоутворень / Д.Д. Білий // *Наук. праці ПДАА. Серія: Ветеринарна медицина.* – Полтава: ПДАА. – 2012. – Вип. 5. – С. 3–7.

Білий Д.Д. Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія. – Білоцерківський національний аграрний університет, Міністерство освіти і науки України, Біла Церква, 2019.

Дисертація присвячена вирішенню проблеми підвищення ефективності комплексного лікування собак із пухлинами молочної залози за використання електрохірургічного способу їх екстирпації та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізином чи низькомолекулярним гепарином фленоксом.

Встановлено, що новоутворення молочної залози у сук характеризуються коагулопатією, яка ускладнюється ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом та інгібіторним дисбалансом, показники яких можуть бути діагностично-прогностичними критеріями оцінки неоплазійних процесів.

Доведено, що електрохірургічна мастектомія оптимізує техніку операції, збільшує рівень абластики, мінімізує інтраопераційну крововтрату та зменшує об'єм хірургічної травми, що сприяє зниженню рівня гемостазіологічних і ендотеліальних порушень, частоти рецидивів в 1,1–1,3 раза та метастазів в 1,3–2 рази, а також підвищенню виживаності пацієнтів вдвічі.

На підставі цього обґрунтовано і впроваджено комплексне лікування собак за пухлин молочної залози, яке ефективно усуває гіперкоагуляційний синдром, ендотеліальну дисфункцію і метаболічні порушення, що є патогенетичною основою зменшення частоти рецидивів в 1,2–1,3 раза, метастазів у 1,2–4 рази та підвищення виживаності в 1,3–1,8 раза.

Ключові слова: собаки, пухлини, молочна залоза, електрохірургічний і класичний способи, система гемостазу, ендотеліальна функція, фармакологічна корекція, ацелізін, фленокс.

Белый Д.Д. Патогенетическая роль гемостаза и его коррекция при хирургическом лечении неоплазий молочной железы у собак. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 16.00.05 – ветеринарная хирургия. – Белоцерковский национальный аграрный университет, Министерство образования и науки Украины, Белая Церковь, 2019.

Диссертация посвящена решению проблемы повышения эффективности комплексного лечения собак с опухолями молочной железы на основе использования электрохирургического способа их экстирпации и послеоперационной фармакологической коррекции иммуностимулятором ронколейкином, гемостатиком транексамом в комбинации с нестероидным противовоспалительным средством ацелизином или низкомолекулярным гепарином фленоксом.

Проведены мониторинги распространения и факторов риска развития опухолей молочной железы у собак в условиях Днепропетровского промышленного региона. Установлены особенности возрастной, половой и нозологической структур заболеваемости сук неоплазиями молочной железы, влияние на них экологического загрязнения среды и гормонального дисбаланса.

При этом в течение последних лет в структуре хирургической патологии увеличивается доля онкобольных пациентов с 6,3 до 11,3 %, а среди них – с опухолями молочной железы – с 29,7 до 40,2 %. Заболеваемость динамично увеличивается с 2-летнего возраста с пиком у 6–8-летних сук и постепенным снижением после 12 лет. В большинстве случаев неоплазии молочной железы ограничиваются одним (58,9 %) или двумя (26,8 %) очагами. Чаще они локализируются в 4-й (20,8 %) и 5-й (35,2 %) парах и имеют размер 6–10 см. Расположение опухолевых очагов в первой паре характерно для сук до 2-х лет (25,6 %), 2-й – старше 12 лет (29,3 %), 3-й – 3–5 лет (24,7 %), 4-й и 5-й – 6–8 лет (29,4 и 27,6 %, соответственно).

Доказано, что факторами риска их развития являются породный фактор (немецкая и восточноевропейская овчарки, пудели, спаниэли, таксы), возраст 6–11 лет, гормональная контрацепция или несистемные вязки, промышленное загрязнение экосистемы на фоне повышения уровня злокачественности опухолей, связанного с увеличением их размеров.

Установлено, что частота неоплазий максимальна (76,6 %) при отсутствии вязок или их единичных случаев, минимальна – в случае использования в племенном разведении (4,7 %) на фоне коэффициента злокачественности 1,3:1 и 0,6:1, соответственно. Регулярное применение средств контрацепции увеличивает вероятность новообразований с 12,4 до 22,8 % в случае их парентерального использования и до 24,6 % – орального, а также частоту злокачественных форм с 0,7:1 до 1,4:1. Максимальный уровень заболеваемости опухолями (41,6 %) установлен в экологически загрязнённых промышленных городах при коэффициенте злокачественности 2,4:1. При этом проведение кастрации сук обеспечивает минимальную вероятность развития новообразований молочной железы (20 %) и частоту злокачественных форм (6,7 %) только до 2-летнего возраста, а её использование для профилактики рецидивов и метастазов у животных старшего возраста нецелесообразно.

Вместе с тем, установлено, что основными гистоморфологическими формами злокачественных неоплазий являются инфильтрирующие карциномы и внутрипротоковый рак, а доброкачественных – интраканаликулярная фиброаденома и фиброзно-кистозные мастопатии.

Впервые изучено состояние системы гемостаза, эндотелиальной функции и антиоксидантного статуса у сук с неоплазиями молочной железы. Доказано, что при

их развитии формируется гиперкоагуляционный синдром с тромбинемией как через внутренний, так и внешний механизмы коагуляционного каскада, который с увеличением размеров новообразований и степени их злокачественности усиливается до коагулопатии потребления факторов сворачивания, усложняется торможением продукции тканевого активатора плазминогена и общего фибринолиза, эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, а также ингибиторным дисбалансом. Биохимические и гемостазиологические маркеры этих процессов, вместе с анемией и гипопроотеинемией, являются патогномоничными паранеопластическими критериями оценки опухолей молочной железы.

Доказано, что электрохирургическая мастэктомия при новообразованиях позволяет оптимизировать технику операции, сокращая её продолжительность, в зависимости от размера в 1,9–2 раза, уменьшить объём интраоперационной кровопотери в 1,5–2 раза и продолжительность заживления ран в 1,3 раза, увеличить уровень абластики, снизить частоту рецидивов в случае единичных поражений в 1,1 раза, метастазов – 1,3–1,5 раза, а множественных – в 1,1–1,3 и 1,5–2 раза, соответственно, а также вероятность прогрессирования процесса в два раза.

При этом уменьшение хирургической травмы способствует снижению уровня гемостазиологических и эндотелиальных нарушений, что обуславливает менее выраженную лейкоцитарную реакцию, умеренный гиперкоагуляционный синдром, постепенное восстановление фибринолитического и ингибиторного потенциала, эритроцитопоза, устранение катаболической фазы неоплазийного процесса, а также явления оксидативного стресса.

На основании этого впервые обосновано и внедрено комплексное лечение сук с опухолями молочной железы путём их электрохирургической экстирпации и послеоперационной фармакологической коррекции, что позволяет ликвидировать гиперкоагуляционный синдром, эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, сократить срок заживления операционных ран в 1,1 раза, уменьшить частоту рецидивов в 1,2–1,3 раза и метастазов в 1,2–2,4 раза, а также повысить выживаемость пациентов в случае назначения ацелизина при единичных неоплазиях в 1,3–1,5 раза, фленокса – 1,4–1,7 раза, а множественных – в 1,3 и 1,5–1,8 раза, соответственно.

Ключевые слова: собаки, опухоли, молочная железа, электрохирургический и классический способы, система гемостаза, эндотелиальная функция, фармакологическая коррекция, ацелизин, фленокс.

Beliy D.D. Pathogenetic role of hemostasis and its correction for surgical treatment of mammary neoplasia in dogs – The manuscript.

The thesis to compete for the academic degree of Doctor of Veterinary Science, specialty 16.00.05 – Veterinary Surgery. – Bila Tserkva National Agrarian University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Bila Tserkva, 2019.

The dissertation is devoted to solving the problem of increasing the efficiency of complex treatment of dogs with breast tumors by using the electro-surgical method of their extirpation and postoperative pharmacological correction by an immunostimulator roncoleukin, hemostatic tranexam in combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug acelinin or low molecular weight heparin flenox.

It has been established that breast tumors in females are characterized by coagulopathy, which is complicated by endothelial dysfunction, oxidative stress and inhibitory imbalance, which indicators can be diagnostic and prognostic criteria for evaluation of neoplasia processes.

It has been proved that the electrosurgical mastectomy optimizes the operation technique, increases the level of ablastics, minimizes intraoperative blood loss and reduces the volume of surgical trauma, which reduces the level of hemostasis and endothelial disorders, the frequency of relapse in 1.1–1.3 times and metastases in 1.3–2 times, as well as doubling the survival rate of patients.

On this basis, the comprehensive treatment of dogs for breast tumors was substantiated and implemented, which effectively eliminates the hypercoagulation syndrome, endothelial dysfunction and metabolic disorders, which is the pathogenetic basis of reducing the frequency of relapses in 1.2–1.3 times, metastases in 1.2–4 times and increase of survival in 1.3–1.8 times.

Key words: dogs, tumors, mammary gland, electrosurgical and classical methods, hemostasis system, endothelial function, pharmacological correction, acelisin, flenox.

Підписано до друку 23.01.2019
Формат 60×90^{1/16}. Ум. др. арк. 1,9. Тираж 100. Зам. 018.
ФОП Васильєв, св. № 065147
09100, Біла Церква, б-р Олександрійський, 86. Тел. 6-32-51.