

**ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БІЛИЙ ДМИТРО ДМИТРОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

16.00.05 – ветеринарна хірургія

Ветеринарна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора ветеринарних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Д.Д. Білий

Науковий консультант:
Рубленко Михайло Васильович,
доктор ветеринарних наук, професор,
академік НААН

Дніпро – 2018

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” (211 – Ветеринарна медицина). – Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро; Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, 2018.

Вперше проведено моніторинги поширення і факторів ризику розвитку пухлин молочної залози у собак в умовах Дніпропетровського промислового регіону, визначено їх структуру за віковою, статевою ознаками, нозологічною формою та вплив на них екологічного забруднення середовища і гормонального дисбалансу. Впродовж останніх років встановлено підвищення рівня захворюваності з 6,3 до 11,3 % та частки в ній неоплазій молочної залози з 29,7 до 40,2 %. Кількість реєстрацій останніх динамічно збільшується з 2-річного віку із піком у 6–8-річних собак (35,7 %) та зниженням після 12-ти років в 1,5–4 рази. Частіше вони обмежуються одним (58,9 %) або двома вогнищами (26,8 %) із локалізацією в 4-й (20,8 %) і 5-й (35,2 %) парах за розміру 6–10 см (53,0–58,3 %). У структурі їх гістопатоморфологічних форм переважають: серед злякисних форм – інфільтруюча карцинома (33,5 %), доброякісних – інтраканалікулярна фіброаденома (21,3 %), мастопатій – фіброзно-кістозна мастопатія (26,5 %).

Доведено, що факторами ризику їх розвитку у сук є породний фактор, вік 6–11 років, гормональна контрацепція чи несистемні в'язки, промислова забрудненість екосистем. Максимальний рівень захворюваності встановлений у сук німецької та східноєвропейської вівчарки (відповідно 9,0 і 8,6 %), пуделів (8,4 %), англійського і російського спанієлів (8,1 %), за умов відсутності в'язок чи їх одиничних випадків – до 76,6 %, регулярного застосування засобів контрацепції – до 22,8–24,6 %, а також в екологічно

забруднених промислових містах – 41,6 % за коефіцієнту злоякісності в останніх двох випадках 1,4:1 та 2,4:1, відповідно. Водночас збільшення їх розміру підвищує ймовірність інвазії у шкіру з 17,2 до 83,3 %, а м'язи з 6,9 до 75,0 %. При цьому кастрація сук лише до 2-річного віку забезпечує зниження частоти пухлин молочної залози до 20 % та коефіцієнту злоякісності до 0,5:1.

Встановлено, що неоплазії молочної залози характеризуються гіперкоагуляційним синдромом, інтенсивність якого залежить від клініко-патоморфологічної форми, гістоморфологічного типу і стадії процесу, а його показники можуть бути паранеоплазійними гемостазіологічними критеріями. Зокрема, за злоякісних пухлин вміст фібриногену, порівняно із доброякісними, вище майже в два рази, відносно норми – в 2,3 рази ($p < 0,001$), на фоні концентрації розчинного фібрину – маркеру тромбінемії: $49,8 \pm 5,23$, $30,7 \pm 4,14$ та $0,1 \pm 0,02$ мг/100 мл, відповідно. Посилення згортання крові відбувається через внутрішній і зовнішній механізми активації системи гемостазу, про що свідчить подовження за злоякісних неоплазій активованого часткового тромбoplastинового часу в 1,5 рази ($p < 0,001$) та, незалежно від нозологічної форми, протромбінового часу в 3,2–5,1 рази.

Гіперкоагуляційний синдром ускладнюється пригніченням фібринолітичної активності, формуванням інгібіторного дисбалансу і ендотеліальної дисфункції. Сумарна фібринолітична активність знижується в 1,3–1,5 рази ($p < 0,01$) за рахунок зовнішнього механізму фібринолізу, про що свідчить гальмування тканинного активатора плазміногену в 1,2–1,8 ($p < 0,05$; $p < 0,01$) рази. Водночас, за злоякісних форм посилюється активність інгібіторів протеїназ – α_1 -інгібітору протеїназ в 1,3 рази ($p < 0,01$) і α_2 -макроглобуліну – 1,6 рази ($p < 0,001$).

За пухлин молочної залози посилюється пероксидне окиснення ліпідів і явища ендотоксикозу, у більшій мірі за злоякісних форм, про що свідчить збільшення вмісту малонового діальдегіду в 2,1 рази ($p < 0,001$), порівняно з нормою, та в 1,4 рази ($p < 0,01$) відносно доброякісних неоплазій, а також збільшується вміст оксиду азоту у крові в 1,3 рази ($p < 0,01$). Порушення

балансу між анаболічними і катаболічними процесами в онкопацієнтів відображаються у зниженні вмісту загального білка в 1,1–1,4 раза ($p < 0,05–0,01$). Анемічний синдром характеризується зниженням рівня еритроцитів і гемоглобіну в 1,2–1,3 раза ($p < 0,05–0,01$), подовженням швидкості осідання еритроцитів в 1,8–3,6 раза ($p < 0,05–0,01$), а злоякісних пухлин також зменшенням вмісту тромбоцитів в 1,3 раза ($p < 0,01$) та підвищенням – лейкоцитів в 1,7 раза ($p < 0,001$).

Встановлено посиленням агресії із поглибленням функціональних порушень системи гемостазу та ендотеліальної функції за збільшення величини неоплазії: межі коливання маркерів, залежно від їх розміру, у більшості випадків відрізняються в 1,2–1,4 раза, а тривалість активованого часткового тромбопластинового і протромбінового часу – в 2–3 рази.

Доведено, що електрохірургічна екстирпація оптимізує техніку операції, мінімізує об'єм інтраопераційної крововтрати, збільшує рівень абластики, зменшує операційну травму, що сприяє зниженню рівня гемостазіологічних і ендотеліальних порушень та частоти рецидивів і метастазів. Застосування електрохірургічної мастектомії, порівняно із класичною, скорочує тривалість операції в 1,9–2 рази, зменшує інтраопераційну крововтрату у 1,5–2,4 раза, підвищує частоту загоєння операційних ран первинним натягом в 1,1 раза, знижує кількість рецидивів у 1,1–1,3 раза, метастазування – 1,3–2 рази, за збільшення виживаності пацієнтів впродовж 3 років вдвічі.

Встановлено, що післяопераційна гіпофібриногенемія, менш виражена ($p < 0,05$) після електрохірургічної екстирпації, характеризується відновленням концентрації фібриногену на 10-ту добу за доброякісних пухлин. Водночас за електрокоагуляції вміст розчинного фібрину більш динамічно знижується: у 5,8–7,2 раза, тоді як тоді як у контролі – тільки в 3,8–5,3 раза і через 14 діб має вірогідно нижчий рівень ($p < 0,01$). Водночас у дослідних тварин встановлено менш виражене прискорення активованого часткового тромбопластинового часу із відновленням на 14-ту добу за

доброякісних пухлин та більш динамічне зниження протромбінового часу.

Після електрокоагуляції більш динамічно збільшується сумарна фібринолітична активність, із нормалізацією на 14-ту добу за доброякісних неоплазій та вищим в 1,1 раза ($p < 0,05$) рівнем у пацієнтів із злоякісними пухлинами. Водночас за класичного способу відновлюється тільки плазмінова активність на 14-ту добу, а електрохірургічного – також тканинний активатор плазміногену. Після зниження ($p < 0,001$) за мастектомії у 1,5–2 рази, вміст α_2 -макроглобуліну нормалізується у дослідній групі на 3–7-му добу на фоні подальшого зменшення у контрольній до мінімальних значень. Підвищений в 1,2–1,4 раза ($p < 0,01$) рівень α_1 -інгібітору протеїназ у дослідній групі нормалізується на 7 діб раніше, ніж у контрольній.

Електрокоагуляція за доброякісних неоплазій на 14-ту добу нормалізує вміст малонового діальдегіду, що вказує на врівноваження пероксидного окиснення ліпідів, концентрацію загального білку – показника метаболічних процесів, за злоякісних – скорочує термін відновлення вмісту оксиду азоту на 7 діб, тобто ендотеліальної функції, незалежно від нозологічної форми, рівень церулоплазміну – маркера гострофазної реакції. Водночас у дослідних тварин на 4 доби скорочується тривалість анемії та лейкоцитозу.

Незважаючи на кровоощадність і меншу травматичність електрокоагуляції, наявністю навіть помірного гіперкоагуляційного синдрому, який є патогенетичною основою дисемінації пухлинних клітин, потребує фармакологічної корекції. На підставі цього вперше обґрунтовано і впроваджено комплексне лікування собак за пухлин молочної залози шляхом їх електрохірургічної екстирпації та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором ронколейкін, гемостатиком транексам у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізін або низькомолекулярним гепарином фленокс. Післяопераційна фармакологічна корекція за одиничних пухлин скорочує термін повного загоєння операційних ран в 1,1 раза ($p < 0,05$), знижує частоту рецидивів в 1,2–1,3 раза, метастазів – в 1,2–2,4 раза, виживаність – в 1,3–1,7 раза, а множинних – в

1,1–1,2, 2 і 4 та 1,3–1,8 рази, відповідно.

Встановлено, що, комплексна схема лікування ефективно усуває явища гіперкоагуляції, про що свідчить нормалізація вмісту фібриногену на 10-ту добу, зниження до рівня залишкових кількостей – $0,8 \pm 0,32$ – $0,9 \pm 0,37$ мг/100 мл розчинного фібрину, відновлення активованого часткового тромбoplastинового часу на 7–10-ту добу, протромбінового часу – 14-ту добу.

Фармакологічна корекція усуває гальмування фібринолізу за операційної травми із нормалізацією його сумарного показника та плазмінової активності на 10–14-ту добу, тканинного активатора плазміногену на 3–7-му добу. При цьому на 10–14-ту добу відновлюється вміст α_2 -макроглобуліну, що свідчить про відновлення контрольованості фібринолізу.

Комплексна схема лікування динамічно нормалізує метаболічні процеси та ендотеліальну функцію, усуває анемічний синдром. Зокрема, у дослідних групах вміст малонового діальдегіду відновлюється на 10–14-ту добу. Вона ефективно усуває гіпопротеїнемію та гострофазну реакцію, на що вказує нормалізація рівня загального білка на 3–10-ту та церулоплазміну – на 10–14-ту добу, відповідно. Водночас концентрація оксиду азоту за всіх схем нормалізується на 3-ю добу. За доброякісних неоплазій застосування фленоксу усуває анемію впродовж 3–7-ми діб, а за злоякісних – 7–10-ти діб.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблено і видано науково-методичний посібник, отримано три патенти України на корисну модель. Матеріали дисертаційної роботи використовують у навчальному процесі при викладанні дисциплін “Загальна і спеціальна хірургія”, “Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіологія”, “Хірургічні хвороби тварин з анестезіологією”.

Ключові слова: собаки, пухлини, молочна залоза, патогенез, система гемостазу, електрокоагуляція, фармакологічна корекція, ацелізін, фленокс.

Abstract

Beliy D.D. Pathogenetic role of hemostasis and its correction for surgical treatment of neoplasia of the mammary gland in dogs. – Qualification research work by the right of manuscript.

The thesis for the degree of doctor of veterinary sciences on the specialties: 16.00.05 “Veterinary Surgery” (211 – Veterinary Medicine). – Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro; Bila Tserkva National Agrarian University, Bila Tserkva, 2018.

For the first time, monitoring of the distribution and risk factors for the development of breast cancer in dogs in the Dnipropetrovsk industrial region was conducted, their structure was determined by age, gender, nosological form and the influence on them of environmental pollution of the environment and hormonal imbalance. In recent years, an increase in the incidence rate from 6.3 to 11.3 % and the extension of breast cancer neoplasia from 29.7 to 40.2 % has been established. The number of registrations of the latter dynamically increases with the age of 2 years with a peak in 6–8-year old dogs (35.7 %) and a decrease of 1.5–4 times after 12 years. More often they are limited to one (58.9 %) or two foci (26.8 %) with a localization in the 4th (20.8 %) and 5th (35.2 %) pairs in the size of 6–10 cm (53.0–58.3 %). In the structure of their histopathologic forms prevail: among the malignant – infiltration carcinoma (33.5 %), benign – intracanalicular fibroadenoma (21.3 %), mastopathy – fibrocystic mastopathy (26.5 %).

It has been proved that the risk factors for their development in females are the genetic factor, age 6–11 years, hormonal contraception or non-systemic bundles, industrial pollution of ecosystems. The maximum level of morbidity was determined in the female German and Eastern European shepherd dogs (respectively 9.0 and 8.6 %), poodles (8.4 %), English and Russian spaniels (8.1 %), in the absence of ligaments or their individual of cases – up to 76.6 %, regular use of contraceptives – up to 22.8–24.6 %, as well as in environmentally polluted industrial cities – 41.6 % of the malignancy rate in the last two cases, 1.4:1 and 2.4:1, respectively. At the same time, an increase in their size increases

the likelihood of skin invasion from 17.2 to 83.3 % and muscle from 6.9 to 75.0 %. In this case, castration of bitch only to 2 years of age provides a reduction in the frequency of breast cancer to 20 % and a coefficient of malignancy to 0.5:1.

It was established that neoplasias of the mammary gland are characterized by hypercoagulative syndrome, the intensity of which depends on the clinical-pathomorphological form, histomorphological type and stage of the process, and its parameters can be paraneoplastic hemostatic criteria. In particular, for malignant tumors, the fibrinogen content, in comparison with benign, is almost twice as high, with a norm 2.3 times ($p < 0.001$), against the background of the concentration of soluble fibrin, the marker of thrombinemia: 49.8 ± 5.23 , 30.7 ± 4.14 and 0.1 ± 0.02 mg/100 ml, respectively. The increase in blood coagulation is due to the internal and external mechanisms of activation of the hemostasis system, as evidenced by the prolongation of the malignant neoplasia of the activated partial thromboplastin time by 1.5 times ($p < 0.001$) and, regardless of the nosological form, the prothrombin time in 3.2–5.1 time.

Hypercoagulation syndrome is complicated by inhibition of fibrinolytic activity, the formation of inhibitory imbalance and endothelial dysfunction. The total fibrinolytic activity is reduced by 1.3–1.5 times ($p < 0.01$) due to the external mechanism of fibrinolysis, as evidenced by the inhibition of tissue plasminogen activator in 1.2–1.8 ($p < 0.05$ – 0.01) times. At the same time, the activity of proteinase inhibitors – α_1 -inhibitor of proteinases increases by 1.3 times ($p < 0.01$) and α_2 -macroglobulin – 1.6 times ($p < 0.001$) in malignant forms.

For the tumors of the mammary gland, peroxide oxidation of lipids and endotoxiosis phenomena are exacerbated, to a greater extent, in malignant forms, as evidenced by an increase in the content of malonic dialdehyde by 2.1 times ($p < 0.001$), compared with the norm, and by 1.4 times ($p < 0.01$) in relation to benign neoplasia, and also increases the content of nitric oxide in the blood by 1.3 times ($p < 0.01$). Disturbances in the balance between anabolic and catabolic processes in cancer patients are reflected in a decrease in the content of total protein in 1.1–1.4 times ($p < 0.05$ – 0.01). Anemic syndrome is characterized by a

decrease in the level of erythrocytes and hemoglobin in 1.2–1.3 times ($p < 0.05$ –0.01), the extension of the rate of erythrocyte sedimentation in 1.8–3.6 times ($p < 0.05$ –0.01), and malignant tumors also decreased the content of platelets in 1.3 times ($p < 0.01$) and increased – leukocytes in 1.7 times ($p < 0.001$).

It was established by an increase in aggression with deepening of functional disorders of the hemostasis and endothelial function by increasing the magnitude of neoplasia: the limits of the vibration of markers, depending on its size, in most cases vary in 1.2–1.4 times, and the duration of activated partial thromboplastin and prothrombin time – in 2–3 times.

It has been proved that electro-surgical extirpation optimizes the operation technique, minimizes the volume of intraoperative blood loss, increases the level of ablastics, reduces operational trauma, which helps to reduce hemostasis and endothelial disorders and the frequency of relapses and metastases. The use of an electrosurgical mastectomy, in comparison with the classical one, reduces the duration of the operation in 1.9–2 times, reduces intraoperative blood loss by 1.5–2.4 times, increases the frequency of healing of surgical wounds by the primary tension of 1,1 times, reduces the number of relapses in 1.1–1.3 times, metastasis – 1.3–2 times, for doubling the survival rate of patients for 3 years.

It was established that postoperative superfibrination, less pronounced ($p < 0.05$) after electrosurgical extirpation, is characterized by the restoration of the concentration of fibrinogen by 10 days for benign tumors. At the same time, during electrocoagulation, the content of soluble fibrin decreases more dynamically: at 5.8–7.2 times, whereas while in the control – only 3.8–5.3 times and after 14 days is a significantly lower level ($p < 0.01$). At the same time, experimental animals showed a less pronounced acceleration of the activated partial thromboplastin time with a 14-day regeneration for benign tumors and a more dynamic reduction in prothrombin time.

After electrocoagulation, the total fibrinolytic activity increases more dynamically, with normalization of 14 days for benign neoplasia and a higher 1.1 fold ($p < 0.05$) level in patients with malignant tumors. At the same time, only

the plasma activity at day 14 is restored in the classical method, and the plasminogen tissue plasminogen activator is also electro-surgical. After decreasing ($p < 0.001$) by mastectomy in 1.5–2 times, the content of α_2 -macroglobulin is normalized in the experimental group for 3–7 days, against the background of a further reduction in the control to the minimum values. Increased in 1.2–1.4 times ($p < 0.01$), the level of α_1 -proteinase inhibitor in the experimental group is normalized by 7 days earlier than in the control group.

Electrocoagulation for benign neoplasia for 14 days normalizes the content of malonic dialdehyde indicating the balancing of peroxide oxidation of lipids, the concentration of total protein – an indicator of metabolic processes, for malignant – reduces the recovery period of nitrogen oxide for 7 days, that is, endothelial function, regardless of nosological form, the level of ceruloplasmin – a marker of acute phase response. At the same time, the duration of anemia and leukocytosis in the experimental animals decreases by 4 days.

Despite blood loss and less traumatic electrocoagulation, the presence of even moderate hypercoagulant syndrome, which is the pathogenetic basis of tumor cell tumor distribution, needs pharmacological correction. On the basis of this, for the first time, the comprehensive treatment of dogs for breast tumors was substantiated and implemented through their electro-surgical extirpation and postoperative pharmacological correction by an immunostimulant roncoleukin, hemostatic tranexamic in combination with a non-steroidal anti-inflammatory agent acelisin or low molecular weight heparin fenox. Postoperative pharmacological correction for single tumors reduces the term of complete healing of surgical wounds by 1.1 times ($p < 0.05$), reduces the frequency of relapses in 1.2–1.3 times, metastases – in 1.2–2.4 times, survival – in 1.3–1.7 times, and in plural – in 1.1–1.2, 2 and 4 and 1.3–1.8 times, respectively.

It was established that the complex treatment scheme effectively eliminates the phenomena of hypercoagulation, as evidenced by the normalization of the fibrinogen content by 10 days, the decrease to the level of residual amounts –

0,8±0.32–0.9±0,37 mg/100 ml of soluble fibrin, restoration of activated partial thromboplastin time for 7–10 days, prothrombin time – 14 days.

Pharmacological correction eliminates inhibition of fibrinolysis by surgical trauma with normalization of its total index and plasmin activity for 10–14 days, tissue plasminogen activator for 3–7 days. At the same time, the content of α_2 -macroglobulin is restored for 10–14 days, indicating the restoration of fibrinolysis control.

The complex scheme of treatment dynamically normalizes metabolic processes and endothelial function eliminates anemic syndrome. In particular, in the experimental groups, the content of malondialdehyde is restored for 10–14 days. It effectively eliminates hypoproteinemia and acute-phase reactions, as evidenced by the normalization of the level of total protein for 3–10 and ceruloplasmin – for 10–14 days, respectively. At the same time, the concentration of nitrogen oxide in all circuits is normal for the 3rd day. For benign neoplasia, the use of flenox reduces anemia during 3–7 days, and for malignant – 7–10 days.

On the basis of the dissertation work, a scientific and methodical manual was developed and published, and three patents of Ukraine were obtained for a useful model. The materials of the dissertation work are used in the educational process in the teaching of disciplines “General and Special Surgery”, “Operative Surgery with Fundamentals of Topographic Anatomy and Anesthesiology”, “Surgical Diseases of Animals with Anesthesiology”.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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.

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.

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.

6. Рубленко М.В. Оценка нарушений механизмов коагуляционной способности крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник Ульян. гос. с.-х. акад. – Ульяновск, 2015. – № 1 (29). – С. 81–84.

7. Рубленко М.В. Уровень растворимого фибрина при неоплазиях молочной железы у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник АПК Ставрополя. – Ставрополь, 2015. – № 1 (17). – С. 116–118.

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. 181–184.

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.

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.

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.

15. Білий Д.Д. Стан системи гемостазу 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 злоякісних 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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 вет. 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.

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.

52. Білий Д.Д. Пат. 105085 України, МПК G01N 33/48; A61B 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.

53. Білий Д.Д. Пат. 116908 України, МПК A61D 7/00; A61K 31/00; A61P 35/00; A61P 37/04 (2006.01); A61P 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.

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.

Статті

55. Білий Д.Д. Роль активатора плазміногену у патогенетичних механізмах новоутворень / Д.Д. Білий // Наук. праці Полтав. держ. аграр. акад. Серія: Ветеринарна медицина. – Полтава: ПДАА, 2012. – Вип. 5. – С. 3–7.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень.....	22
Вступ.....	23
Розділ 1. Огляд літератури.....	36
1.1. Поширеність, етіологічні фактори та критерії класифікації неоплазій молочної залози у собак.....	36
1.2. Молекулярно-біологічні та клініко-патогенетичні механізми неопластичних процесів.....	43
1.3. Сучасні принципи діагностики та лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин.....	56
1.3.1. Діагностичні критерії.....	56
1.3.2. Ефективність оперативного та консервативного лікування.....	61
1.4. Висновок з огляду літератури.....	75
Розділ 2. Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи.....	77
Розділ 3. Фактори ризику, клініко-патоморфологічні, гемостазіологічні, гематологічні та патохімічні особливості неоплазій молочної залози у собак.....	94
3.1. Поширення та фактори ризику виникнення новоутворень молочної залози.....	95
3.2. Патогістоморфологічні особливості неоплазій молочної залози у сук.....	122
3.3. Стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та паранеопластичні гематологічні критерії за пухлин молочної залози....	142
Розділ 4. Клініко-патогенетичні критерії електрохірургічного способу мастектомії у сук.....	176
4.1. Клінічна ефективність електрохірургічного способу мастектомії...	177
4.2. Гемостазіологічна оцінка різних способів хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у сук.....	193

4.3. Динаміка пероксидного окиснення ліпідів та рівня оксиду азоту....	214
4.4. Білковий склад крові за різних способів екстирпації пухлин молочної залози у сук.....	220
Розділ 5. Фармакологічна корекція в післяопераційний період у собак з пухлинами молочної залози.....	225
5.1. Клінічна ефективність за показниками перебігу ранового процесу, частотою рецидивів і метастазування, виживаністю.....	225
5.2. Післяопераційна динаміка гемостазіологічних показників.....	235
5.3. Післяопераційна динаміка гематологічних показників.....	255
5.4. Післяопераційна динаміка рівнів оксиду азоту, малонового діальдегіду та білкової картини крові.....	261
Розділ 6. Аналіз та узагальнення результатів досліджень.....	273
Висновки.....	300
Пропозиції виробництву.....	307
Список використаних джерел.....	308
Додатки.....	370

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

МДА – малоновий діальдегід

МЗ – молочна залоза

НМГ – низькомолекулярний гепарин

НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб

ОА – оксид азоту

ПА – плазмінова активність

ПЧ – протромбіновий час

РФ – розчинний фібрин

СФА – сумарна фібринолітична активність

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

α_1 -ІІ – α_1 -інгібітор протеїназ

α_2 -М – α_2 -макроглобулін

МСV – середній об'єм еритроцита

МСН – середній вміст гемоглобіну в еритроциті

TNM – (аббревіатура tumor, nodus, metastasis) – міжнародна класифікація стадій злоякісних пухлин

ТАП – тканинний активатор плазміногену

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Суттєве поширення неоплазій та різноманітність їх патоморфологічних типів як у людей, так і у тварин, незважаючи на всебічні молекулярні та імунологічні дослідження пухлинного росту, досить велику кількість методів і засобів їх лікування, в тому числі генної інженерії, становить глобальну медико-гуманну та медико-ветеринарну проблему, яка зумовлена збільшенням рівня онкозахворюваності на тлі недостатньої її лікувальної ефективності, високого ступеня метастазування і рецидивування [1, 2]. Так, у програмах щорічних конгресів Європейського товариства ветеринарної патології (ESVP) матеріали з проблем онкологічної патології у тварин складають близько 20,8–22,5 % [3, 4].

Пухлини різних патоморфологічних типів поширені не тільки у людей, а й у різних видів диких і домашніх тварин. Хоча вони різноманітні за структурою, але єдині за низкою загальних закономірностей походження, розвитку, клінічних і патоморфологічних ознак, та впливом на організм, проте складають одну групу захворювань, яка кардинально відрізняється від інших хвороб. При цьому новоутворення різного генезу і локалізації у 18–30 % випадків зумовлюють загибель собак старших 5 років [5, 6].

Поряд з цим встановлено [7–11] зв'язок у виникненні новоутворень у людей та домашніх тварин, які перебувають у певних географічних, соціально-демографічних і екологічних умовах [12], клініко-патоморфологічні паралелі та подібність біологічних характеристик, зокрема, пухлин молочної залози, їх схожа реакція-відповідь на консервативне і оперативне лікування. Проте, теоретичні та практичні здобутки гуманної медицини у вирішенні проблеми неоплазій не завжди можна екстраполювати у ветеринарну медицину, хоча в аспектах порівняльної онкології і патоморфології вони частково можуть бути використані для дослідження факторів ризику розвитку пухлин молочної залози та для розробки новітніх методів їх діагностики і лікування у тварин [13].

Необхідно зауважити, що частота неоплазійних процесів у видовому розрізі значно коливається в залежності від хронології досліджень. Так, нині відбувається зміна акцентів поширеності пухлин від продуктивних до дрібних домашніх тварин [14]. Зокрема, в останні роки новоутворення різних тканин та органів описані у всіх видів тварин, у тому числі екзотичних [15–20], але найбільш часто вони реєструються у дрібних домашніх тварин [21, 22].

Згідно інформації різних дослідників, показники частки неоплазійних уражень у структурі незаразної патології в собак суттєво відрізняються, але чітко прослідковується загальна тенденція до збільшення кількості онкологічно хворих тварин [23]: у країнах далекого зарубіжжя – з 3,8 до 23,8 % [24]; ближнього – з 4,2 до 33,8 % [25–27]; а в Україні – з 4 до 12,3 % [28–30].

Новоутворення молочної залози діагностуються у 31,9–39,9 % від усього загалу неоплазій у собак [27, 31, 32], але нерідко можуть досягати рівня 52 % [33] та навіть – 56 % [34, 35]. При цьому, головним чином, вони реєструються у самок віком від 2 до 16 років із вираженим піком захворюваності у 6–10-річних тварин [36, 37]. Співвідношення злоякісних і доброякісних новоутворень залишається дискусійним, хоча згідно більшості спостережень воно близьке до 50:50 [38, 39], але за іншою інформацією [40] зазначена рівновага залежить від ряду факторів, у тому числі від величини живої маси тварини. Структура породної сприйнятливості собак до пухлинних уражень молочної залози залежить, у першу чергу, від поширеності порід на певній території. В той же час, найбільш часто до груп ризику щодо виникнення неоплазій молочної залози входять безпородні собаки і метиси, а серед порід – німецькі вівчарки, пуделі, спанієлі, боксери, добермани та ротвейлери [28, 37, 41, 42]. Накопичений на сьогодні статистичний матеріал в Україні [23, 28, 35, 40] щодо спонтанних неоплазій у тварин не завжди дозволяє виявити закономірності з високою достовірністю, що зумовлено недосконалістю науково-методологічної бази моніторингу

пухлинної патології та різнобічністю її первинного матеріалу, а міжнародна систематика онкологічної патології використовується лише в одиничних випадках [28].

Здебільшого вивчення патогенезу неоплазійного процесу відбувалося [5, 30, 32] через призму патоморфологічних досліджень (цитологічних і гістологічних), які дозволяли лише типувати пухлини за морфологічними ознаками та характером росту (доброякісний чи злоякісний), але не розшифровували їх молекулярно-біологічних механізмів.

У зв'язку з цим, останнім часом зарубіжні дослідники [17, 43] все більше звертають увагу на молекулярно-біологічні механізми онкогенезу в дрібних домашніх тварин, зокрема, біологічні фактори експресії генів, які у ряді випадків також володіють більш точними прогностичними критеріями, ніж клініко-патоморфологічні та біохімічні. Так, доведено [43], що важливим етапом у молекулярних механізмах прогресії новоутворень молочної залози є епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМТ), що характеризується втратою епітеліальними клітинами полярності та набуття ними рухливості. Також встановлено [44] біологічне значення тканинних маркерів, які відображають морфогенетичну фазу пухлини і механізми регуляції пухлинного розвитку (рецептори стероїдних гормонів, фактори росту і проліферації та їх рецептори тощо).

Виявлена [45–47] активна роль окремих генних порушень у механізмах неоплазійних процесів та їх прогностичне значення, що підтверджується достовірною кореляцією експресії генів із рівнем глутатіону як важливого агента антиоксидантного захисту клітин, збільшенням вмісту мікроРНК-21 і мікроРНК-10б та зменшенням виявлення мікроРНК-34а в неоплазійній тканині, надлишковою продукцією не тільки міоепітеліальними, а й епітеліальними клітинами, Р-кадгеринів (Ca^{2+} -залежний глікопротеїд, який відноситься до сімейства генів, що кодують молекули адгезії).

За пухлин реєструється підвищення експресії апоптоз-асоційованих протеїнів Bcl-2, Bcl-X_L, Hsp 70, Hsp 90 на тлі зменшення Вах та каспаз 8- і

3-протеїназ, які присутні у клітині в неактивній формі [48, 49]. Крім того, процеси розвитку пухлин молочної залози у людей та собак зумовлюють мутації в деяких генах, включаючи BRCA1, BRCA2 і p53 [50–52]. Білок p53, як супресуючий пухлинний ген, може індукувати апоптоз. Якщо відновлювальні механізми, які активуються p53, не зможуть усунути пошкодження ДНК, індукується апоптоз і таким чином проявляється захисний ефект проти передачі порушень ДНК [53].

Встановлено [54, 55], що розвиток новоутворень супроводжується пригніченням механізмів імунологічного захисту організму внаслідок гетерогенності і слабкої антигенності пухлин-асоційованих антигенів, продукції неоплазіями імунодепресивних факторів, ефективної конкуренції за пластичні і енергетичні ресурси, загального токсичного впливу. Незважаючи на значну кількість публікацій [56–59], присвячених вивченню питань імунного захисту і розробці засобів активації протипухлинного імунітету, проблема “неоплазія–імунітет” далека від вирішення, що насамперед, пов’язано із багатогранністю молекулярно-клітинних механізмів їх взаємодії.

Водночас необхідно взяти до уваги, що молекулярно-біологічні властивості новоутворень, здебільшого виявлені на моделях лабораторних тварин або клітинних ліній *in vitro* [56], а це, з огляду на багатфакторність неоплазійного процесу, його розвиток у межах цілісного організму, не завжди може реалізуватись у випадку конкретних нозологічних одиниць пухлин чи біологічних видів.

Поряд з цим ключову роль у механізмах інвазії, росту, інфільтрації та метастазування неоплазій відіграє пухлинний ангіогенез, який у свою чергу, залежить не тільки від факторів росту, а й системи гемостазу. З іншого боку, пухлинна та зв’язана з нею хірургічна агресії спричиняють зміну гемостазіологічного профілю організму, клініко-патогенетичне значення якого за більшості онкологічної патології, у тому числі за пухлин молочної залози у собак, є недостатньо вивченим. Такі дослідження як зарубіжних

[60, 61], так і вітчизняних [62, 63] авторів, не мають системного характеру, зокрема у більшості випадків вони стосуються окремих показників гемостазу в контексті перебігу запалення і механізмів апоптозу за неоплазій.

Останні публікації свідчать [64, 65] про певний прогрес, у першу чергу в медичній онкології: боротьба з факторами ризику знижує захворюваність на 25 %; кількість позитивних результатів лікування підвищилась з 20 до 40 %; досягнута 5-річна виживаність у 75 % пацієнтів за раку молочної залози, матки, сім'яників [1]. Водночас залишаються не вирішеними низка питань, які зумовлюють пошук альтернативних шляхів впливу на патогенетичні ланки неопластичного процесу з метою підвищення ефективності лікувальних заходів [66].

Сучасні тенденції вирішення проблеми неоплазій базуються, насамперед, на останніх досягненнях молекулярної онкології і розробці таргентних препаратів, а також удосконаленні методів хірургічного втручання та схем консервативної терапії [67], що цілком стосується і ветеринарної онкології.

Аналіз стану вирішення проблеми онкологічної патології у ветеринарній медицині України свідчить про наявність лише окремих публікацій, які стосуються змін гематологічних та біохімічних показників крові [40, 68], опису клінічних [30, 33, 69], патоморфологічних [36, 70, 71], рентгено- і сонографічних [72] змін за пухлин у собак. Проте ці дослідження не відображають у повному обсязі патогенетичні особливості неоплазійного процесу та не можуть бути використані у ролі критеріїв оцінки ризиків за його певних нозологічних форм.

Недосконалість методологічних підходів до комплексного дослідження онкологічно хворих тварин зумовлює незначний обсяг досліджень патогенезу пухлин у собак, відсутність етіологічно та патогенетично обґрунтованого лікування неоплазій і критеріїв оцінки його ефективності, залишаючи лідируючу позицію за хірургічним втручанням [1, 73, 74], яке у більшості випадків не дозволяє отримати стабільні результати. Спроби удосконалення

техніки оперативного видалення пухлин не вирішують дискусію щодо його ефективності [75, 76], за виключенням застосування нових інструментальних методів [77].

Не вирішеною залишається проблема подовження медіани виживаності, зменшення рівня рецидивування і метастазування [78], а також післяопераційних ускладнень, які перебігають на тлі вираженої больової реакції запального генезу [65]. В цьому контексті надзвичайно важливими представляються мінімізація інтраопераційної крововтрати і патогенетично обґрунтована корекція запальної та гемостатичної реакцій у ранній післяопераційний період як факторів і предикторів дисемінації пухлинних клітин, неоплазійного ангиогенезу та метастазування новоутворень.

Водночас найбільш поширеною схемою комбінованого методу лікування неоплазій, у тому числі за пухлин молочної залози у собак, є поєднання їх хірургічного видалення з ад'ювантною і неад'ювантною хіміотерапією [34, 79–81], яка навіть за використання сучасних метроромних протоколів лікування супроводжується токсичною реакцією з боку організму [64, 82–84], а рівні метастазування та рецидивів залишаються досить високими – у межах 20–50 % [27, 32, 80, 85].

Тобто, перспективним залишається пошук новітніх методів хірургічного видалення пухлин з вираженим гемостазійним ефектом та фармакологічних засобів контролю неоплазійного процесу в організмі без вираженого негативного впливу на нього. Одним із можливих напрямків вирішення даної проблеми є оптимізація запальної та гемостатичної реакцій, яка вже впроваджується в гуманній медицині [86–90]. У ветеринарній медицині, як вітчизняній, так і зарубіжній, дослідження в цьому напрямку обмежуються описом наявних зрушень та окремими спробами фармакологічного впливу на систему гемостазу [60, 62, 91].

Отже, обґрунтування патогенетичної ролі системи гемостазу та її фармакологічної корекції за електрохірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак на підставі вивчення клініко-морфологічних і

гемостазіологічних особливостей неоплазійного процесу в залежності від нозологічних форм пухлин є актуальним для вирішення проблеми підвищення лікувальної ефективності 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), де дисертант є одноосібним виконавцем, та “Клінічна корекція екологічних деструкцій антропогенного походження у свійських тварин Придніпровського промислового регіону” (номер реєстрації 0115U002143), в якій 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 височастотного 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, інструментальні (рентгенографія), морфологічні (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, лейкограма), фізичні (швидкість осідання еритроцитів, гематокрит, кольоровий показник крові), біохімічні (гемоглобін, загальний білок, альбумін, церулоплазмін, малоновий діальдегід, оксид азоту, фібриноген, розчинний фібрин, α_2 -макроглобулін, α_1 -інгібітор протеїназ), гемостазіологічні (активованій частковий тромбластиновий 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 пухлин 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, спаніелі, 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-ох 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 ацелізином 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), програмах підвищення кваліфікації державного навчального закладу “Дніпропетровський обласний навчальний центр підготовки, перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів АПК” та у практичній діяльності лікарень ветеринарної медицини м. Дніпро: Навчально-науково-виробничого клініко-діагностичного центру факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ, державної лікарні ветеринарної медицини Шевченківського та Соборного районів м. Дніпро, “Біосвіт”, “ЗооВетЦентр”,

“Vet Life Clinic”, “Ветсервіс”, “Добрий лікар”, “Акела”.

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 результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних наукових та 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 – виробництву” (Біла Церква, 2012); III Всеросійській міжвузівській конференції з ветеринарної хірургії (Москва, 2013); “Иновации, 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 Всеросійська міжвузівська конференція 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).

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

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширеність, етіологічні фактори та критерії класифікації неоплазій молочної залози у собак

Пухлини молочної залози є одним із найбільш поширених неоплазійних уражень у людей та дрібних домашніх тварин, яке реєструється у близько 50 % онкохворих пацієнтів [92]. Разом з тим проблема онкозахворюваності досить складна, оскільки розвиток неоплазій пов'язаний із метаплазією власних клітин, молекулярно-біологічні механізми якої поки що далекі від повного осмислення. У зв'язку з цим, встановлення етіологічних факторів і вивчення патогенезу новоутворень залишається актуальним уже протягом тривалого часу. Крім того, лише їх глибоке і всебічне розуміння дозволить розробити новітні та сучасні методи профілактики, лікування і реабілітації онкохворих.

На жаль, достовірно не можливо оцінити інформацію щодо поширеності неоплазій у тварин, що пов'язано із відсутністю чіткого обліку захворюваності у межах окремих країн, регіонів та областей. Наявна лише одинична, розрізнена, недостатньо систематизована інформація, яка стосується найбільш поширених пухлинних уражень у тварин на обмеженій території. Аналіз поширеності новоутворень ускладнюються різними підходами до вивчення цього питання: в одних випадках враховуються лише клінічні ознаки, в інших – результати дослідження секційного матеріалу тощо.

Суттєвий вплив на статистичні показники спричинюють фактори поширеності та близькості до людини того чи іншого виду тварин, а також їх господарське використання. В той же час доведено [93, 94], що неоплазійні ураження реєструються у всіх видів тварин. Так, пухлини у великої рогатої худоби виявляють у 10,6–11,2 % від загалу поголів'я, у коней – 1,1–8,6 %, дрібної рогатої худоби – 1,6, свиней – 0,1, собак – 9–30, котів – у 3,2 % [6, 95, 96].

Зокрема, наводяться результати статистичного аналізу біопсійного матеріалу в різних видів тварин К.С. Kimura et al. [94], згідно яких новоутворення верифіковані у 16 % випадків, із яких 92 % – у собак, 4 % – котів, 3 % – коней, 1 % – у рогатої худоби.

Структура пухлинних уражень за видами тварин свідчить про наявність певних видових особливостей їх поширеності. Так, у коней найбільш часто діагностують ураження шкіри (більше 50 % – карциноми, до 5 % – папіломатоз) [94, 97, 98], пухлини верхніх дихальних шляхів [17] і легень [99], а рідко неоплазії носових ходів і придаткових пазух носа [100].

Найбільш поширені у великої рогатої худоби онкохвороби крові (лейкемія – до 20 %, лімфома – до 7 %) та шкіри (карциноми до 53 %, папіломи – 7 %), але рідко реєструються пухлини очного яблука (0,64 %), шлунково-кишкового тракту (0,01 %) [95, 101, 102, 103].

У дрібних домашніх тварин у структурі пухлинної патології переважають ураження шкіри та молочної залози – до 50 % [33, 104]. Значно рідше, в межах 1–3 %, реєструють неоплазії ока, зовнішніх статевих органів, сечового міхура, печінки [105, 106].

Таким чином, пухлини найбільш поширені серед собак та котів, які мають найбільші популяції у порівнянні із іншими видами тварин, а перебуваючи поряд з людиною в умовах мегаполісів, піддаються несприятливому впливу канцерогенних факторів оточуючого середовища.

Спонтанні новоутворення у структурі хірургічної патології собак складають 8–18 %, серед яких ураження молочної залози реєструють у 25–30 %, шкіри – 25 %, скелета – 3,9–5,8 %, репродуктивної системи – 5–15 %, лімфоми – у 3 % випадків [21, 107–110].

Поряд з цим, встановлені вікові закономірності неоплазійного ураження молочної залози у собак. Зокрема, середній вік тварин з цією онкопатологією становить $8 \pm 0,48$ років з поступовим збільшенням та піком захворюваності у 5–10-річному віці, коли кількість цих пацієнтів складає близько 60 %. В подальшому вона зменшується, що пов'язано з природною

загибеллю тварин [37, 111]. За даними [112] пік захворюваності на рак молочної залози у собак приходиться на 8–10 років (29,1 %), тоді як у віці 12–15 років відбувається її різке зниження (6,0 %), а у тварин старших 15 років вони зустрічаються тільки у 1,7 %.

За анатомо-топографічною ознакою найчастіше новоутворення молочної залози у собак зустрічаються в ділянці каудальної частини черевної стінки (41 %) і в пахвинних пакетах (36 %) [37].

За гістоморфологічними ознаками пухлини молочної залози у собак поділяються на злоякісні та доброякісні, а їх співвідношення складають близько 50/50. При цьому у молодшій віковій групі тварин (до 2 років) превалюють злоякісні новоутворення [24]. Патоморфологічно у собак, як правило, діагностують рак комплексного типу (21–53 %), переважно високо (22 %) та помірно диференційований (42 %). Причому в абсолютній більшості випадків виділяють карциному – 46–83 %, значно рідше змішані злоякісні неоплазії – 11,3 % і саркоми – 0,5–5,7 % молочної залози [37, 111, 112]. Вузлова форма пухлинного росту діагностується у середньому в 61 %, а дифузна – в 39 % випадків. Первинні метастази виявляють у 42 % пацієнтів у лімфовузлах, а віддалені – у 16,5 % тварин і переважно у легенях (36 %) [111].

Незважаючи на значну кількість досліджень, породна сприйнятливість у собак до новоутворень молочної залози не була доведена, а отримані результати, як вважають [24], зумовлені більшою поширеністю окремих порід у певних регіонах.

Природно, що на відміну від самок, у псів пухлини молочної залози реєструються лише в одиничних випадках і частіше у вигляді доброякісних уражень. Це прості аденоми у віковому проміжку від 2 до 14 років за середнього показника 9,2 років та за наявності в анамнезі надлишкової ваги, неоплазій сім'яників, терапії статевими гормонами [113].

Незважаючи на значну кількість досліджень, на сьогодні немає консенсусу щодо етіології неоплазійних процесів. Зокрема, це стосується і

неоплазій молочної залози. За даними епідеміологічних та експериментальних досліджень [9, 114] домашні тварини чутливі до тих самих канцерогенів, які спричиняють неоплазії у людини. Проте, новоутворення у дрібних домашніх тварин розвиваються з моменту експозиції канцерогенів значно швидше, ніж у людини.

Значну увагу дослідники [115–117] акцентують на канцерогенній ролі забруднюючих факторів оточуючого середовища, які потрапляють в організм інгаляційно чи орально. Визначено більше 80000 хімічних речовин, серед яких промислові хімікати, розчини хлору, продукти горіння, пестициди, барвники, радіація, побічні продукти знезараження води, фармацевтичні субстанції, що можуть спричинити мутації в геномі організму та викликати розвиток неоплазій як у людей, так і у тварин. З них більше 250 є канцерогенними факторами по відношенню до молочної залози [118, 119].

Водночас етіологічні аспекти неоплазій молочної залози, на відміну від інших пухлин, залишаються найменш вивченими. Зокрема, до факторів ризику їх розвитку у собак відносяться гормональний і репродуктивний статуси, а також спадкова схильність [120, 121].

У виникненні новоутворень молочної залози значну роль відіграють ендокринні чинники, пов'язані із патологією яєчників, наднирників, щитоподібної залози, що зумовлюють ендокринний дисбаланс організму тварин та, відповідно рецепторну дисфункцію клітин молочної залози [122, 123]. При цьому сприяючими факторами вважають [124] зниження активності прогулянок і якості годівлі, які прямо чи опосередковано негативно впливають на екстер'єрно-психологічні показники та відтворювальну функцію.

Серед 60 ймовірних та 150 можливих речовин і факторів, контакт з якими пов'язаний із реальним ризиком розвитку пухлин, окремі автори [125] ключовими вважають мікробні агенти, асоційовані із канцерогенезом. Частота таких випадків складає близько 20 % [126].

Необхідно відзначити, що питання поширеності неоплазій у дрібних

домашніх тварин, як правило, розглядається [28, 35] в контексті їх частки у загальній структурі ветеринарної допомоги або хірургічної патології та за анатомо-топографічною локалізацією неоплазійного процесу. При цьому фактично зовсім не враховуються патогенетичні механізми та класифікація пухлин. Водночас на відміну від іншої патології, патофізіологічною основою якої є запальний процес чи порушення метаболізму, за онкопатології у визначенні стратегії і тактики лікування, прогнозуванні її перебігу надзвичайне значення мають гістоморфологічна і клініко-патоморфологічна оцінка її нозологічних форм. Причому, систематизовані їх клінічно-патоморфологічні критерії дозволяють достатньо об'єктивно визначити патофізіологічний профіль пухлин.

Клінічна оцінка за неоплазій молочної залози у собак вимагає аналізу наступних факторів: сигналізування, загальний стан, тривалість ознак, динаміка росту пухлини, рецидивування, розмір, місце розташування, кількість уражених залоз, наявність виразок, фіксація до шкіри або тканин черевної стінки, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, лімфедема кінцівок, деформація соска, наявність віддалених метастазів [33].

Прийнято розрізняти дві основні клінічні форми раку молочної залози: вузлову, що реєструється найбільш часто – у близько 67 % випадків, і дифузну, яка ділиться на інфільтративно-набрякову, мастоподібну та панцирну [111].

Як один із важливих показників клітинної організації пухлини, розглядається її розмір, який взаємопов'язаний із злоякісністю (гістологічно верифікованою), зменшення виживаності на тлі зниження рівня прогестерону [127, 128]. Так, за розмірів, менших за 4,1 см, зареєстровано достовірно більшу виживаність ($p=0,0007$) та меншу ймовірність рецидивування ($p=0,0005$) [129].

Клінічний перебіг пухлин молочної залози у собак нерідко супроводжується метастазуванням, частіше у легені (80 %), печінку (33 %) і кістки (2,8 %), значно рідше – в головний мозок і лімфатичні вузли [111].

Характер неоплазійного процесу в молочній залозі не завжди відповідає гістологічній структурі. Так, доброякісні пухлини можуть супроводжуватися метастазуванням, а комплексні аденоми і змішані новоутворення часто мають гістоморфологічні ознаки злоякісності, незважаючи на доброякісну біологічну поведінку [61].

В цілому спостерігається подібність епідеміологічних і патоморфологічних характеристик спонтанних неоплазій молочної залози у собаки та людини, а це відповідні молекулярні мішені, гістологічна будова, біологічна поведінка, реакція на традиційні методи лікування [130–134], в тому числі набута резистентність до терапії рецидивів і метастазів [135], а також схожість геномів людини і собак [136]. У зв'язку з цим собаку все більше обирають як модель для вивчення раку молочної залози у людини.

Собаки великих та гігантських порід значно більші за розмірами, порівняно із метисами та іншими лабораторними тваринами, чим забезпечують генетичну різноманітність, подібну до людей [136]. Спонтанний рак молочної залози у собак розвивається у контексті природної імунної системи, в якій неоплазія та її мікрооточення є сингенними. На відміну від мишей, собаки розділяють загальне середовище з людиною, піддаючись впливу одних і тих самих канцерогенів, на тлі яких неоплазії розвиваються через декілька років [137]. Також спільними є загальні фактори ризику виникнення новоутворень молочної залози: вік, лікування прогестероном, ожиріння, вживання певних продуктів [136].

Важливу подібність раку молочної залози у людини та собаки представляє собою загибель від метастазування [138, 139], причому в обох випадках важливим первинним прогностичним фактором є наявність неоплазійних клітин у регіонарних лімфовузлах [140] із подальшою появою вторинних пухлинних вогнищ у легенях [141].

Проте, незважаючи на схожість певних закономірностей канцерогенезу в людей і тварин, у собак участь в ньому регіонарних лімфатичних вузлів не має суттєвого значення [141], оскільки для них характерна первинна

множинність неоплазій молочної залози [142].

Таким чином, домашні компаньйони володіють багатьма епідеміологічними, біологічними і клінічними характеристиками, які заповнюють проміжок між *in vitro* та *in vivo* у розумінні багатьох складних молекулярно-біологічних аспектів неоплазій у людей [11].

Подібність клінічного прояву, патоморфологічних змін, патогенетичних механізмів є підґрунтям для використання у ветеринарній медицині принципів класифікації неоплазій, розроблених ВООЗ. Застосування різних методів класифікації пухлин і відсутність єдиних критеріїв для диференціації різних типів новоутворень унеможливають проведення статистичного аналізу як загибелі тварин, так і ефективності лікувальних заходів [61]. Водночас, доведена [143–146] принципова подібність етіології, патогенезу, клініки та морфології пухлин молочної залози у собак та людини є основою для використання принципів їх класифікації, запропонованих у гуманній медицині. Так, зарубіжні ветеринарні дослідники з успіхом застосовують у тварин патоморфологічну класифікацію пухлин „Elston and Ellis grading method”, яка використовується в гуманній медицині [147].

Основою для гістологічної класифікації пухлин, адаптованої до тварин є систематика L.N. Owen (1980). Саме на неї у більшості випадків посилаються дослідники з проблем ветеринарної онкології [40, 148–151].

У відповідності до діагностичних критеріїв ВООЗ, пухлини у собак розділяються на 4 класи, основу яких складають числові позначення різних категорій для визначення поширення пухлин в організмі, а також наявність або відсутність локальних і віддалених метастазів [148]. Остання класифікація ВООЗ пухлин м'яких тканин представлена у 2013 році [152]. В той же час, у ветеринарній медицині можливе застосування удосконалених (уточнених) класифікацій, представлених у гуманній медицині [153]. Також запропонована альтернативна класифікація неоплазій на основі етіологічних факторів: пухлини злоякісної проліферації; неоплазії, спричинені

трансгенними мікроорганізмами (гібрид мікробу і соматичної клітини); новоутворення дизембриогенезу. За цією класифікацією поняття “зляжкісність” визначається не етіологічними факторами, а ступенем ураження та станом тканин і клітин [154].

Таким чином, новоутворення різних тканин і органів діагностуються у всіх видів тварин, але найбільш часто вони реєструються у собак і кішок. У структурі онкологічної патології чільне місце займають неоплазії молочної залози, які демонструють щорічне збільшення кількості реєстрації на тлі зменшення середнього віку онкопацієнтів. Проте, наявні результати досліджень не виходять за межі констатації фактів поширення, клінічного прояву, опису патоморфологічних змін, спроб копіювання лікувальних протоколів, що недостатньо для розуміння механізму поширення випадків пухлинної трансформації клітин. За результатами моніторингових досліджень виділено групи тварин із високим ризиком розвитку новоутворень молочної залози, який зумовлений поєднанням впливом ендо- та екзогенних факторів (радіоактивне опромінення, вікові зміни, породна схильність, канцерогенні компоненти корму, порушення метаболічних процесів в організмі, гормональний і ендокринний статус, хронічні запалення молочної залози, надлишкова вага тощо).

При цьому поліетіологічність і багатогранність клінічного прояву та патоморфологічних змін пухлинної тканини на тлі відсутності єдиної статистичної бази щодо онкозахворюваності у собак спонукають до подальших досліджень поширеності неоплазій молочної залози у собак, встановлення достовірних критеріїв їх ризику та ефективності лікування.

1.2. Молекулярно-біологічні та клініко-патогенетичні механізми неопластичних процесів

На жаль, проблема достатньо повного і всебічного розуміння патогенезу онкологічних хвороб залишається актуальною, що зумовлено високою варіабельністю перебігу онкогенезу. Дискусійність багатьох питань

канцерогенезу пов'язана також із різноплановістю участі одного і того ж фактору в неоплазійних процесах.

Багаторічними дослідженнями доведено [47, 51, 53, 60, 140], що ключовим моментом утворення пухлини є зміни в геномі клітин, але власне сам механізм подібних зрушень до кінця не з'ясований, хоча в останні десятиріччя був досягнутий значний прогрес як в ідентифікації генів, порушення функцій яких призводять до розвитку раку молочної залози, так і у визначенні ролі кодованих ними білкових продуктів.

Індукція пухлинного процесу не виникає як наслідок простої одноразової мутаційної події [155]. Канцерогенез носить “багатокроковий” характер. Для формування злоякісної неоплазії необхідні мінімум дві або більше мутацій одного і того ж клону – прабатьківської і дочірньої. В той же час, ймовірно, розвиток онкогенної трансформації ще не означає формування пухлинного процесу і тим паче захворювання. В мутації клітин, яка виникає під впливом різних індукторів канцерогенезу, принципово приймають участь категорії генів: онкогени (стимулятори функцій); гени росту і проліферації клітин (Myc, Ras, Los, ABL); антионкогени (зумовлюють втрату функції); гени, які відповідають за програмовану загибель клітин (апоптоз), відмінюючи програмовану загибель (Bcl-2) та гени смерті клітин (p53).

Встановлено [156], що гени, які задіяні в регуляцію процесів клітинного циклу, диференціювання, морфогенетичних реакцій та апоптозу, можуть бути об'єднані в декілька сигнальних каскадів, зміни в яких спричинюють виникнення злоякісних новоутворень. До них відноситься фактор росту сімейства TGF- β 1, який функціонально пов'язаний як із супресією, так і прогресією пухлин. Гальмування неоплазійного росту реалізується за рахунок здатності TGF- β 1 інгібувати проліферацію епітеліальних клітин, індукувати апоптоз і знижувати активність теломерази. Промоція пухлинного росту зумовлена його участю в процесах епітеліально-мезенхімального переходу, ангіогенезу та формуванні імунної супресії.

В пухлинних клітинах за раку молочної залози виявлені [157]

множинні генетичні порушення: хромосомні перебудови із втратою 8p, 11q, 13q, 14q ділянок хромосом, подовження 6q22, 8q22, 11q13, 17q22-24, 20q13, мутації генів BRCA1 і BRCA2, гіперекспресія ErbB2. Особливу увагу привертають варіанти гену Foxp3, який відіграє роль супресора HER-2/ErbB2.

Гіпотеза імунного нагляду припускає, що імунна система проводить моніторинг організму щодо виявлення злоякісно трансформованих клітин, викликає загибель більшості із них та пригнічує ріст інших [158]. У відповідності до цієї ролі, багаточисельні компоненти імунної системи, такі як цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), природні кілери (NK) та антитіла можуть проявляти потенційну активність проти неоплазійних клітин. Пухлинний імунітет специфічний до імунізуючих клітин неоплазій і опосередкований Т-лімфоцитами CD/4 і/або CD/8 за участі у деяких випадках NK.

Згідно концепції матричного репрограмування клітин [159] швидка реакція імунітету ґрунтується на тому, що при появі патогену захисні механізми відтворюються із попередньої імунної матриці та забезпечують відновлення порушеного гомеостазу. Пухлина порушує функціонування окремих ланок системи і трансформує гомеостатичний механізм матриці в різні пропухлинні програми: ангіогенезу, виживання, інвазії та метастазування. Зокрема, новоутворення переорієнтовує фактор некрозу пухлини з власного знищення на участь у механізмах інвазії.

Одним із факторів ризику пухлинної прогресії, а також патогенетичною основою важких ускладнень інфекційної природи є імунодефіцитні стани (ІДС) [160]. В умовах розвитку В-залежних станів порушуються процеси антитілозалежного цитолізу неоплазійних клітин. За А-залежних ІДС порушуються початкові етапи елімінації пухлинних клітин у зв'язку із недостатністю моноцитарно-макрофагальних реакцій. У випадку Т-залежного імунодефіцитного стану система лімфоцитів не забезпечує відповідний імунологічний нагляд за внутрішнім середовищем.

Імунодефіцитний стан може бути спричинений стресом, який супроводжується лізисом і апоптозом лімфоїдної тканини внаслідок викиду гормонів адаптації, зокрема АКТГ і глюкокортикоїдів.

В регуляції непластичної трансформації та прогресії шляхом впливу на активність комплементарних генів-мішеней і місцево продукованих факторів приймає участь сигналізація рецепторів стероїдних гормонів. Рецептори естрогену-альфа (PE) та/або прогестерону, які представляють собою провідні стимулятори росту і розвитку новоутворень, присутні у близько 70 % пацієнтів [161]. Після рецепції клітиною естрогену формується елемент відповіді естрогену (ERE), з яким рецептор PE взаємодіє за рахунок “основного” або “альтернативного” зв’язування. В другому випадку контакт відбувається через інші ДНК-пов’язані транскрипції, стабілізацію чи прив’язування додаткових ко-факторів до цього комплексу. Також естрогенний рецепторний шлях регулюється мембранними рецепторами тирозин-кіназами, включаючи рецептор епідермального (EGFR) та інсуліноподібного (IGF1-R) фактору росту і HER2.

Біологічні ефекти естрогенів опосередковуються двома типами рецепторів естрогенів – $ER\alpha$ та $ER\beta$ [162], які, подібно до рецепторів андрогенів, належать суперсімейству лігандзалежних ядерних транскрипційних факторів. За прямої участі рецепторів естрогени не тільки індукують проліферацію епітелію і синтез стромальних факторів росту, а й підвищують продукцію VEGF, сприяючи реваскуляризації пухлин.

Проліферативні процеси за канцерогенезу регулюються також апоптозом [163], рівень якого визначається зовнішніми і внутрішніми сигналами, що надходять у клітину через рецептори. Для молочної залози такими рецепторами є естроген, прогестерон і HER2/neu. Рівень апоптозу в пухлинній тканині молочної залози має достовірно позитивну кореляцію із інтенсивністю проліферативної активності та експресії рецепторів естрогену [164].

Встановлено [165], що у неоплазованих тканинах молочної залози,

порівняно з поряд розташованою морфологічно незміненою тканиною, можливі як підвищення, так і зниження експресії мРНК-рецепторів естрогену і прогестерону. При цьому підвищення експресії мРНК-рецепторів прогестерону виявляється в пухлинах зі зниженою проліферативною та антиапоптозною активністю.

Повноцінне функціонування гемостазу забезпечує єдина регуляторна поліфункціональна система, яка включає кінінову, фібринолітичну та коагуляційну ланки [133, 166, 167]. Відомо [60, 63, 88–90], що, з одного боку, компоненти системи гемостазу, особливо активатори фібринолізу, можуть бути факторами агресії пухлинного росту, з другого, забезпечувати захист неоплазійних клітин, а крім того продукти життєдіяльності новоутворень можуть зумовлювати дисфункцію гемостазіологічної функції з дезорганізацією гемодинаміки і мікроциркуляції. Однак, клініко-патогенетичні критерії цих процесів залишаються маловідомими.

В механізмах онкогенезу одну із ключових біологічних та патофізіологічних ролей відіграє фібриноген [168], який приймає участь у процесах злоякісної трансформації, прогресування раку молочної залози, а також клітинній сигналізації [169]. У присутності тромбіну фібриноген утворює щільний шар фібрину навколо неоплазійних клітин, захищаючи їх від контакту з клітинами-кілерами і природними цитотоксичними агентами [86, 170–172]. Зокрема, на моделі штучно викликаного новоутворення молочної залози у щурів доведено [173], що експериментально спричинена гіперфібринемія посилює коагуляцію та значно збільшує кількість колоній пухлинних клітин. У 26 % випадків відкладення фібриногену виявляли в прилеглих до пухлини клітинах, тоді як у 84 % – навколо кровоносних судин [174].

Незважаючи на неоднозначність інформації щодо рівня фібриногену в онкохворих [175–178], у більшості випадків, як у людей, так і у собак, реєструють підвищення його концентрації в плазмі крові, особливо у випадках рецидивування і метастазування пухлин, а значно рідше –

зниження. За даними O'Donnell M.R. et al. [176] за неоплазій молочної залози вміст фібриногену в плазмі крові суттєво перевищував показники клінічно здорових собак у 44 із 53 випадків (420 ± 30 проти 220 ± 10 мг/дцл), але був зниженим у 9 пацієнтів. Хоча результати, отримані D.P. Pérez-Alenza et al. [178], вказують на відсутність виражених змін даного показника у собак за карциноми на стадії запальних явищ (середній рівень становив 188 мг/дцл).

Ряд дослідників [179–182] акцентують увагу на тому, що високий рівень фібриногенемії корелює зі злякисністю процесу. Зокрема [86], у людей із злякисними неоплазіями молочної залози, легень, яєчників, товстої кишки, шлунку має місце підвищення концентрації фібриногену у 2–2,5 рази у порівнянні із здоровими пацієнтами.

Водночас концентрація фібриногену, який також відноситься до білків гострої фази, залежить від інтенсивності запального процесу, що особливо важливо у випадках розвитку синдрому системної запальної відповіді та дифузному розповсюдженні ракових клітин [177, 183].

Доведено [170, 184] важливу роль у процесах росту пухлини та її метастазуванні розчинного фібрину, що створює первинну матрицю, яка підтримує ріст неоплазійної тканини і кровоносних судин та дисемінацію її клітин. За пухлин кореляція розчинного фібрину із судинним ендотеліальним фактором росту реєструється в 100 % випадків [174].

Активація коагуляції зі збільшенням у крові концентрації мономерів фібрину посилює адгезію тромбоцитів до циркулюючих клітин новоутворень, чим спричиняє метастазування [88] та імуносупресивну дію, що зумовлює інгібування лімфоцитів і зниження їх цитотоксичності щодо пухлинних клітин [185]. Це також призводить до розвитку ряду імунних реакцій першого типу (гіперчутливість уповільненого типу, аутоімунітет), які зумовлюють зв'язок між тромбозом, запаленням та пухлинними метастазами в умовах венозного кровотоку [186, 187].

Ветеринарними онкологами [188] було встановлено ознаки посилення коагуляційних процесів за новоутворень молочної залози та гемангіосаркоми

[189, 190], що узгоджується з даними гуманної медицини [191, 192]. Зокрема, за гемангіосаркоми собак реєстрували зниження концентрації фібриногену на тлі підвищеного в 2–3 рази рівня розчинного фібрину і продуктів його розпаду в крові [189] та у судинних порожнинах неоплазії [193].

Рівень накопичення фібрину і тромбоутворення характеризує стан коагуляційної ланки за відсутності доведеної кореляції даного показника із морфологічною структурою новоутворень [188].

Опубліковано ряд повідомлень, що описують пряму клінічну асоціацію новоутворень з іншими коагулюючими протеїнами, зокрема: тканинним чинником [194], фактором росту [195], тромбіном [196].

У дослідях на щурах [186] та собаках [197] підтверджено гіпотезу, що розчинний фібрин забезпечує зв'язок між раковими клітинами пухлин молочної залози і макрофагами, сприяє їх транспорту останніми.

За злоякісних новоутворень контроль пухлинного росту, інвазію та метастазування їх клітин шляхом впливу на ангиогенез і міграцію клітин здійснює фібринолітична система [198], участь якої в канцерогенезі пов'язана із активаторами плазміногену та інгібіторами протеолізу.

Коливання рівня фібринолітичної активності за неоплазій залежить від особливостей процесу та може мати відмінності навіть у різних клонах клітинних популяцій, отриманих від однієї батьківської лінії [199]. Зокрема, у собак активність фібринолізу збільшувалась в середньому: за гліоми – на 10 %, окремих видів сарком – на 20–50 %, за уражень нирок, легень і кишечника – на 10–37 %, але на тлі відсутності виражених змін у 54 % пацієнтів.

Активний вплив на процеси фібринолізу спричинює тромбінактивованій інгібітор (ТАFI) [200], уміст якого в плазмі крові підвищувався за доброякісних пухлин у 61,7 %, а злоякісних – у 75 % пацієнтів [201].

Одним із основних ферментів, що відповідає за деградацію фібрину в людей і тварин є плазмін, активація якого опосередкована активаторами

плазміногену (тканинного і урокіназного типу) [202, 203] і зумовлює прискорення фібринолізу та дисемінацію пухлинних клітин, сприяє розвитку гіперкоагуляції [204, 205]. Зокрема, у щурів за злоякісних новоутворень констатують підвищення на 72 % концентрація в крові D-димеру та на 51 % – інгібітора активатора плазміногену 1 типу [206].

Поряд з цим, тканинний активатор плазміногену (ТАП) є одним із ключових факторів у механізмах фібринолізу [203], процесах проліферації, інвазії і ангіогенезу шляхом участі у трансформації епітеліальних клітин і пухлинних фібробластів [207]. Його рівень за новоутворень молочної залози коливається у широкому діапазоні, корелюючи із прогнозом [208]: висока активність, як правило, реєструється за великих розмірів естроген-негативних неоплазій та вказує на підвищену агресивність новоутворення і зниження виживаності. Зокрема, за аденокарциноми у щурів із високим метастатичним потенціалом його рівень перевищував нормативні показники більш, ніж утричі [209–211]. Серед рецептор-позитивних новоутворень, навпаки, значна кількість пацієнтів мала низьку активність ТАП на тлі більшого відсотку виживаності [212].

Рівень активатора плазміногену урокіназного типу та його рецепторів uPAR у більшості випадків також підвищується за злоякісних пухлин [213]. Тобто, гальмування цієї пухлиносоціюваної системи активації плазміногену представляє собою одну із мішеней для терапевтичних стратегій. Водночас доведено [214], що у собак за тромбозу зовнішній активатор плазміногену має більш питому тромболітичну здатність, ніж урокіназа та зумовлює тромболізіс без системної активації фібринолізу, що дозволяє уникнути ризику метастатичних ускладнень.

В цілому, активація фібринолітичної системи за новоутворень молочної залози є прогностичним фактором ризику підвищення інвазивності пухлинних клітин та їх метастатичного потенціалу [215].

За новоутворень суттєвий вплив на коагуляцію і фібриноліз тканинних систем, а також перебіг запальної реакції після їх видалення спричиняє

α_2 -макроглобулін (як носій білка ІІ–6) [216–218], який також ініціює проліферативну та антиапоптозну сигналізацію [219]. При цьому [220], головне значення має не сам факт наявності даних білків у біологічних рідинах, а своєчасна зміна їх концентрації або конформаційного стану на кожній стадії розвитку запального процесу.

Припускають [221], що за взаємодії α_2 -макроглобуліну з ліпопротеїнами низької щільності рецептор-зв'язаного протеїну-1 (LRP1) запускається механізм скасування злорякисного потенціалу неоплазій, пов'язаний із гальмуванням проліферації неоплазійних клітин, їх міграції і закріплення.

Висока конформаційна пластичність цього білка, а також наявність додаткового гідрофобного сайту зв'язування дозволяють макроглобулінам приймати участь у різних, нерідко функціонально протилежних імунних реакціях [222], що пов'язано із відсутністю вибірковості при транспортуванні сполук, біологічно активних продуктів до пухлини, що зумовлюють її ріст або блокування [223]. α_2 -макроглобулін є основним транспортом багатьох білків, ферментів і цитокінів [222, 224, 225], а його різні конформаційні форми здатні як стимулювати, так і гальмувати процеси апоптозу [226]. Зокрема, відмічено, що він здатний інгібувати каспази, тобто тим самим гальмувати реакції апоптозу.

Доведена [227] роль низки протеолітичних ферментів у контролі ініціювання гемостазіологічних процесів, а також термінальних та інших стадій апоптозу та запалення. Ріст пухлин практично у всіх випадках супроводжується надлишковою секрецією ними гідролаз, що руйнують оточуючі тканини, та інгібіторів, які порушують фізіологічну рівновагу ендогенних білків, сприяючи інвазії і метастазуванню [228–230]. При цьому підвищена судинна проникність і порушення мікроциркуляції потенціюють розвиток запальних змін у тканинах пухлини [231].

В регуляції інвазивної і метастатичної здатність злорякисних новоутворень, в основі якої лежить деградація структурних елементів

“позаклітинного матриксу” [232], активну участь приймають чотири класи протеїназ [233]: серинові (активатор плазміногену, еластаза, катепсин G), металопротеїнази (колагенази I та IV типу, стромелізени), цистеїнові (ендо- та екзопептидази) і аспартатпротеїнази (катепсин D). Причому [232] перші метастази проявляються тільки після накопичення достатньої кількості ракових клітин із специфічними гено- і фенотиповими змінами.

Дія протеїназ регулюється потужною системою інгібіторів протеїназ, які за нормального функціонування тканин ефективно блокують протеолітичну активність [234]. Для здійснення процесів регуляції вирішальне значення мають каталізовані протеїназами реакції обмеженого протеолізу, до яких також відноситься взаємодія компонентів калікреїн-кінінової системи. Серпіни блокують наростання активності тканинних протеїназ і, забезпечуючи їх взаємодію з рецепторами, є основними протекторами клітин від агресивної протеолітичної деградації, зберігають в організмі постійну динамічну рівновагу системи “протеїназа–інгібітор” [235].

Встановлено [236], що асоційовані з пухлиною протеолітичні системи активації плазміногену і матриксних металопротеїназ не тільки відіграють важливу роль у формуванні інвазивного і метастатичного потенціалу пухлинних клітин, а й спричиняють суттєвий вплив на клінічний перебіг хвороби. Виділення багатьох матриксних металопротеїназ клітинами сполучної тканини, включаючи фібробласти і клітини запальної характеристики, представляє собою відповідну реакцію на виникнення новоутворення [237]. Спочатку припускали, що пухлинні клітини самостійно виробляють матриксні металопротеїнази, а стромальні клітини індукують їх секрецію неоплазіями, але пізніше за допомогою методу гібридизації *in situ* було доведено [238], що частіше їх експресує саме сполучна тканина. Крім того, протеолітичні системи здатні видаляти пошкоджені білки, саме тому їх розглядають як вторинні антиоксидантні системи [239].

Високий рівень активності катепсину B [240] позитивно корелює із злоякісністю пухлин, їх інвазивністю, метастатичним потенціалом

неоплазійних клітин різного типу і локалізації, несприятливим прогнозом перебігу хвороби; негативно – із тривалістю безрецидивного періоду.

Збільшення активності протеїназ, яке супроводжує неопластичну форму трансформації багатьох типів клітин, зумовлено не тільки посиленням біосинтезу ферментів, але й порушенням регуляції їх активності. Дослідження *in vivo* та *in vitro* ролі ендогенних інгібіторів за розвитку новоутворення підтверджують протипухлинний ефект цистатинів і стефінів [241].

Важливим регулятором канцерогенезу є оксид азоту [242], який представляє собою багатофункціональну молекулу і приймає участь у всіх етапах патогенезу злоякісних пухлин. Рівень експресії індукцибельної NO-синтази і високий вихід продукції оксиду азоту є тригером (пусковим механізмом) для коротко- і довгострокових сигналів, які у відношенні розвитку запального процесу можуть носити як активуючий, так і інгібуючий характер [243]. Направленість ефектів визначають п'ять факторів: стан метаболічних шляхів, які забезпечують індукцибельну NOS субстратами і кофакторами; стан інших шляхів, які можуть модулювати її індукцію і активність; молекулярні мішені, з якими взаємодіють оксид азоту і його похідні види (нітрати, нітроти, пероксинітрит); локальні фактори, такі як redox-стан клітин; наявність ендогенних захисних і антиоксидантних механізмів.

Вплив оксиду азоту на індукцію апоптозу вільними радикалами в пухлинних клітинах неоднозначний і залежить від концентрації та хімічної структури задіяних сполук [244]. Доведено [245], що онкологічний процес супроводжується ендогенною інтоксикацією, зумовленою незворотними змінами в метаболічних процесах, які виникають за окиснювального стресу. При злоякісній трансформації відбувається пристосування механізмів проліферації та апоптозу для забезпечення максимальної їх здатності до виживання і росту неоплазійних клітин за допомогою здатності пухлинних клітин екстрацелюлярно розкладати екзогенні гідропероксиди, а також

регулювати внутрішньоклітинний рівень вільних радикалів антиоксидантними ферментами.

При дисемінації новоутворень в організмі [246] спостерігається зниження в'язучої здатності альбуміну, що призводить до погіршення детоксикації тканин і наростання ендогенної інтоксикації. При цьому із збільшенням розповсюдженості пухлинного ураження реєструється надмірне накопичення NO-похідних в крові, які відіграють певну роль у розвитку процесів ендогенної інтоксикації і забезпеченні подальшої дисемінації неоплазії.

Пошкоджені внаслідок окиснення білки здатні формувати стійкі до протеолізу токсичні агрегати, що може призводити до апоптозу або некрозу клітин. Модифіковані білки, зруйновані протеосомами або протеазами до пептидів і/або амінокислот, можуть стати джерелом синтезу необхідних пухлинній клітині протеїнів [247].

Важливу роль у запальній реакції за пухлин відіграє церулоплазмін, білок гострої фази, який приймає активну участь у регуляції оксидантної рівноваги, що порушується внаслідок розвитку запальної реакції [248–250]: даний мультифункціональний мідьумістний білок здійснює антиоксидантний захист організму в екстремальних умовах [251].

Останні дослідження [252] підтверджують роль запалення, як джерела вільних радикалів і токсичних метаболітів, в етіопатогенезі злоякісних пухлин, через індукцію проліферації стовбурових клітин та фактору росту і ангиогенезу, які створюють оптимальне мікрооточення для трансформованих клітин, а також утворюють додаткові стромальні компоненти. У вогнищі запалення, зокрема накопичуються макрофаги, які активно продукують колонієстимулюючі фактори, цитокіни, що стимулюють проліферацію фібробластів, синтез та активацію металопротеїназ, спрямованих на порушення колагенового позаклітинного матриксу і формування умов передракового стану.

Матеріальною основою взаємозв'язку запалення і канцерогенезу [253],

з одного боку, є експресія нормальними епітеліальними клітинами рецепторів до цитокінів, хемокінів, імунорегуляторних і ростових факторів, з іншого – конститутивна експресія (при активації – секреція) цими ж клітинами цитокінів, ейкозаноїдів, дефенсинів, молекул міжклітинних взаємодій, оксиду азоту. Завдяки цьому епітеліальні клітини приймають активну участь у каскадних і мережевих механізмах, які визначають напрямок розвитку зазначених процесів. Причому [254], якщо хронічне запалення асоційоване із імуносупресією і пухлинним ростом, то гострий його перебіг може призвести до відторгнення і лізису новоутворення.

Імунорегуляторні механізми запалення представлені Т-регуляторними клітинами, супресорними клітинами мієлоїдного походження, супресорними макрофагами, які для виконання своїх функцій залучають гуморальні фактори: цитокіни IL-6, IL-10, IL-17, TGF- β , PGE2 фрагменти гіалуронату, NO-синтази, індоламін 2,3-діоксигеназа та медіатори [255].

Поглиблення існуючих уявлень щодо патогенезу пухлинних процесів, встановлення патогенетичного зв'язку між ступенем і характером розповсюдження новоутворень, тяжкістю клінічного прояву патології, з одного боку, та стану системних і локальних процесів ліпопероксидації, антирадикального захисту клітин, імунного, цитокінового статусу, гемостазу – з іншого, дозволяють обґрунтувати удосконалені об'єктивні критерії прогностичної оцінки несприятливих системних розладів, а також нові принципи підвищення ефективності комплексного лікування неоплазій [215, 256].

Підсумовуючи вище наведену інформацію, слід відмітити, що компоненти системи гемостазу, володіючи високою біологічною функціональністю і, взаємодіючи між собою за каскадним принципом, відіграють важливу роль у патогенетичних механізмах розвитку новоутворень, запалення та апоптозу. Проте наявна на сьогодні інформація не дозволяє повністю розкрити клініко-патогенетичні механізми коагуляційних і фібринолітичних процесів пухлин у появі персистенції,

прогресуванні та метастазії. Крім того, відсутня аналітична інформація, яка базувалась би на комплексній оцінці гемостазіологічного статусу онкохворих за певних нозологічних форм неоплазій, його хірургічної чи фармакологічної корекції з встановленням гемостазіологічних критеріїв її ефективності.

1.3. Сучасні принципи діагностики та лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин

1.3.1. Діагностичні критерії. Сучасний стан розвитку ветеринарної онкології дозволяє досягати досить стійкого лікувального ефекту або тривалих ремісій у значної кількості онкологічних хворих тварин за умов своєчасної та об'єктивної діагностики пухлин і раціональної лікувальної тактики.

Водночас, пріоритетним завданням у діагностиці неоплазій молочної залози є визначення прогностичних критеріїв низки факторів ризику, що дозволяє розробити ефективну тактику лікування. Патогенетично обґрунтована терапія в групах підвищеного ризику дає змогу покращити результати лікування та значно збільшити виживаність пацієнтів [257].

Незважаючи на встановлені [258] діагностично-прогностичні індикатори біологічної поведінки новоутворень молочної залози (гістологічний тип, вид росту, клінічна стадія, розмір, ступінь нуклеарної диференціації, плоідність ДНК), у дрібних домашніх тварин вона залишається складно прогнозованою, а тому необхідне подальше обґрунтування її верифікації у пацієнтів з високим ризиком рецидиву.

Для успішного вирішення проблеми діагностики новоутворень, потрібно застосовувати комплексний підхід, який дозволить з високим рівнем достовірності прогнозувати поведінку пухлини та становитиме основу для розробки лікувальних протоколів. Найбільш поширеним методом виявлення пухлин та прогнозування їх подальшої поведінки є клініко-патоморфологічне дослідження.

Першим діагностичним етапом, незалежно від особливостей

пухлинного ураження, виступає його всебічне і глибоке клінічне дослідження. Аналіз клінічного перебігу уражень молочної залози у собак дозволяє оцінити як місцеві зміни, так і загальний стан, пов'язаний із негативним впливом новоутворення на організм [129, 142]. На наступному етапі проводяться спеціальні дослідження, які включають біопсію пухлин та їх гістопатоморфологію, гістологічні методики, рентгенографію, ультразвукове сканування, тощо [259–262]. При цьому виділено ряд рентгено- та сонографічних критеріїв, візуалізація яких може стати вагомим аргументом щодо ідентифікації пухлинної патології [72].

Однак важливість та інформативність патогістологічного вивчення матеріалу за пухлин молочної залози не підлягає сумніву, тому воно залишається основним у прогнозуванні перебігу пухлинного процесу та виборі методу лікування [70, 263–266]. Водночас, хоча гістологічні дослідження підтверджують клінічний перебіг новоутворень у дрібних домашніх тварин у 70 % випадків, але цей метод діагностики, як правило, застосовується ретроспективно [267], що ускладнює використання його результатів [61].

Останнім часом для уточнення особливостей структурних змін новоутворень пропонується використання ультразвукового сканера [268] і рентгенографії [269].

Також запропоновано [146] комбінований цитогістопатологічний метод діагностики пухлин молочної залози у собак, який дозволяє уточнити тип новоутворення з рівнем вірогідності близько 90 %: за його допомогою виділяють добре (клас I), помірно (клас II) та мало (клас III) диференційовані неоплазії.

За встановлення діагнозу на доброякісні пухлини молочної залози у собак інформативність методу цитологічного дослідження витікань із соска складала 66,6 %, методу тонкогілкової біопсії – 91,6 %, інтраопераційного цитологічного методу – 85,2 %, комплексного цитологічного способу – 99,6 %. За злоякісних неоплазій ефективність зазначених методик становила

відповідно – 79,2; 75; 99,5; 100 % [270].

Набуває поширення магнітно-резонансна томографія [271], яка у більшості випадків використовується для діагностики неоплазій центральної нервової системи [272, 273]. Проте недостатня кількість інформації щодо її результатів зумовлює дискусійність інтерпретації контрастного посилення, інтенсивності сигналів, локалізації тощо. Одним із напрямків сучасної нейроонкології є флуоресцентна діагностика [274], що заключається у визначенні кордонів пухлини за допомогою флуоресценції фотосенсибілізаторів (5-амінолевулінова кислота), ефективність якої за неоплазій молочної залози складала 71,3 % [275].

В комплексі із іншими методами діагностики рекомендована термографія [276], яка дозволяє визначити наявність запального процесу в пухлинах, уточнити розміри і локалізацію новоутворення, а також провести моніторинг репаративної регенерації.

В гуманній медицині запропоновано [277] кількісне визначення товщини шкіри променевими методами (плікометрія, цифрова рентгенівська мамографія і ехографія) в якості точного та об'єктивного способу діагностики набрякової форми раку молочної залози, який забезпечує чутливість на рівні 94–97 %.

На сьогодні рутинними стали такі методи діагностики як ультразвукове дослідження молочної залози, морфологічна верифікація неоплазійної тканини. Тим не менше застосування додаткових, неінвазивних методів може покращити діагностику новоутворень, особливо за відсутності макроскопічних змін.

Окремі дослідники [278] дотримуються думки про те, що лімфогенне і гематогенне метастазування малігнізованих клітин відбувається одночасно, тому наявність регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах може поєднуватись із формуванням віддалених, клінічно неманіфестованих метастазів, які складно виявити за використання традиційних методів діагностики. В цих випадках доцільно орієнтуватись на показники системних

розладів гормонального балансу, цитокінового та імунного статусів.

Останнім часом все більшого поширення набуває лабораторний скринінг онкологічних хвороб, який ґрунтується на визначенні показників згортаючої системи крові, гуморальних факторів імунної та ендокринної систем, різноманітних онкомаркерів [279, 280], експресії рецепторів стероїдних гормонів (для естрогенів і прогестерону), епідермального фактору росту (HER2/neu) [281, 282].

Для класифікації на основі прогнозу “поведінки” пухлин запропоновано [257] використовувати інтерпретацію математичного аналізу комплексу біохімічних параметрів сироватки крові, які включають рівень активності аутокринного фактору, концентрації холестерола, ліпопротеїдів високої щільності, відносний вміст арахідонової і стеаринової кислот, концентрацію загального холестерину.

Доведена діагностична цінність визначення наявності рецепторів до естрогену або прогестерону, які виявляються у 2/3 пухлин молочної залози, при цьому експресія маркерів p53, COX-2, MMP-7 може як підвищуватись, так і знижуватись [283, 284]. Напрямок змін рівня гормонів у неоплазійному вогнищі, відносно незміненої тканини молочної залози, може бути використаний у якості маркеру низької проліферативної та апоптозної активності пухлини [163].

Все більшого значення набуває дослідження епідермального фактору росту (HER2/neu). Доведено [285], що його гіперекспресія підвищує ризик рецидиву пухлинного процесу в декілька разів у порівнянні із відсутністю гіперекспресії у неоплазії.

Описано [286] кореляцію рівня циклооксигенази-2 (COX-2) з такими факторами несприятливого прогнозу як молодий вік, метастатичне ураження лімфатичних вузлів, третя ступінь анаплазії, гіперекспресія HER2/neu, активність ароматази, рівень експресії судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) та інтенсивність утворення судин новоутворення.

Рекомендовано [287] застосовувати з діагностичною метою визначення

рівня карциноембріонального антигену (CEA), вміст якого достовірно підвищується за наявності пухлин, а рецептори до нього виявлені як у людей, так і у собак.

У якості додаткових прогностичних критеріїв перебігу неоплазійного процесу та оцінки ефективності лікувальних заходів за пухлин можуть бути використані показники коагуляційного гемостазу, фібринолізу, клітинного складу периферичної крові [133, 215].

Зокрема, багаточисельними дослідженнями в гуманній медицині [288] продемонстровано високу діагностичну і прогностичну цінність урокінази чи плазміноген урокіназного типу uPA і PAI-1 за раку молочної залози: у випадку перевищення певних порогових значень цих білків ризик рецидивування і метастазування, навіть на ранніх стадіях захворювання, зростає в 1,5–3 рази. Багатофакторний аналіз свідчить про те, що вони є незалежними факторами прогнозу [289], що підтверджено рандомізованим кооперованим дослідженням 8377 хворих [290].

Визначення гемостазіологічного статусу за новоутворень молочної залози, який використовують у гуманній медицині, не знайшло широкого застосування у ветеринарії. Наявні лише спорадичні несистематизовані відомості, які не дають змоги пояснити патогенетичні аспекти участі системи гемостазу в онкогенезі у тварин і встановити клініко-патогенетичні критерії її факторів за певних нозологічних форм неоплазій.

При цьому необхідно відмітити, що визначення показників гемостазіологічного статусу має низку переваг, насамперед такі як, технічна доступність на низька вартість відбору біоматеріалу для дослідження, залучення мінімальної кількості обладнання та розхідних матеріалів, можливість їх транспортування, помірні витрати на проведення аналізу, високий рівень інформативності отриманих результатів.

Таким чином, новоутворення молочної залози характеризуються поліморфізмом, який зумовлює суттєву різницю анамнестичних даних, змін у тканинах і органах та результатів лікування захворювання. Із запропонованих

прогностичних індикаторів тільки ураження лімфатичних вузлів є об'єктивним прогностичним критерієм розповсюдження процесу, інші характеризують генотип новоутворення та з певною ймовірністю визначають ступінь агресивності фенотипу. Звідси випливає актуальність подальшого пошуку індикаторів агресивності пухлинної тканини. Найбільш перспективним в цьому видається вивчення прогностичного значення маркерів гемостазіологічних і метаболітних зрушень.

1.3.2. Ефективність оперативного та консервативного лікування.

Вивчення етіології, патогенезу і клінічного перебігу пухлин молочної залози, засвідчило, що вони є первинно дисемінованими, тому їх лікування повинне бути комплексним.

В останні роки у гуманній медицині зберігається загальна тенденція у лікуванні раку молочної залози – перехід від максимально стерпного до мінімально ефективного об'єму. Важливою рисою сучасних досліджень залишається прагнення до індивідуалізації терапії, в основі якої лежить все більш глибоке розуміння молекулярно-біологічних основ канцерогенезу та застосування новітніх досягнень сучасної науки [291].

Оцінка сучасних методів лікування пухлин молочної залози дозволяє виділити основні його напрямки: хірургічні методи (різні види радикального втручання з можливою одномоментною або відтермінованою реконструкцією екстирпованих тканин); хіміотерапія (використання ад'ювантного, неад'ювантного та індукованого введення хіміопрепаратів); гормональна корекція (неад'ювантна і ад'ювантна гормонотерапія в залежності від рівня рецепторів стероїдних гормонів у неоплазійній клітині); опромінення (застосування різних варіантів фракціонування дози з метою як ерадикації первинного вогнища, так і впливу на мікрометастази в ділянці операції і регіонарного метастазування).

Основним методом лікування пухлин у тварин залишається оперативний, значно рідше використовуються імуно-, хіміо-, радіо- чи променева терапія, які призначені для запобігання чи уповільнення розвитку

метастазів або ж пухлинних клітин, їх ліквідації у місці локалізації неоплазійного процесу. Проте, будь-які засоби хіміо- чи променевої терапії характеризуються вираженим негативним впливом на організм і його системи [292–295].

За хірургічного лікування встановлено [296], що його об'єм повинен враховувати: відсутність мультицентричного пухлинного росту, співвідношення неоплазії та розмірів молочної залози, локалізацію новоутворення і його зв'язок із оточуючими тканинами, клініко-патогенетичну форму пухлини, гістологічну її структуру, раціональність і можливість комбінованого та комплексного лікування.

Протягом багатьох років існувала тенденція [27, 114, 144] до максимального розширення об'єму хірургічного втручання, однак глибоке вивчення етіопатогенезу пухлин молочної залози і використання комплексних методів лікування дозволило спрямувати пошук дослідників у бік його зменшення, тобто до виконання зберігаючих, функціонально-ощадних хірургічних маніпуляцій, а у ряді випадків із застосуванням реконструктивно-пластичних способів.

За неоплазій виконують як радикальні, паліативні, так і симптоматичні операції [1]. Сучасний клінічний арсенал хірургічних способів оперативного лікування включає люмпектомію або ж секторальну резекцію, регіональну (без участі або із включенням у процес краніальних черевних залоз) та радикальну мастектомію, а також мамотомію [297]. При цьому видалення новоутворень проводять із ретельним дотриманням правил абластики і антибластики.

Доведено [298], що ефективність хірургічного втручання прямо залежить від стадії пухлинного ураження, а також ступеня атипії, ядерної диференціації і клінічних ознак злоякісності [130], але не пов'язана із способами хірургічного втручання. Навіть найбільш технічно складне і своєчасне оперативне втручання у поєднанні з консервативними методами лікування не усуває, а нерідко, посилює прогностично несприятливий фон

порушень метаболічного, гормонального, імунного і цитокінового статусу, які зумовлюють послідовну стадійність пухлинного процесу: перехід онкогенної трансформації клітин у стадію промоції і неоплазійної прогресії [299, 300].

Статистичний аналіз [37] засвідчує, що тривалість життя сук після проведення мастектомії за доброякісних новоутворень становить у середньому 3,5 роки, за злоякісних – близько року. При цьому найбільша ймовірність появи рецидивів після хірургічного лікування виявляється через 10–36 місяців, а метастазування – 10–18 місяців.

Незважаючи на те, що на ранніх стадіях хірургічне лікування пухлин молочної залози у сук достатньо ефективно [301, 302], після видалення одного новоутворення у 58 % пацієнтів з'являються рецидиви [74]. Деякі дослідники [303] наголошують на можливості розвитку віддалених метастазів раку молочної залози у пацієнтів на ранніх його стадіях, що пояснюється властивістю пухлинних стовбурових клітин протягом необмеженого періоду часу ділитись і підтримувати подальший розвиток первинного новоутворення.

Дискусійним залишається питання впливу статусу країв операційної рани на ризик розвитку місцевого рецидиву за органозберігаючого лікування пухлин молочної залози. Вважається [304], що при збереженні молочної залози рівень можливого рецидивування асоціюється із “чистими” хірургічними краями операційної рани.

Крайове висічення та послідуєча фракціонована променева терапія із невеликою кількістю сеансів [305] забезпечували довгостроковий клінічний результат і низьку ймовірність розвитку ускладнень за м'якотканинних сарком у собак. За місцево поширених злоякісних пухлин молочної залози у сук їх оперативне видалення запропоновано [306] виконувати методом відшивання з одночасним проведенням реконструкції ран та бездренажним способом їх лікування.

З метою локалізації первинної пухлини та підвищення абластичності

операції запропоновано [307] удосконалений метод екстирпації новоутворень п'ятої молочної залози у сук. При цьому видалення починають із третьої пари залози, яка лежить на боці первинного новоутворення. В подальшому послідовно проводять висічення тканин четвертої та п'ятої молочної залози, які розташовані з протилежного від первинного ураження, боку, а потім – четвертої і п'ятої на стороні первинного вогнища. Закінчують оперативне втручання видаленням пахвинного лімфовузла.

За неоплазій молочної залози у собак для профілактики післяопераційних ускладнень рекомендовано [308] імуотропні препарати вітелін і тулімкар, які спричиняють антипроліферативну і антиметастатичну дію, сприяють збільшенню термінів ремісії і тривалості життя у онкопацієнтів, нормалізації гематологічних показників, прискоренню процесів регенерації та попереджують розвиток гнійно-запальних ускладнень.

Доведено [309], що за умови поєднання хірургічного видалення новоутворень молочної залози і хіміотерапії за схемою CVD (циклофосфан–вінкристін–дексаметазон) вдається досягти не тільки ремісії захворювання протягом 18 місяців, але й покращити якість їх життя.

За мастектомії з причини пухлин оптимізувати терміни загоєння операційних ран дозволяє призначення місцевих і системних антибактеріальних та протизапальних засобів [310].

Розвиток хірургічної онкології, поряд із удосконаленням техніки операції, йде шляхом створення і клінічного застосування нових інструментально-оперативних засобів радикального впливу на пухлини. Перспективним напрямком видалення новоутворень вважається електрохірургія, в основі якої лежить застосування змінних струмів високої частоти: внаслідок їх проходження через тканини відбувається нагрівання останніх до температури згортання білків чи обуглювання. Місцеве застосування електрохірургічного методу дозволяє не тільки зварювати і розсікати тканини, але й підвищувати абластичність операції [311], а також

ощадно збільшувати об'єм хірургічного втручання [312].

Недостатня ефективність традиційного оперативного видалення новоутворень молочної залози в разі електрокоагуляційного впливу може компенсуватися гемостатичним ефектом останнього.

Зокрема, дослідження гемостазу у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями свідчать, що у зв'язку з їх хірургічним лікуванням можливі два типи гемокоагуляційних змін: гіпо- і гіперкоагуляція [313]. Так, хірургічне втручання супроводжується травматизацією тканин і кровотечею, а тому вже на початку операції посилюється активація згортання крові [314], що супроводжується тромбоцитопенією та зниженням агрегаційної здатності тромбоцитів [315]. У післяопераційний період гіперкоагуляція наростає, розвивається гіперкомпенсована форма хронічного і внутрішньосудинного згортання крові [86], а підвищений рівень гемолітичної активності реєструється протягом тижнів [316].

Водночас коагуляційні зрушення, тромбоцитопенія, дисфункція тромбоцитів, які спостерігаються за новоутворень, можуть зумовлювати кровотечі [317, 318]. Розвиток коагулопатії споживання, яка характеризується зниженням функції чинників згортання, особливо фібриногену і тромбоцитів призводить до несприятливого прогнозу [299]. Крім того, одночасне зниження рівня активаторів плазміногену, урокіназного і тканинного типів, призводить до суттєвої затримки загоєння ран шкіри у післяопераційний період [319].

Тобто на ефективність хірургічного лікування пухлин також впливає її спосіб: повна екстирпація нормалізує коагуляційний статус, а часткова – не спричиняє подібний ефект [300].

Серед ускладнень мастектомії найбільш часто реєструють [320, 321] серому, ранову інфекцію, розходження країв рани, ішемічний некроз, кровотечі, набряки кінцівок та рецидиви.

Отже, питання хірургічного лікування неоплазій молочної залози потребує удосконалення в напрямку посилення ощадності, раціональності та

хірургічного втручання, посилення його гемостатичного ефекту і зменшення ризиків дисемінації пухлинних клітин та їх метастазування.

Ефективність консервативного лікування за неоплазії як у людей, так і тварин здебільшого пов'язують з хіміотерапією, ефективність якої в більшості випадків залежить від типу пухлини. Зокрема, за деякими результатами досліджень гістологічних варіантів пухлин молочної залози в собак ад'ювантна хіміотерапія за схемою CMF [322] збільшує виживаність тварин до 24 місяців.

У комплексному лікуванні раку молочної залози хіміотерапію застосовують у різних режимах [296]: у передопераційний період з метою створення сприятливих умов для хірургічного втручання (неад'ювантна, індукційна поліхіміотерапія); в післяопераційний період для профілактики рецидивів і метастазів новоутворень (ад'ювантна поліхіміотерапія); як один із компонентів консервативної терапії первинно-неоперабельного раку молочної залози із віддаленими метастазами (підтримуюча терапія); за лікування рецидивів і метастазів (паліативна поліхіміотерапія).

При цьому, зокрема, застосування доксорубіцину за метастатичного ураження легень у собак зменшує розмір пухлин у 2,2–3 рази, а його комбінація із гепарином – у 8 разів. У цьому разі зменшувалась кількість тварин, у яких діагностували метастатичні вогнища. Включення доксорубіцину до комплексної схеми лікування знижувало концентрацію тромбоцитів і нормалізувало тромбоутворюючу властивість судинної стінки [323].

У досліджах на мишах із солідною аденокарциномою молочної залози Ca-755 (PE+) доведена [324] можливість підвищення ефективності неад'ювантної хіміотерапії за схемою адриаміцин + циклофосфамід за додаткового застосування каталітичної системи терафтал + аскорбінова кислота.

Представлено [325] позитивні результати у вигляді регресу пухлин молочної залози за використання у собак комбінації хіміотерапевтичних

(циклофосфан + 5-фторурацил) та імуномодуючих (ронколейкін) засобів. Також запропоновано протоколи лікування, які включають хіміотерапевтичні та гормональні засоби – за доброякісних пухлин їх ефективність досягає близько 70 % [326].

Застосування у собак хіміотерапевтичного протоколу кармустін + вінкрисін + преднізолон [327] забезпечило в 87,5 % випадків повну ремісію пухлини за медіани виживання 224 дні, середнього періоду ремісії – 183 доби та відсутності виражених змін умісту в крові тромбоцитів.

Перспективним напрямком вважається використання цитотоксичних і антипроліферативних властивостей фітоестрогенів щодо злоякісних клітин. Зокрема, доведено [328], що у високих дозах вони перешкоджають активації рецептора естрогенів 17β -естрадіолом, а в HER2-позитивних клітинах раку молочної залози викликають пригнічення експресії HER2/neu із паралельною деградацією PARP.

Згідно [27], за доброякісного перебігу пухлин молочної залози в сук у 71,4 % випадків позитивний ефект отримано при застосуванні гормонального засобу алізін, а використання нестероїдного протизапального засобу превікокс на стадії запалення раку дозволило покращити якість та подовжити тривалість життя до $36,1 \pm 4,73$ діб.

За естрогензалежних новоутворень молочної залози у собак доведена [329] клінічна ефективність препарату ралоксифен, який зупиняв розвиток пухлинних тканин, специфічно зв'язуючись із рецепторами естрогену та інгібуючи стимульований естрогенами синтез ДНК, що зумовлювало пригнічення реплікації клітин.

На думку окремих дослідників [330], за злоякісних пухлин не завжди є доцільним післяопераційне застосування антигормонів, що зумовлено значними коливаннями вмісту в них рецепторів естрогену і прогестерону. Тобто, реагувати на таке лікування можуть лише окремі ділянки неоплазії, що не дає змогу отримати бажаний лікувальний ефект.

Застосування імуномодуляторів і аутогемотерапії сприяють індукції

апоптозу пухлинних клітин [331], переважно із меншим ступенем їх диференціювання, в той час як високо диференційовані клітини більш стійкі до такого впливу. На думку автора, імуностимулювальний ефект у цьому разі підвищує стійкість клітин до апоптозу, врівноважує на гемостатичному рівні взаємозв'язки в складному ланцюзі регуляторних механізмів мітозу, апоптозу і некрозу.

Перспективним напрямком [332] у комплексному лікуванні за новоутворень молочної залози є комбіноване застосування імуномодуляторів та пребіотиків (римолан + рекицен).

Високий лікувальний ефект отримано [333] за екстирпації пухлин молочної залози у сук із використанням інфільтраційної анестезії чи ін'єкцій 0,5 %-вого новокаїну та 1%-вого розчину адреналіну в рівних співвідношеннях із подальшим внутрішньовенним введенням для попередження розвитку рецидивів.

Окремі автори [334] вважають доцільним з метою профілактики метастазів у легенях на тлі неоплазійних уражень молочної залози у собак проводити схеми ад'ювантної хіміотерапії на основі нових комбінацій цитостатиків.

Проте, незважаючи на достатню кількість позитивних результатів, хіміотерапевтичні препарати певною мірою можуть негативно впливати на патогенетичні процеси новоутворень (зокрема на гемостазіологічний статус), тим самим опосередковано підтримуючи подальший ріст неоплазії. Зокрема, у собак за лімфоми і гістоцитарної саркоми було отримано позитивну відповідь на терапію на фоні ознак дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [335, 336], а застосування хіміопротоколів у деяких випадках суттєво не впливало на гемостазіологічний статус та тромбоцитарну систему [327, 337, 338]. Так, не виявлено вірогідного негативного впливу на організм за проведення протипухлинної терапії у собак препаратом С-1748 [339], аспірином [340, 341], гемцитабіном і піроксикамом [342].

На фоні поліхіміотерапії відбувається активація протеолітичних

систем, зокрема, системи фібринолізу, яка є одним із ведучих патогенетичних факторів підвищення інвазивності і метастатичного потенціалу пухлинних клітин [229]. З іншого боку, застосування венозних катетерів значно збільшує ризик розвитку тромбозів [343], про що свідчить значне подовження часткового тромбопластинового часу, збільшення вмісту в плазмі крові тромбіну і фібриногену [344].

Слід відзначити, що наявна інформація не повністю “розкриває” патогенез тромбозу, індукованого хіміотерапією, але, ймовірно за все, він включає декілька механізмів: вивільнення цитокінів пухлинними клітинами; пошкодження цитостатичними препаратами; порушення структури ендотелію судин за хіміотерапії; зниження вмісту природних антикоагулянтів; порушення системи тромбоцитів [345–348].

Отримано позитивні клінічні результати [349] застосування фотодинамічної терапії у передопераційний період за новоутворень молочної залози у домашніх тварин, яка дозволяє зменшити розмір вогнища, обмежити його від оточуючих тканин, що підвищує якість радикального видалення, подовжує безрецидивний період і покращує прогноз.

У багатьох країнах (ЄС, США, Японія, Аргентина) інтенсивно тестується нейрон-захоплююча терапія новоутворень, сутність якої полягає в тому, що при дії на тропні до новоутворення препарати, які містять нукліди (^{10}B , ^{157}Gd), виникає вторинне опромінення, згубне для неоплазійних клітин (α -частки, оже-електрони тощо). Доклінічні дослідження [350] на собаках із спонтанними злоякісними пухлинами показали високу ефективність цього методу (до 80 %) за меланоми і остеосаркоми.

За неоплазій із обмеженим оперативним доступом (пухлини мозку) [351, 352] або неоперабельних, у собак показана радіаційна терапія. Променева терапія може застосовуватись як самостійно, так і у комплексному чи комбінованому лікуванні в 85–90 % випадків злоякісних пухлин. При цьому для новоутворень характерна різна радіочутливість, яка залежить від їх морфологічної структури, локалізації, стадії розвитку та

інших факторів. Однак слід враховувати, що вона зумовлює тромбоцитопенію, особливо кістково-мозкового походження [353].

В онкологічній практиці зростає зацікавленість до технології високоінтенсивного сфокусованого ультразвуку (HIFU), що пов'язано із широким спектром потенційних областей його використання за мінімальної інвазивності. Підтверджено [354], що HIFU є прийнятним у лікуванні помірно-диференційованих пухлин, а також місцевих рецидивів після дистанційної променевої терапії.

В останні роки активно апробуються різні варіанти локальної магнітної гіпертермії новоутворень [355]. При цьому в якості медіаторів можуть виступати як наночастки оксидів феруму та його сплавів, які здатні проникати всередину клітин, так і більші субмікронні частки біосумісних феромагнетиків, розташованих у міжклітинному просторі.

Для реабілітації і покращення якості життя пацієнтів у післяопераційний період, особливо за об'ємних хірургічних втручань, доцільно використовувати фотодинамічну терапію, яка суттєво знижує лімфорею та ексудацію у ділянці швів [356].

Відсутність вибіркового впливу на пухлинні клітини, значна кількість ускладнень за описаних вище методів терапії зумовила необхідність розробки нових способів впливу на неоплазійний ріст, які стали фундаментом нового перспективного напрямку – біотерапії раку. Він передбачає: прямий вплив на неоплазійну клітину шляхом інгібування процесів проліферації, блокування механізмів ангиогенезу та інвазії, а також активацію імунної системи організму. Зокрема, гальмування на клітинному рівні механізмів ангиогенезу пухлин [357] дозволяє повністю контролювати перебіг пухлинного процесу та попереджувати розвиток метастазів.

Підвищити ефективність терапії раку молочної залози можливо, використовуючи диференційований і персоніфікований підхід у відповідності до нової молекулярно-генетичної класифікації або її аналогу – експресійної класифікації, яка базується на принципі імуногістохімічного

різноманіття пухлинної тканини [358]. Персоніфікація протипухлинного лікування передбачає проведення лікування за результатами визначення індивідуальних особливостей тканин не тільки первинного новоутворення, а й метастазів.

Зростаюче розуміння молекулярних явищ, які відбуваються за пухлин, дозволило виявити велику кількість нових мішеней і, відповідно, нових методів протипухлинного лікування. Так, таргетна терапія сфокусована на специфічних молекулах у злоякісній клітині, включаючи ті, які задіяні в процеси клітинної інвазії, метастазування, апоптозу, контролю клітинного циклу і неоплазійного ангиогенезу [359]. Зокрема [360], основними мішенями для протипухлинної терапії є: епідермальний і інсуліноподібний фактори росту, фактор росту гепатоцитів, ендотеліальний фактор росту судин та їх рецептори, рецептори інтегрину, антиапоптогенні білки Bcl-2 і сурвівін, проапоптогенні ліганди сімейства фактору некрозу неоплазій.

Особливе положення займають дослідження [361], направлені на застосування і удосконалення цитокінотерапії онкохворих пацієнтів, основу якої складають препарати фактору некрозу пухлин – альфа (TNF), що пов'язано із його вибірковою здатністю гальмувати ріст і викликати лізис злоякісних клітин, геморагічний некроз новоутворень, активувати імунну протипухлинну відповідь, спричиняти пошкоджуючу дію на судини.

Значно підвищити ефективність лікування тварин із пухлинами молочної залози дозволяє застосування ронколейкіну, який містить рекомбінантний інтерлейкін-2 людини та дозволяє підвищити частоту регресії і виживання пацієнтів [362]. Доведено [363], що ронколейкін не тільки посилює цитотоксичну активність лімфоцитів крові і сприяє зниженню рівня апоптозу в присутності пухлинних клітин і цитостатиків, але й володіє прямою пошкоджуючою дією. Зокрема, за інкубації культури клітин HeLa із цим препаратом спостерігається загибель 51–71 % неоплазійних клітин, а при поєднанні із цитостатиками – 84 %.

Експериментальними дослідженнями встановлено [364], що озон у

високих концентрація при зовнішньому застосуванні володіє протипухлинним ефектом, а у комплексному лікуванні з його парентеральним введенням підвищує ефективність протинеоплазійних впливів. Однак питання перспектив і обмежень озонотерапії у лікуванні новоутворень залишається дискусійним.

Враховуючи негативний вплив більшості запропонованих консервативних методів лікування пухлин у людей та тварин, вважається доцільним застосування засобів, які, виходячи із патогенетичних механізмів неоплазійного процесу, дозволять нормалізувати гемостазіологічні зрушення і, таким чином, не тільки мінімізувати наслідки пошкоджуючої дії хіміопрепаратів (радіаційної терапії тощо), а й зменшити ймовірність рецидивування і метастазування [365].

“Стандартним” методом терапії тромбоемболій за пухлин є застосування низькомолекулярних гепаринів [195], які широко апробовані у гуманній медицині [66, 366] і сприяють зниженню кількості тромботичних ускладнень в 6,7 раза та летальності в 8,3 раза ($p < 0,001$) [87].

Всі комплекси гепарину володіють антикоагулянтною дією, спричиняючи деполімеризуючу дію на фібрин-мономер, а також літичним впливом на агрегати нестабілізованого фібрину [367, 368]. Застосування гепарину за ДВЗ-синдрому при пухлинах зумовлює зменшення концентрації фібриногену, кількості тромбоцитів, фактору V і антитромбіної активності [91, 369]. Зокрема, позитивний вплив як на плазмовий, так і на тромбоцитарний ланцюг гемостазу, знижуючи інтенсивність хронічного внутрішньосудинного згортання крові у онкологічних пацієнтів, спричиняє клексан [370].

Засоби, які входять до групи низькомолекулярних гепаринів представлено тільки медичними фармацевтичними виробниками, ветеринарні аналоги відсутні. В літературних джерелах не достатньо представлено їх дію за різної патології, зокрема при новоутвореннях. Для включення у схеми лікування онкохворих пацієнтів запропоновано препарат

“Варфарин”, механізм дії якого пов’язаний із протизгортальним впливом на організм через II, VII, IX і X фактори коагуляції, опосередкованим зниженням виживання пухлинних клітин та їх ендотеліальної адгезії [371, 372].

У ветеринарній медицині інформація щодо використання антитромботичних препаратів у якості лікувальних засобів практично відсутня, а наявна не систематизована, без патогенетичного обґрунтування. Зокрема, з метою гальмування прогресування і метастазування злоякісної тканини рекомендоване застосування серинових протеаз підшлункової залози, трипсину і хімотрипсину [373].

Опубліковано відомості щодо антитромботичного ефекту в собак проурокинази [374], препарату G-90 (до складу входить гомогенат тканин дощового черв’яка і протеолітичні ферменти) [204], гірудину [375]. Зокрема, останній, як потужний специфічний інгібітор тромбіну, за підшкірного введення у мишей інгібував імплантацію новоутворень, що дозволяло стверджувати про сприяння ендогенних тромбінів імплантації пухлин та спонтанного метастазування.

Дозволяє модулювати процеси відновлення гемостазу та попереджувати рецидиви за новоутворень молочної залози у собак застосуванням в післяопераційний період гомеопатичних препаратів (травматин) і платинового інгібітора [376, 377].

В гуманній, а в останній час і у ветеринарній медицині, обговорюється значення за раку молочної залози циклооксигенази-2, підвищений рівень якої виявляють більш ніж у половини пацієнтів [378]. У зв’язку з цим, поширеність і багатогранність форм болю за неоплазій свідчить про його доволі суттєву роль у їх патогенезі [379]. Найбільш поширеними засобами, які знижують активність зазначеного ферменту є нестероїдні протизапальні засоби. Відмічаючи центральний анагетичний ефект цих препаратів, не можна виключати їх периферичну антиексудативну дію, що проявляється зменшенням накопичення медіаторів запалення і механічного тиску на

больові рецептори у тканинах [380, 381], також індукція апоптозу внаслідок пригнічення внутрішньоклітинного білкового фактору Bcl-2 [382–384]. Проте, незважаючи на доведену клінічну ефективність, на сьогоднішній момент вплив інгібіторів циклооксигенази на поведінку новоутворень ще дискутується [385].

Проведення метрономної терапії, яка базується на застосуванні інгібіторів циклооксигенази-2 після хірургічного втручання, дозволяє отримати об'єктивний позитивний ефект у собак за пухлин молочної залози (83,3 % у собак) [27, 386], саркоми м'яких тканин [387], раку сечового міхура [388], меланоми шкіри [389]. В гуманній медицині встановлена роль блокаторів циклооксигенази-2 у зниженні на 71 % ризику виникнення пухлин [390]. За новоутворень молочної залози отриманий ефект перевищував результати їх хіміотерапії – 72,7 % [27].

Приймаючи до уваги той факт, що неоплазійний процес супроводжується запальною реакцією, застосування інгібіторів циклооксигенази може бути перспективним напрямком у лікуванні пухлин, зокрема і новоутворень молочної залози [391].

Важливість питання регуляції прокоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу за неоплазій у тварин зумовлює пріоритетність розробки патогенетично обґрунтованих схем лікування, які характеризуються високою ефективністю внаслідок спрямованої корекції найбільш важливих етапів канцерогенезу.

В останні десятиріччя доведено [392], що ріст пухлин у значній мірі залежить від неоангіогенезу, зумовленого складним балансом між ангіогенними стимулами (VEGF, bFGF, ангіогенін) та інгібіторами ангіогенезу (ангіостатин, ендостатин). Виявлені закономірності дозволили запропонувати нову стратегію лікування злоякісних пухлин на основі антиангіогенної терапії, однією із особливостей якої є цитостатичний ефект, що приводить до затримки росту новоутворення. Незважаючи на високу активність та багатогранність досліджень біологічних механізмів розвитку і

подальшої поведінки пухлин, дискусійність етіопатогенезу пухлин у тварин зумовлює доволі вузький спектр лікувальних заходів, які не дозволяють підвищити їх ефективність. Хоча вплив на неоплазії шляхом оптимізації гемостазіологічних ланок може знизити ймовірність місцевих ускладнень, рецидивування і метастазування, а також тромбозів за проведення хірургічного втручання, хіміотерапії, опроміненні, тощо без посилення токсичного ефекту застосованих засобів.

Таким чином, за новоутворень молочної залози у собак перспективним напрямком досліджень є клініко-морфологічне і патогенетичне обґрунтування сучасних діагностичних і лікувальних методів, а також удосконалення техніки мастектомії.

1.4. Висновок з огляду літератури

Незважаючи на велику кількість публікацій, які стосуються пухлинної патології тварин, в яких описано неоплазійні ураження різних тканин у більшості видів ссавців, холонокровних та птахів, онкологічні хвороби залишаються одними із найменш вивченими у ветеринарній медицині. Результати проведених досліджень доводять лише значну поширеність новоутворень у тварин та їх зв'язок із людиною, поліетіологічність, високий рівень варіабельності клінічного прояву і патоморфологічних типів. Недостатнє розуміння механізмів появи пухлинних клітин в організмі, подальшого їх розвитку і розповсюдження зумовлює вузьку направленість запропонованих теорій виникнення неоплазій та відсутність єдиної концепції походження новоутворень. При цьому відсутність єдиного методологічного підходу не дозволяє об'єднати напрацьовану науковцями інформацію та сформувати єдину базу щодо можливих причин виникнення та розвитку, особливостей клінічного перебігу, локалізації, видової, породної, статеві, вікової схильності тощо. Зокрема, в залежності від регіону, суттєво різняться породна і вікова структура новоутворень молочної залози у собак та їх етіологічні фактори, а також патоморфологічні типи неоплазій. Складність і

багатогранність механізмів канцерогенезу та їх недостатня вивченість у тварин зумовлюють дискусійність багатьох питань патогенезу пухлин. При цьому, незважаючи на доведену подібність процесів онкогенезу у людей і собак та застосування останніх в якості біологічних моделей, наявні особливості, які не дозволяють екстраполювати інформацію з гуманної у ветеринарну медицину, що обмежує можливості розробки ефективних напрямків лікування і критеріїв об'єктивного прогнозування “поведінки” неоплазій у тварин. Зокрема, в гуманній медицині доведена значимість системи гемостазу в механізмах розвитку і прогресування пухлин, що підтверджено великим об'ємом досліджень, а у ветеринарній медицині дане питання залишається поза увагою науковців. Представлені результати визначення гемостазіологічних зрушень стосуються окремих клінічних випадків або виконувались на незначній кількості тварин. З метою удосконалення проведення оперативного видалення новоутворень, яке залишається основним в протоколі лікування, пропонується новітнє обладнання, яке у ветеринарній практиці застосовується вкрай рідко. Таким чином, наведене вище дозволяє стверджувати про актуальність вивчення етіопатогенетичних аспектів та проблеми патогенетично обгрунтованого лікування за неоплазій у тварин, що стало підставою для виконання роботи.

Матеріали розділу опубліковані в оглядових статтях [393–397].

РОЗДІЛ 2

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Робота виконувалася протягом 2008–2018 років на кафедрі хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету, гістологічні дослідження проводили на кафедрі нормальної і патологічної анатомії тварин цього ж університету (завідувач кафедри, професор Гаврилін П.М.), гемостазіологічного статусу тварин – на кафедрі хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин (завідувач кафедри, академік НААН Рубленко М.В.).

Матеріалом для дослідження були собаки, які надходили до клініки кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин ДДАЕУ, установ ветеринарної медицини міста Дніпро: навчально-науково-виробничого клініко-діагностичного центру факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ, державної міської лікарні Шевченківського та Соборного районів м. Дніпро, приватних лікарень: “Ветсервіс”, “Vet Life Clinic”, “Біосвіт”, “Добрий лікар”, “ЗооВетЦентр”, “Акела”. Обсяг проведених досліджень та етапи їх виконання представлені у табл. 2.1 та рис. 2.1.

Незважаючи на загальновідомий факт значного поширення пухлин МЗ у собак, статистичні дані щодо цього питання в Україні залишаються одиничними [23, 28, 35] та стосуються переважно великих міст і різняться залежно від регіону. Водночас, вони здебільшого не мають патоморфологічної верифікації та клініко-патоморфологічної оцінки ризиків рецидивування і метастазування цього типу неоплазій.

Відома загальнобіологічна роль системи гемостазу в онкогенезі [198, 235], що зумовлено активною участю її компонентів у розвитку і дисемінації пухлинних клітин.

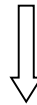
Таблиця 2.1

Об'єм виконаних досліджень

№ з/п	Дослідження	Кількість тварин
1	Моніторинг поширення пухлин у собак,	10118
	всього	1063
	в т.ч.: онкохворих собак пацієнтів із неоплазійними ураженнями молочної залози	443
2	Гематологічні дослідження:	280
	загальноклінічне (клінічно здорові/онкохворі)	30/250
	гемостазіологічне (клінічно здорові/онкохворі)	30/250
3	Оперативне видалення неоплазій молочної залози,	300
	всього	70
	в т.ч.: класичним способом електрохірургічним способом	230
4	Патоморфологічні дослідження біопсійного матеріалу	400
5	Визначення стану системи гемостазу за різних способів екстирпації новоутворень молочної залози у собак	100
6	Фармакологічна корекція системи гемостазу за електрохірургічного видалення пухлин, всього	160
	в т.ч. із застосуванням: нестероїдних протизапальних засобів	80
	низькомолекулярних гепаринів	80
7	Вивчення динаміки гематологічних та гемостазіологічних показників за фармакологічної корекції системи гемостазу	80

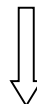
I. Клініко-діагностичний і клініко-гемостазіологічний

- моніторинг онкологічної патології у собак (n=10118) та поширеності пухлин МЗ (n=443) за клініко-патоморфологічними, анатомо-топографічними, породними, віковими і статевими ознаками та репродуктивним статусом
- визначення факторів ризику розвитку пухлин МЗ
- встановлення особливостей клінічного перебігу неоплазійного процесу, залежно від розмірів пухлин та їх патоморфологічних типів
- вивчення стану системи гемостазу, ендотеліальної функції та гематологічних показників за доброякісних і злоякісних пухлин МЗ



II. Клініко-хірургічний

- клініко-гемостазіологічне та біохімічне обґрунтування електрохірургічного способу за неоплазій МЗ у собак
- визначення лікувальної ефективності високочастотного електрокоагулятора за екстирпації пухлин МЗ за тривалістю хірургічного втручання, об'ємом інтраопераційної крововтрати, перебігом ранового процесу, частотою розвитку рецидивів і метастазів, виживаністю пацієнтів



III. Лікувально-корегувальний (розроблення комплексної фармакологічної корекції)

- клініко-гемостазіологічне та біохімічне обґрунтування комплексної післяопераційної фармакологічної корекції системи гемостазу за електрохірургічного видалення пухлин молочної залози із використанням ронколейкіну, транексамової кислоти, ацелізину та фленоксу
- визначення лікувальної ефективності фармакологічної корекції за перебігом ранового процесу, частотою розвитку рецидивів та метастазів, виживаністю пацієнтів

Рис. 2.1. Схема етапів досліджень

Зокрема, в їх інвазії, ангиогенезі та проліферації істотну патогенетичну роль відіграють продукти розщеплення фібриногену/фібрину [168, 172], протеолітичні ферменти та активатори фібринолізу [114, 229], інгібітори протеїназ як фактори захисту протипухлинної агресії, медіатори запалення та гострофазні білки [232, 249, 250], оксид азоту і пов'язана з ним ендотеліальна функція [242, 243]. Проте, клініко-патоморфологічні та патогенетичні аспекти ролі системи гемостазу, ключових протеолітичних систем і компонентів ендотеліальної функції в неоплазійному процесі, їх можливі діагностично-прогностичні критерії за різних нозологічних форм пухлин молочної залози в собак маловідомі.

В зв'язку із зазначеним, перший клініко-діагностичний етап досліджень (рис. 2.2.) передбачав проведення моніторингу онкопатології та новоутворень молочної залози у собак в регіоні м. Дніпро, визначення факторів ризику їх виникнення, вивчення клініко-патоморфологічних та гістопатоморфологічних особливостей, стану системи гемостазу і ендотеліальної функції, паранеопластичних гематологічних критеріїв за різних нозологічних форм неоплазій молочної залози.

За моніторингу онкозахворюваності було обстежено 10118 голів собак, у тому числі 1063 онкохворих, серед яких виявили 443 голови із різними клініко-патоморфологічними формами неоплазій молочної залози. При проведенні моніторингу поширення новоутворень молочної залози у собак в умовах Дніпропетровської області аналізували історії хвороб онкохворих пацієнтів, власники яких звертались до лікарень ветеринарної медицини м. Дніпро (n=967), промислових міст: Кам'янське, Кривий Ріг, Жовті Води, Марганець (n=332), районних центрів (n=715), а також сіл та селищ (n=265). При цьому розраховували відсоток сук із пухлинами молочної залози по відношенню до всього загалу собак-пухлиноносіїв, а також співвідношення тварин із доброякісними і злоякісними неоплазіями. Із 1063 голів онкохворих собак особисто клінічно досліджено 729 гол.

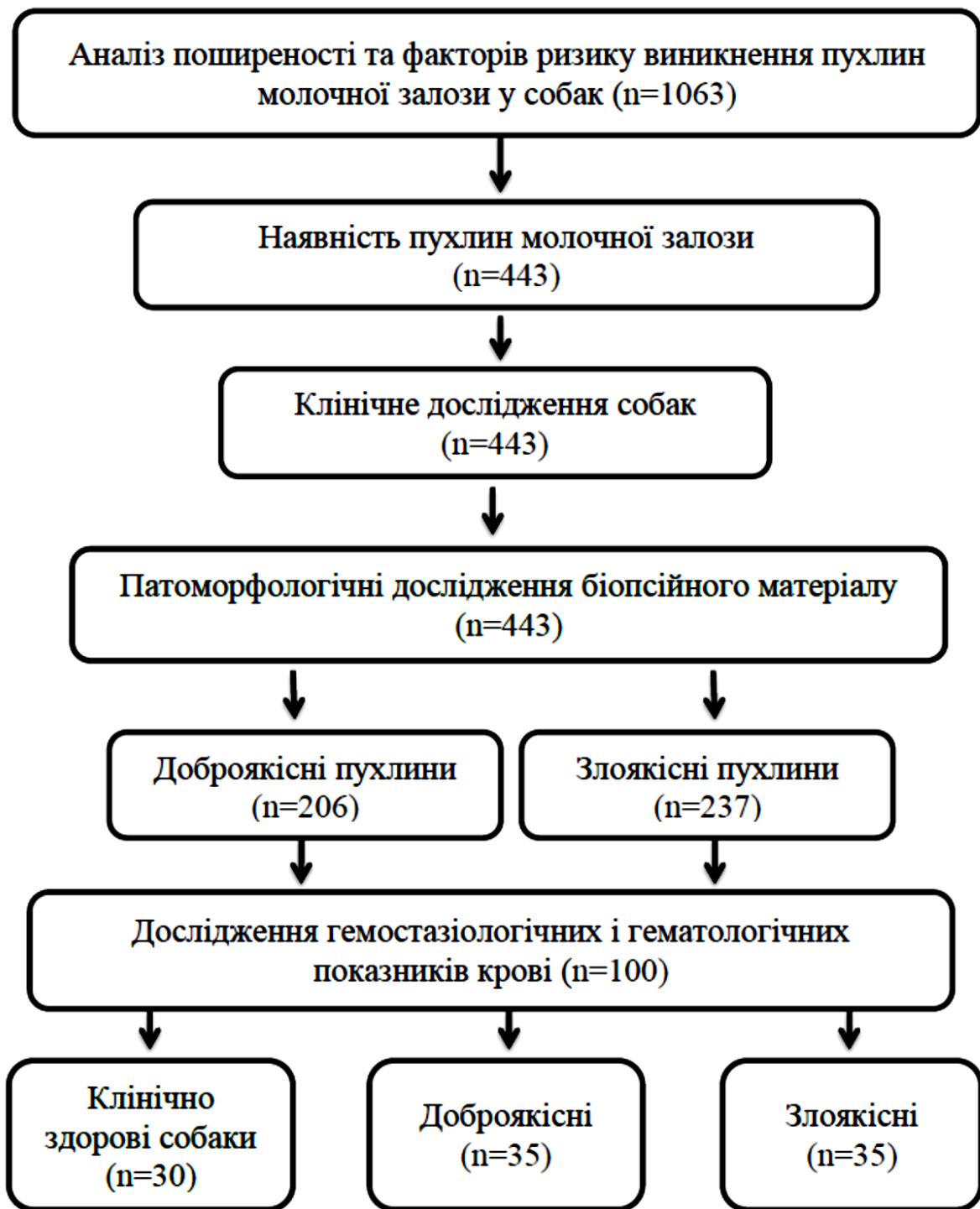


Рис. 2.2. Схема дослідження собак на клініко-діагностичному етапі

У сук (n=443) із клінічними ознаками новоутворень МЗ досліджували загальний стан та місцеві зміни в ділянці осередку пухлинного ураження, ступінь взаємозв'язку клінічних ознак пухлин з їх патоморфологічною структурою. Поряд із загальноклінічними показниками враховували вікову і

породну приналежність тварин, час виявлення пухлини, динаміку зміни їх розмірів, кількість в'язок і пологів, частоту застосування фармакологічних засобів для усунення статевої охоти, наявність супутніх хвороб, вгодованість та вираження апетиту, наявність змін у регіонарних лімфатичних вузлах і набряків кінцівок. За необхідності для виявлення віддалених у часі осередків метастазування і для диференційної діагностики проводили рентгенографічні дослідження у відповідності до загальноприйнятих режимів.

За клініко-патоморфологічного дослідження неоплазійного ураження визначали кількість таких осередків, їх анатомо-топографічну локалізацію, розміри, форму, стан шкіри над новоутворенням та його взаємозв'язок із нею і оточуючими тканинами, наявність виразок, ознак запалення (набряк, гіперемія, больова реакція, характер змін тканин і ексудату). При цьому керувалися міжнародною клінічною класифікацією (табл. 2.2.) новоутворень молочної залози (TNM), яка адаптована для тварин [398].

Таблиця 2.2

Стадійність неоплазійного процесу в молочній залозі за L.N. Owen [398]

Стадія	T (розмір)	N (лімфатичні вузли)	M (метастази)
1	T1	N0(-) / N1a (-)/N1a (-)	M0
2	T0	N1(+)	M0
	T1	N1(+)	M0
	T2	N0 (+) / N1a(+)	M0
3	T3	N0–N2	M0
	T0–T4	N1b/ N2b	M0
4	T0–T4	N0–N2	M1

Для визначення особливостей клінічного прояву пухлин молочної залози в залежності від їх розмірів було сформовано дві групи собак: із одиничними доброякісними (n=115) і злоякісними (n=115) новоутвореннями

за розмірів пухлинних осередків T1–T4 без наявних метастазів у віддалені тканини, що відповідає 1–3 стадіям розвитку неоплазійного процесу. Групу з доброякісним перебігом складала собака із величиною новоутворення до 3 см – 3 гол., 3–5 см – 29, 6–10 см – 67, 11–15 см – 12, більше 15 см – 4 гол., а групу із злоякісним – 1, 23, 61, 18 та 12 гол., відповідно.

Визначення характеру поверхні пухлин, наявності на них виразок, ступеня їх інвазії в оточуючі тканини, інтенсивності запальної реакції у змінених тканинах проводили у тварин із 1–3 ступенем розвитку неоплазійного процесу за одиничних доброякісних (n=115) і злоякісних (n=115) новоутворень без метастазів, а також у собак (n=6) із доброякісним та злоякісним (n=21) перебігом 4 стадії захворювання, яка характеризується наявністю неоплазійних осередків у віддалених тканинах і несприятливого прогнозу. При цьому також визначали характер поверхні неоплазії (гладка чи горбкувата), стан її шкірного покриву, наявність на ній вогнищ некрозу, співвідношення із суміжними тканинами (шкірою, м'язами), ступінь інтенсивності (слабкий, помірний, сильний) в ділянці ураження набряку і больової реакції.

Для визначення впливу кастрації сук (естрогенного впливу) різного віку на ймовірність розвитку пухлин M3 проведено їх оваріогістероектомію із подальшим 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.

За обмеженої можливості широкого використання для ранньої та диференційної діагностики у тварин біологічних маркерів (онкомаркерів) неоплазійних процесів пріоритетними залишаються гістопатоморфологічні дослідження, матеріалом для яких були патологічно змінені тканини видалених пухлин (з 3–4-х поверхневих та глибоких ділянок). Патоморфологічну верифікацію пухлин M3 проводили за загальноприйнятою методикою [399], яка включала визначення: гістологічної форми за структурою клітин і строми; локалізації первинного осередку ураження –

протоки або часточки; ступеню злякисності за рівнем структурного і клітинного атипізму (одноманітності); 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 оцінювали інвазивну активність пухлин МЗ.

На підставі результатів патоморфологічної верифікації пухлин було сформовано дві дослідні групи собак – одна із злякисними неоплазіями МЗ (n=35), друга – із доброякісними (n=35). У цих тварин новоутворення, згідно класифікації [398], відносились до 2–3 стадій (T2–3N0M0). Вони були одиничними, розміром 5–10 см, реакція регіонарних лімфатичних вузлів та метастази відсутні. У цих групах тварин вивчали стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та паранеопластичні критерії біохімічних і гематологічних показників. При цьому контрольною була група клінічно здорових собак (n=30).

Серед гематологічних показників у тварин усіх груп визначали: вміст у крові гемоглобіну – геміглобінціанідним методом; ШОЕ – методом Панченкова; кількість еритроцитів, лейкоцитів і лейкограму, тромбоцитів, гематокрит, кольоровий показник крові, середній об'єм еритроцита, концентрацію гемоглобіну в еритроциті – загальноприйнятими методами.

Система гемостазу є безпосереднім учасником процесів взаємодії організм–новоутворення, двобічна ініціація механізмів якої зумовлена прагненням організму – до фіксації і знищення неоплазійних клітин, а пухлини – до дисемінації і утворення метастатичних осередків, що проявляється ознаками коагулопатії.

Для гемостазіологічного дослідження відбір проб крові здійснювали в поліетиленові пробірки з антикоагулянтом (3,8 % розчин натрію цитрат) у співвідношенні 9:1. Плазму крові одержували центрифугуванням за 3000 об/хв протягом 15 хв, заморожували та зберігали у холодильній камері за -20°C не більше 3 тижнів. При цьому коагуляційний потенціал плазми

крові визначали за вмістом фібриногену (В.О. Беліцер зі співавт., [400]) та його метаболіту РФ – розчинного фібрину (Т.В. Варецька зі співавт., [401]), ПТ – протромбіновим часом (А.І. Quick [402]), АЧТЧ – активованим частковим тромбопластиновим часом (набором реактивів фірми „Simko LTD” (Львів). Стан системи фібринолізу досліджували методом фібринових пластин за Т. Astrup et S. Miillertz [403] із визначенням сумарної фібринолітичної активності плазми крові (СФА), плазмінової активності (ПА) та активності тканинного активатора плазміногену (ТАП) за площею лізису (мм²) фібринового згустку плазми крові.

Оскільки функціонування коагуляційної та фібринолітичної ланок системи гемостазу реалізується через каскад протеолітичних реакцій, а біологія пухлинного росту відбувається завдяки низці протеолітичних реакцій, то поряд із гемостазіологічними показниками досліджували інгібіторний потенціал крові за вмістом у її плазмі α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІП) та α_2 -макроглобуліна (α_2 -М) методами К.М. Веремієнка зі співавт. [404].

Неоплазійний процес супроводжується порушеннями ендотеліальної функції [405], посиленням катаболічних процесів [406], формуванням явищ ендотоксикозу [407], зменшенням антиоксидантного статусу організму тварин [408], які прямо чи опосередковано можуть впливати на зміну гемокоагуляційного потенціалу крові чи її агрегатного стану. У зв'язку з цим у сироватці крові визначали вміст загального білка за біуретовою реакцією, альбуміну – за реакцією з бромкрезоловим зеленим, церулоплазміну – методом Равіна наборами реактивів “Реагент” (м. Дніпро), малонового діальдегіду – методом Л.І. Андрєєвої [409], оксиду азоту в плазмі крові – методом П.П. Голікова [410].

Для визначення досліджень гемостазіологічного статусу сук із новоутвореннями молочної залози різних розмірів тварин із доброякісними (n=35) і злоякісними (n=35) пухлинами розділили на групи з урахуванням розмірів осередків уражень: до 2 см, 5–7 см та більше 10 см. Контрольними були клінічно здорові собаки (n=30).

В онкологічній практиці хірургічні методи лікування залишаються поки що основними. Проте, проведення екстирпації новоутворень за класичними способами, зокрема і за пухлин МЗ, не забезпечує бажаного рівня абластичності, малоінвазійності та ефективного місцевого гемостазу. В зв'язку з цим в гуманній медицині впроваджується за різної онкологічної патології електрохірургічне обладнання, розроблене Інститутом електрозварювання ім. Е.О. Патона НАН України на основі унікального способу високочастотного розсікання та зварювання м'яких тканин [411–413]. Найбільше поширення електрохірургічний спосіб знайшов у мамологічній практиці для видалення пухлин молочної залози [414], оскільки він дозволяє значно зменшити інтраопераційну крововтрату, кількість перев'язувального матеріалу, час хірургічного втручання та терміни реабілітації [415, 416]. Водночас у ветеринарній практиці електрохірургічний спосіб не одержав достатнього клініко-експериментального обґрунтування, його застосування обмежується видаленням поверхневих пухлин [417].

Виходячи з цього, другим етапом, клініко-хірургічний, включав клініко-гемостазіологічне обґрунтування електрохірургічного способу за неоплазій МЗ у собак та визначення його лікувальної ефективності за показниками тривалості операції з екстирпації пухлин, об'єму інтраопераційної крововтрати, перебігу ранового процесу, тривалості життя прооперованих пацієнтів, частоти розвитку рецидивів і метастазів (рис. 2.3.). При цьому, залежно від способу видалення пухлин молочної залози у собак, використовували хірургічну техніку та дослідну (n=70), 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 новоутвореннями (10 – із доброякісними і 10 – із злоякісними). Одиничні неоплазії МЗ були представлені пухлинами 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 молочної

залози, розмірами від 2 до 15 см, без залучення в неоплазійний процес регіонарних лімфатичних вузлів і відсутністю метастазів.

Для анестезіологічного забезпечення тварин використовували комбінацію двох фармакологічних засобів, які вводились послідовно внутрішньовенно: пропופол у дозі 4–6 мг/кг та телазол у дозі 4 мг/кг.

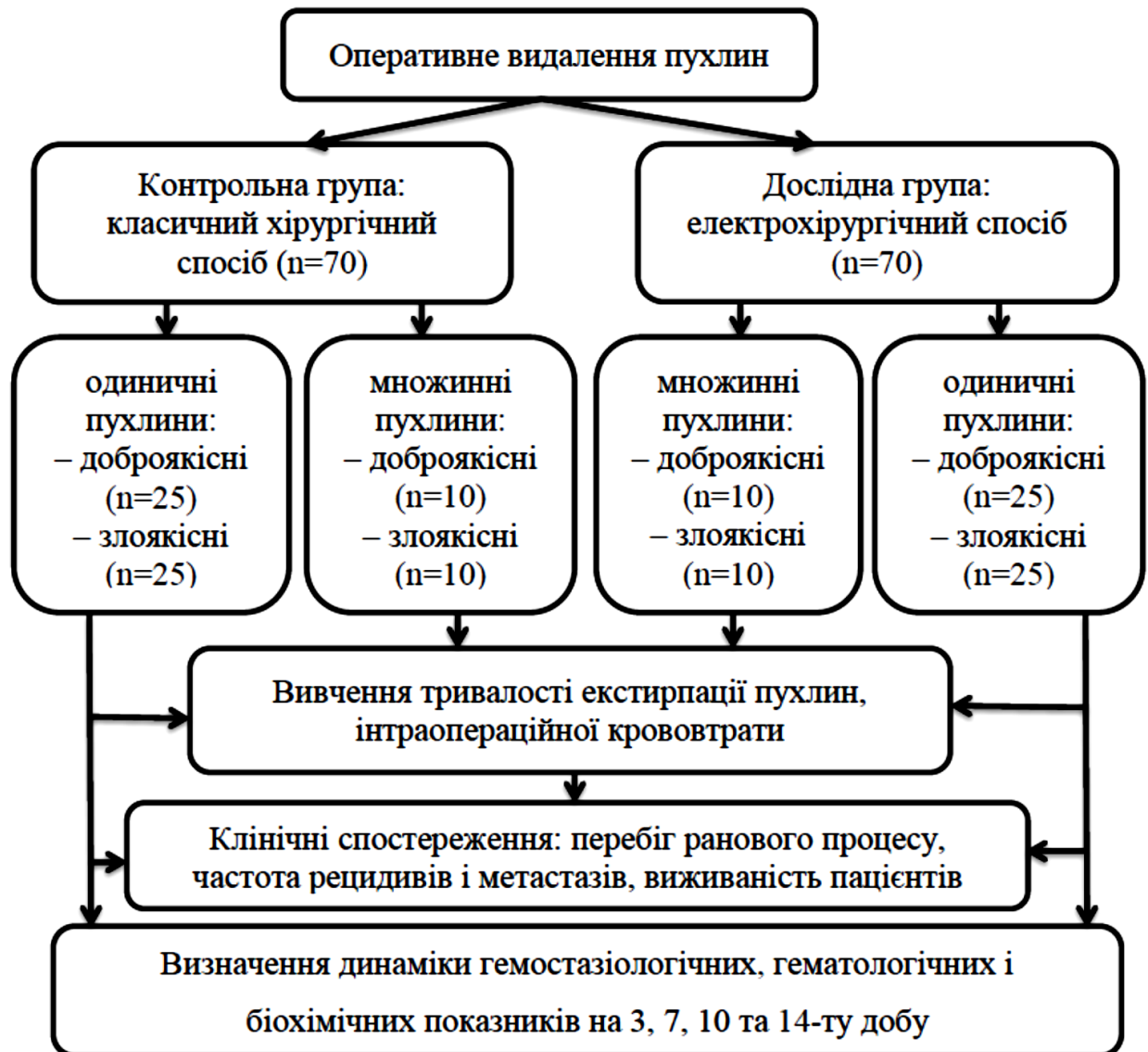


Рис. 2.3. Схема клініко-хірургічного етапу досліджень пухлин молочної залози у собак

Видалення новоутворень молочної залози у тварин контрольної групи передбачало розсічення шкіри навколо пухлини скальпелем із наступним її препаруванням від оточуючих тканин. За зрощення з пухлиною останні

висікали разом із неоплазіями. Зупинку кровотечі проводили гемостатичними пінцетами і накладанням лігатур. Операційну рану зашивали пошарово: кетгутом з'єднували м'язи і підшкірну клітковину, на шкіру накладали вузлуваті шви із шовку.

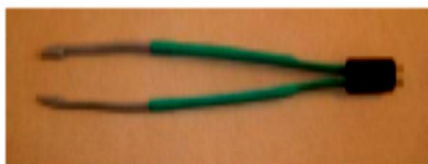
У собак дослідної групи екстирпацію новоутворень МЗ проводили за допомогою електрокоагулятора ЕК-150 (рис. 2.4., 2.5.) Інституту електрозварювання ім. Е.О. Патона. В основу електрохірургічного способу покладена дія електричного струму, який проходить через біологічні тканини без пошкодження їх структур, м'язових скорочень або больової реакції та виробляє тепло за рахунок ефекту розсіювання внаслідок електричного опору тканин. В точці контакту активного електроду з тканиною утворюється певна кількість тепла (вище 100 °С), що призводить до миттєвого випарювання шару органічної тканини, багатой на клітинну рідину, в той час як активний і нейтральний електроди залишаються холодними.

Необхідні режими роботи встановлюють за допомогою перемикача режиму. Робота електрокоагулятора в режимах “Зварювання” та “Різання” підтверджується включенням відповідного світлодіоду. Режим “Зварювання” призначений для з'єднання тканин за допомогою пінцета, а режим “Розсічення” – для їх роз'єднання за допомогою електроножиць. Параметри струму, від яких залежить температура, задаються регулятором “Потужність”. Середнє значення цього параметра 3–6.

За електрохірургічного способу відокремлення осередків неоплазійних уражень від поряд розташованих тканин проводили шляхом їх роз'єднання за допомогою електрокоагулятора у режимі “Різання”. Судини попередньо зварювали в двох ділянках (режим “Зварювання”), між якими, використовуючи режим “Різка”, проводили їх розсічення. Силу струму регулювали в залежності від розміру тварини, щільності та товщини тканинних шарів, діаметру судин. Поверхня тканин операційної рани в місцях дії електричного струму мала коричневий відтінок, за відсутності



Рис. 2.4. Електрокоагулятор ЕК–150



а



б



в



г

Рис. 2.5. Набір електрохірургічного інструменту: а – пінцет для гемостазу; б – пінцет для зварювання; в – затискач; г – ножиці

виражених струпів і ділянок звуглення. Заключний етап операції включав накладання швів, як і за класичного способу.

В обох випадках операційні рани обробляли “Чемі-спреєм” (один раз на добу протягом 3 днів), в подальшому – маззю “Левомеколь” (двічі на добу протягом 7–10 днів) та ін’єктували антибіотик “Амоксицилін” (підшкірно, у дозі 1 мл/10 кг, відразу після втручання та через 48 години).

У сук усіх груп визначали: середню тривалість хірургічного втручання, інтраопераційну крововтрату, показники перебігу ранового процесу, термін загоєння операційних ран, виживаність, частоту рецидивів і метастазів. Дослідження гематологічних і гемостазіологічних показників проводили у тварин із одиничними неоплазіями, як зазначено вище, на 3, 7, 10 та 14-ту добу.

Оцінку інтраопераційної крововтрати здійснювали гравіметричним методом, який передбачав зважування серветок та хірургічної білизни, використаних під час хірургічного втручання. При цьому визначали різницю ваги просочених кров’ю та сухих серветок, приймаючи за константу, що 1 мл крові має масу 1 г. Цей метод є технічно простим і об’єктивним [418–420] та з достатнім ступенем достовірності характеризує ступінь інтраопераційної крововтрати.

Після хірургічного втручання проводили патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу, протягом 21 доби визначали стадії ранового процесу, терміни загоєння операційних ран та їх ускладнення. В подальшому, для контролю можливого прогресування неоплазійного процесу, клінічне дослідження тварин здійснювали з інтервалом 3 місяці протягом 3 років.

Видалення новоутворень зумовлює додаткове травмування тканин, посилення імуносупресії [60], наявної доопераційної коагулопатії [90, 91], що створює сприятливі умови для дисемінації пухлинних клітин та підвищує ймовірність рецидивування і метастазування. При цьому в гуманній медицині обґрунтовано застосування нестероїдних протизапальних засобів і

низькомолекулярних гепаринів [167, 304, 315, 392], а у ветеринарній онкології подібна фармакологічна корекція не застосовується. Запропонована лише монотерапія ронколейкіном [362], але визначення ефективності проводилось тільки за клінічними критеріями, що не дозволяє об'єктивно прогнозувати подальший перебіг захворювання. Тобто, проблема післяопераційного лікування онкохворих тварин не вирішена, що зумовлює необхідність досліджень у напрямку розроблення і клінічного впровадження патогенетично обґрунтованих схем фармакологічної корекції системи гемостазу у таких пацієнтів та критеріїв їх оцінки.

Виходячи з цього, третій етап досліджень лікувально-корегувальний, включав у себе проведення хірургічного лікування собак за неоплазій молочної залози із використанням електрокоагулятора ЕК-150 та післяопераційну комплексну фармакологічну корекцію системи гемостазу та післяопераційного періоду в цілому за різними схемами (рис. 2.6.).

Для проведення досліджень з обґрунтування та визначення клінічної ефективності схем фармакологічної корекції системи гемостазу та післяопераційного періоду було сформовано контрольну та дві дослідні групи, до яких включено собак віком 7–10 років із пухлинами молочної залози 2 (T2N0M0) та 3 (T3N0M0) стадій: розмір новоутворень складав 5–10 см за відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і віддалених тканинах. До кожної із них входило 80 сук: по 40 тварин із одиничними новоутвореннями, у 20 з яких діагностовано доброякісні, 20 – злоякісні неоплазії і така ж кількість пацієнтів (n=40) із множинними пухлинами МЗ. Контрольна група включала сук, яких оперували із використанням електрокоагулятора ЕК-150 (n=70).

Собакам дослідних груп після електрохірургічного видалення пухлин, починаючи з другої доби, призначали корегуючу терапію, яка включала: ронколейкін (підшкірно, у дозі 15000 ОД/кг, 5 ін'єкцій з інтервалом 24 години) та транексам (внутрішньовенно, у дозі 15 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів), які поєднували у пацієнтів першої дослідної групи із

нестероїдним протизапальним засобом ацелізін – внутрішньом’язово, у дозі 20 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів, а другої дослідної – з низькомолекулярним гепарином фленокс – підшкірно, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО/кг) 1 раз на добу протягом 10 днів.

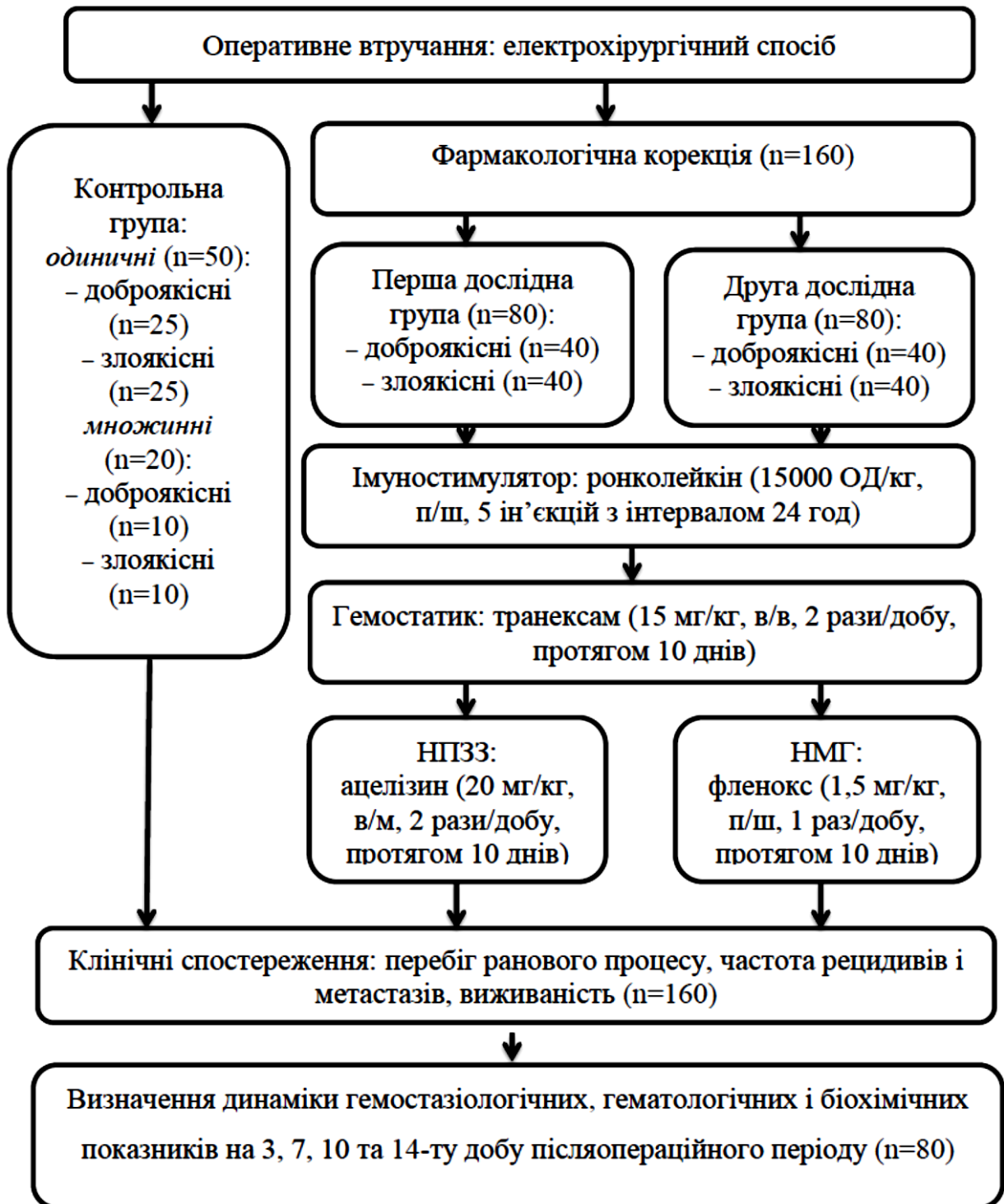


Рис. 2.6. Схема комплексного лікування собак із пухлинами МЗ

У сук усіх груп (n=160), як за одиничних, так і множинних уражень молочної залози, визначали: середню тривалість хірургічного втручання, об'єм інтраопераційної крововтрати, перебіг ранового процесу, частоту розвитку рецидивів і метастазів протягом 3 років та термін виживання собак. Гематологічні, біохімічні і гемостазіологічні дослідження проводили в післяопераційний період на 3, 7, 10, 14-ту добу у пацієнтів із одиничними новоутвореннями молочної залози.

Дослідження проводили відповідно до вимог “Європейської конвенції про захист хребетних тварин” (Страсбург, 1986) [421] та Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” [422].

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.

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ, КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ, ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНІ, ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ПАТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕОПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СОБАК

Моніторинги пухлинних уражень у дрібних домашніх тварин, проведені попередніми дослідниками [28, 423], свідчать про наявність негативної тенденції як щодо збільшення кількості їх виникнення, так і зростання серед них частки злоякісних форм. Така ситуація ускладнюється недостатнім урахуванням у системі профілактичних заходів факторів ризику виникнення онкопатології, недосконалою діагностичною базою та ефективністю лікувальних засобів за пухлин.

Незважаючи на певну автономність, злоякісні клітини знаходяться у тісній взаємодії з різними системами організму, однією з яких є система гемостазу. У процесі розвитку неоплазії та метастазування пухлинних клітин виникають певні зміни у прокоагулянтній, антикоагулянтній і фібринолітичній системах організму, які можуть зумовлювати прогностично несприятливий фон для перебігу захворювання. Водночас [424] взаємодія різних ланок гемостазу організму та новоутворення має двобічний характер, у зв'язку з чим гемостазіологічні механізми здатні спричиняти вплив на перебіг пухлинного процесу, прискорюючи або гальмуючи його. При цьому [425], одиничні роботи свідчать про можливість підвищення результативності лікування пухлинного процесу шляхом хірургічної та фармакологічної корекції гемостазіологічного балансу організму. В свою чергу це потребує встановлення клініко-патогенетичних критеріїв участі системи гемостазу в розвитку різних гістопатологічних форм неоплазій.

Зважаючи на вищесказане, провели дослідження щодо поширення і прояву найбільш типових клінічних форм неоплазійних уражень молочної залози у собак, факторів ризику їх виникнення за віковими, породними, статевими критеріями з урахуванням гістопатоморфологічних особливостей. Поряд з цим, встановили спрямованість і ступінь змін гематологічних

показників, реакції гострої фази, інгібіторного та гемостазіологічного балансу крові, антиоксидантного статусу і стану ендотеліальної функції у собак із добро- і злоякісними пухлинами.

3.1. Поширення та фактори ризику виникнення новоутворень молочної залози

Моніторинг хірургічної патології серед (10118 гол.) собак м. Дніпро (рис. 3.1.) свідчить про негативну динаміку щодо збільшення кількості тварин-пухлиноносіїв. За останні роки відсоток пацієнтів із зазначеною патологією в структурі хірургічних хвороб неухильно збільшувався і становив: 2008 рік – 6,3, 2009 – 6,8, 2010 – 8,1, 2011 – 9,5, 2012 – 10,2, 2013 – 10,7, 2014 – 11,3 %. Така динаміка зростання онкозахворюваності стосувалася уражень практично більшості тканин і органів.

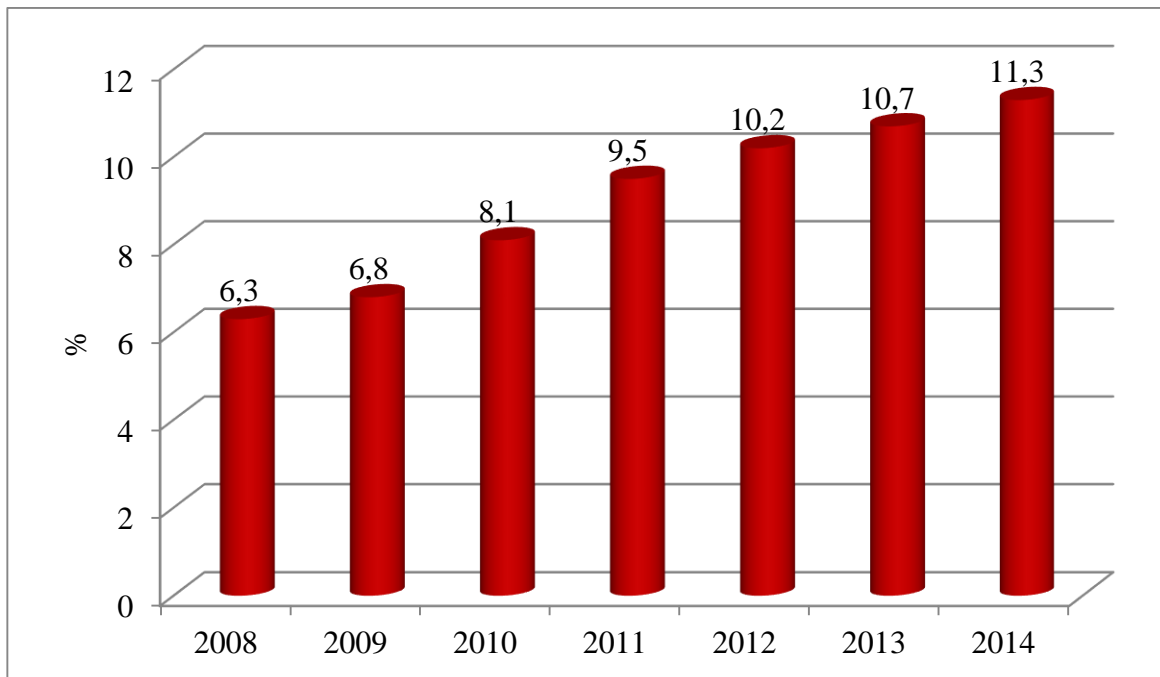


Рис. 3.1. Пухлини в структурі хірургічної патології собак

Поряд із зростанням загальної кількості собак із неоплазіями різних тканин і органів, констатували збільшення зареєстрованих у них випадків пухлинних уражень молочних залоз: 2008 – 29,7, 2009 – 34,2, 2010 – 36,3,

2011 – 40,2, 2012 – 39,8, 2013 – 39,6, 2014 – 37,5 % (рис. 3.2.). Високий рівень захворюваності на новоутворення МЗ на фоні відсутності тенденції до його зменшення зумовлює необхідність більш глибокого вивчення особливостей поширення неоплазійних уражень у розрізі породи, віку, статі, залежно від інтенсивності та періодичності використання сук у процесі відтворення, за впливу на їх статеву циклічність гормональних препаратів і у кастрованих особин.

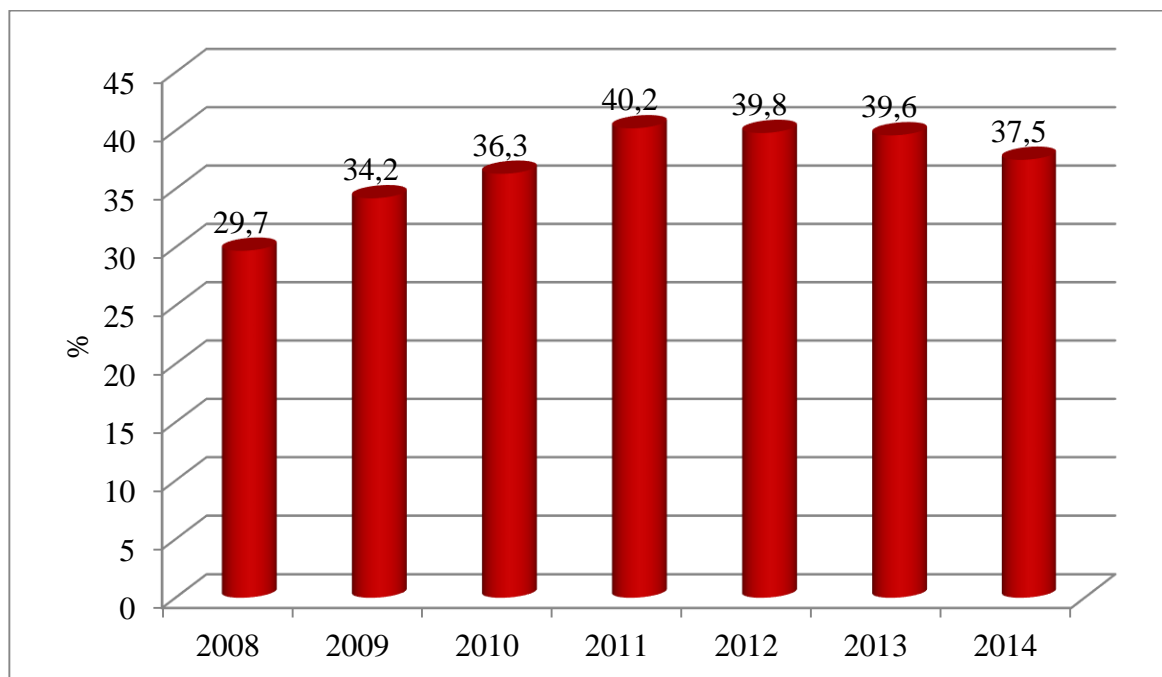


Рис. 3.2. Поширеність неоплазій молочної залози у собак (n=1063)

За статевою ознакою цілком зрозумілим є факт високої частоти виявлення новоутворень молочної залози саме у сук – 97,6 % випадків, і тільки 2,4 % – у псів, оскільки у самців низький рівень цієї патології, то частота онкологічних уражень у них відносно стала.

Узагальнення результатів гістологічної верифікації новоутворень дозволило визначити співвідношення злоякісних і доброякісних процесів у молочної залозі в сук, яке було наближене до показника 50:50 (рис. 3.3.), за його коливання в межах 0,5–6 %: максимальна різниця була встановлена в 2008 р. (6 %), відсутня – у 2012 р. Разом з цим слід зазначити, що в більшості

термінів досліджень спостерігалась тенденція до підвищення частоти виявлення злоякісного типу пухлин. Так, на відміну від 2008 р., цей тип неоплазій МЗ переважав доброякісний у період 2009–2010 рр. на 1,7–2,5 %, а 2013–2014 рр. вже на 3–4 %, тоді як у 2011–2012 рр. відзначали відносну рівновагу між ними. Проте, отримані результати можуть бути пов'язані як із впливом зовнішніх чинників, так і з відсутністю уніфікованих критеріїв оцінки ризиків виникнення пухлин.

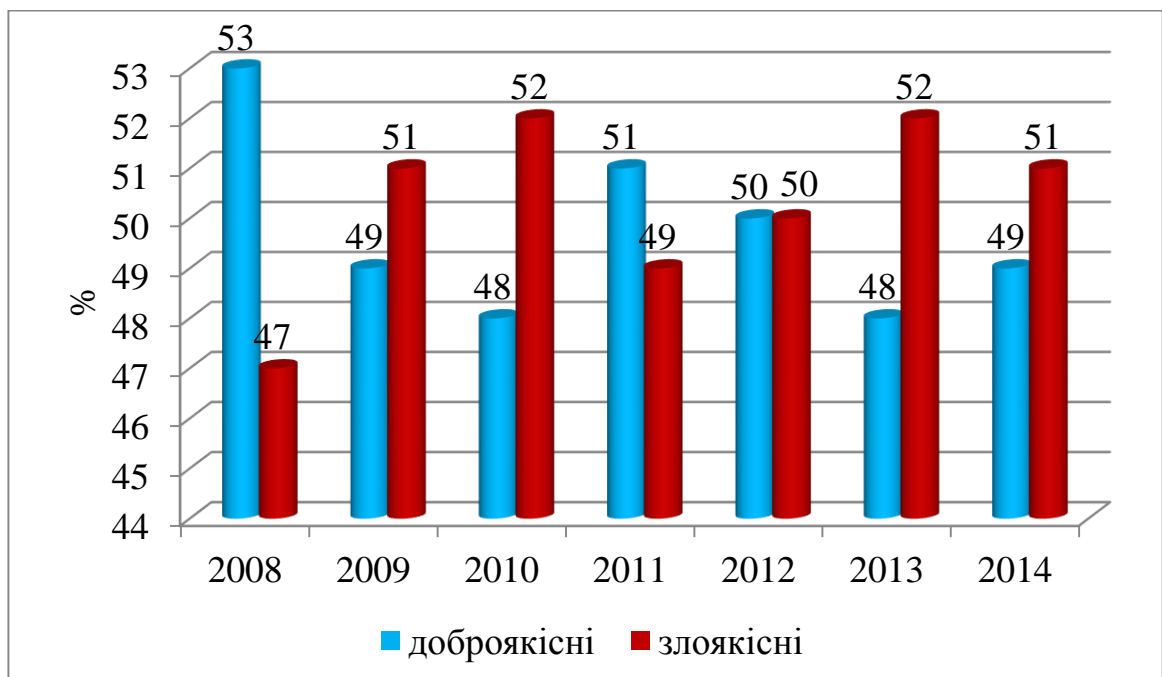


Рис. 3.3. Динаміка виникнення неоплазій МЗ у собак (%)

Частота виявлення новоутворень за віковою ознакою у період 2008–2014 рр. свідчить про високий ризик розвитку пухлинних процесів МЗ у 6–11-річних самок (рис. 3.4.). Причому, в близьких вікових групах – 6–8 р. та 9–11 р., рівень захворюваності на доброякісні неоплазії практично однаковий, тоді як у більш старшій віковій групі для злоякісних форм він уже суттєво знижується – майже на 5 %. Поряд з цим, у наступній віковій групі, у собак старших 12 років, частота захворюваності на неоплазії молочної залози різко знижується в 4 рази на доброякісні та 1,5 рази на злоякісні. При цьому в сук до 2-річного віку випадки доброякісних пухлин переважали за частотою

злякисні новоутворення більш ніж утричі, тоді як у тварин старших 12 років спостерігалась протилежна картина – 3,9/9,1 %.

Тобто, моніторинг поширення пухлин молочної залози за віковою ознакою дозволив виявити певну закономірність їх виникнення у зв'язку із віком: динамічне збільшення захворюваності на неоплазії після 2-го року життя сук з її піком серед 6–8-річних тварин та деяким переважанням злякисних і поступове зменшення кількості їх випадків після 12-ти років, але з досить високим показником частоти злякисних пухлин – 9,1 %.

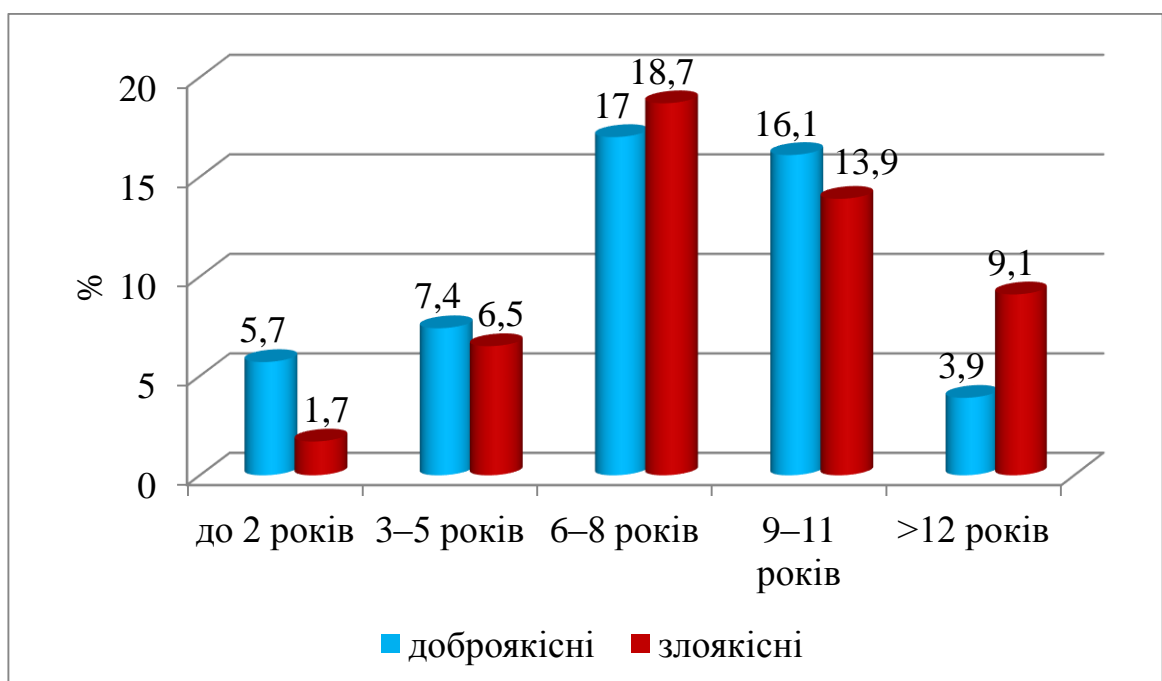


Рис. 3.4. Поширення новоутворень МЗ у собак за віковою ознакою

За вивчення частоти первинної множинності новоутворень молочної залози у сук було встановлено, що переважна їх більшість носила одиничний характер, а множинний тип пухлинних уражень мав невелику питому вагу (рис. 3.5.). Зокрема, більш як у половині випадків (58,9 %) неоплазійний процес був обмежений одним вогнищем, тоді як два вогнища діагностували тільки у 26,8 % тварин. Частота пухлин з 3-ма вогнищами виявилась меншою в 5,8 раза, 4-ма – в 21,4 раза, а 5-ма і більше – в 43 рази, порівняно із частотою випадків одиничних неоплазій. Тобто, швидше за все, множинність

уражень не відображає ступінь інвазивності неоплазійного процесу, а тому є можливість появи пухлинних вогнищ у різних парах молочної залози незалежно одне від одного. Водночас клініко-діагностичне значення множинності пухлин є важливим критерієм для визначення їх хірургічних меж.

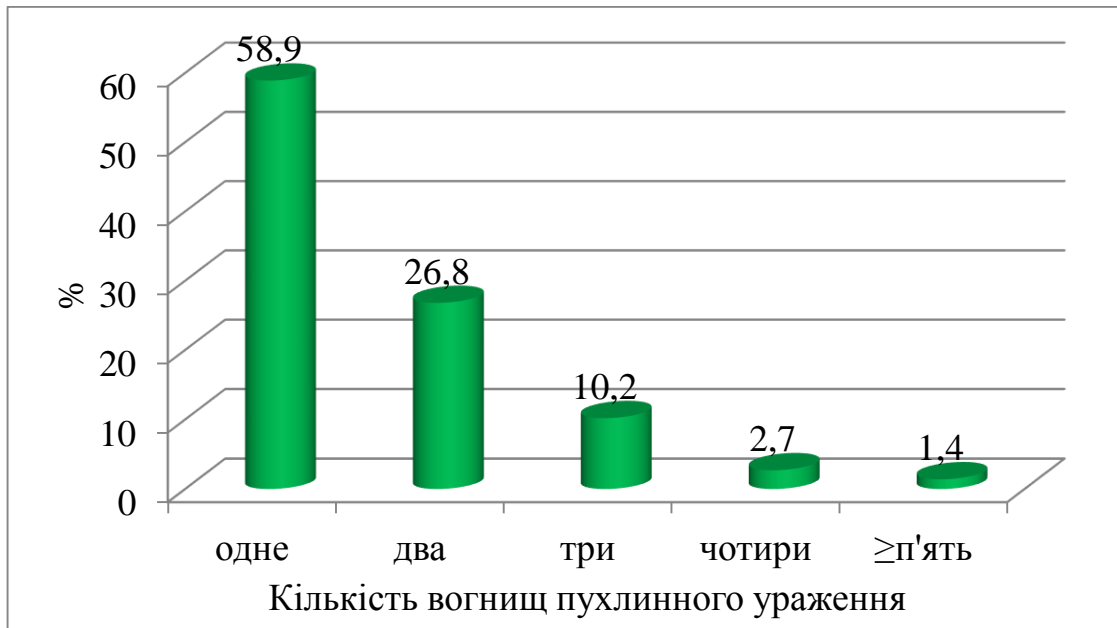


Рис. 3.5. Структура неоплазій МЗ у сук за кількістю пухлинних осередків

За анатомічною ознакою новоутворення МЗ, незалежно від їх злоякісності, характеризувалися переважним розвитком в останніх парах (рис. 3.6): у четвертій (20,8 %) і п'ятій (35,2 %). Значно рідше їх діагностували в першій парі (8,8 %). Виявлена закономірність, ймовірно, зумовлена різним об'ємом наявної паренхіми молочної залози у краніальних і каудальних парах, функціонування якої регулюється гормональними механізмами. Зокрема, більш висока інтенсивність лактації в останніх парах молочної залози зумовлює ризики розвитку в них запальних процесів, які в подальшому можуть бути підґрунтям для мутації клітин [26, 31].

Поряд з цим встановлено (табл. 3.1), що незважаючи на те, що ураження першої пари молочної залози зустрічаються відносно рідко, однак злоякісний перебіг неоплазійного процесу виявляли саме у ній – 69,2 %.

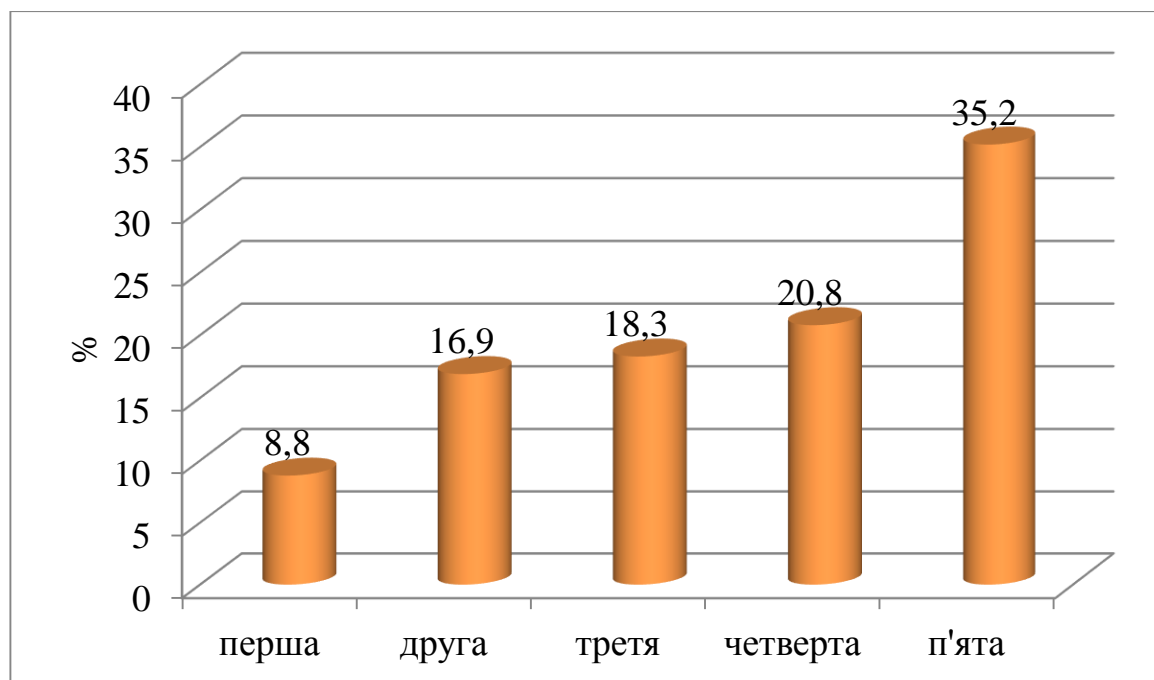


Рис. 3.6. Локалізація пухлин у сук за анатомічною ознакою (пари МЗ)

Таблиця 3.1

**Патоморфологічна структура та анатомічна локалізація
новоутворень МЗ у сук**

Пара молочної залози	Загальна кількість		Злоякісні пухлини		Доброякісні пухлини	
	тварин	%	тварин	%	тварин	%
1	39	100	27	69,2	12	30,8
2	75		41	54,7	34	45,3
3	81		42	51,8	39	48,2
4	92		49	53,3	43	46,7
5	156		78	50,0	78	50,0
всього	443		237	53,5	206	46,5

За розвитку неоплазій у решти пар МЗ також переважав рак, а його частота коливалась у межах 50–54,8 %, тоді як випадки доброякісних пухлин становили 45,3–50,0 %. При цьому рівне співвідношення злоякісних до доброякісних уражень (1:1) встановлено у п'ятій парі МЗ, у третій і четвертій

він становив 1,1:1, другій – 1,2:1. Тобто, морфологічні і функціональні особливості залозистого органу зумовлюють достатньо високий ризик виникнення і розвитку в ньому злоякісного неоплазійного процесу.

Як було зазначено вище, частота поширення пухлин молочної залози за віком виявилась найбільшою серед сук 6–11 років. Водночас аналіз частоти неоплазійних уражень молочної залози у віковому аспекті дозволив встановити (табл. 3.2), що за розвитку неоплазій у першій парі молочної залози на рівні 25,6 % випадків вік пацієнтів не перевищував 2-х років, а у тварин 6–8-ми та 9–11-ми років він становив 20,5 та 23,1 %, відповідно. При цьому найнижчою кількістю уражень першої пари молочної залози виявилась у тварин віком 3–5 років – 18,0 % та старших 12 років – 12,8 %. Частота пухлинних уражень другої пари молочної залози, навпаки, динамічно збільшувалась із віком з 16 % у 3–5-річних сук до 29,3 % – у старших 12-ти років, тоді як у собак до 2-х років вона становила тільки 10,7 %. Подібною виявилась ситуація і щодо новоутворень у третій парі молочної залози, коли їх частота у тварин різних вікових груп з 3-х і до старших 12-ти років коливалась в межах 22,2–24,7 % за її рівня у тварин до 2-х років – 7,4 %. Водночас, 4-а і 5-а пари молочної залози найчастіше були уражені неоплазіями у тварин віком 3–5-х та 6–8-ми років – 26,1 та 23,1 %, 29,4 та 27,6 %, відповідно. При цьому рівень уражень першої пари був близько 10 %, а у тварин старших 12-ти років чітко прослідковувалась закономірність до його зменшення стосовно 4-ї та 5-ї пар до 15,2 та 17,2 %, відповідно. Тобто, існує певний зв'язок локалізації неоплазійного вогнища та віку тварин, що, швидше за все, пов'язане із ступенем розвитку паренхіми МЗ та інтенсивністю її функціонування.

З клінічних позицій доволі динамічна зміна структури локалізації неоплазійних уражень МЗ може бути прогностичним фактором, який необхідно враховувати за планових оглядів цієї залози у сук, особливо із урахуванням наявності різних паранеопластичних місцевих процесів запального чи проліферативного типів.

Таблиця 3.2

Структура анатомічної локалізації неоплазій МЗ у собак різного віку

Вік, років	Пари молочної залози									
	1		2		3		4		5	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
<2	10	25,6	8	10,7	6	7,4	9	9,7	16	10,3
3–5	7	18,0	12	16,0	20	24,7	24	26,1	36	23,0
6–8	8	20,5	16	21,3	18	22,2	27	29,4	43	27,6
9–11	9	23,1	17	22,7	18	22,2	18	19,6	34	21,8
>12	5	12,8	22	29,3	19	23,5	14	15,2	27	17,3
Разом	39	100	75	100	81	100	92	100	156	100
		8,8*		16,9*		18,3*		20,8*		35,2*
	443									

Примітка. * – відсоток у загальній кількості пухлин

Ймовірно, оцінити ступінь ризику виникнення пухлин молочної залози у сук та прогнозувати їх біологічну агресію дозволяє аналіз інформації, що відображає гормональний статус тварин та інтенсивність їх використання для репродукції.

Зокрема (табл. 3.3), за використання собак у племінному розведенні частота новоутворень МЗ виявилась мінімальною – 4,7 %, за співвідношення злякисних форм до доброякісних – 0,6:1. У випадку частих, але несистемних в'язок вона уже збільшена майже у 4 рази до 18,7 %, але співвідношення злякисних пухлин з доброякісними залишається на рівні 0,7:1.

Водночас за умов відсутності в'язок чи їх поодиноких випадків частота неоплазій різко збільшується більш ніж у 16 разів, досягаючи 76,6 %. Причому коефіцієнт їх злякисності становить 1,3:1. Тобто дисбаланс в організмі статевих гормонів є досить ваговим фактором ризику розвитку неоплазій МЗ, особливо злякисного типу.

Таблиця 3.3

Частота пухлин МЗ в сук залежно від їх репродуктивного використання

Умови репродуктивного використання собак	Тварини з пухлинами молочної залози					
	загальна кількість		доброякісні		злроякісні	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
племінне розведення з плановими в'язками	21	4,7	13	2,9	8	1,8
часті нерегулярні в'язки	83	18,7	48	10,8	35	7,9
поодинокі в'язки або їх відсутність	339	76,6	145	32,8	194	43,8
всього	443	100	206	46,5	237	53,5

У сучасній кінології досить широко використовуються засоби гормональної контрацепції. Нажаль, їх застосування здебільшого безконтрольне і не враховує як фізіологічний стан тварин, так і можливі порушення їх здоров'я.

У зв'язку з цим, аналіз використання гормональних засобів з метою усунення статевої охоти та розвиток неоплазійного процесу в молочній залозі сук (табл. 3.4) дозволив встановити певні закономірності щодо його можливого впливу. Як виявилось, у всіх випадках застосування гормональної контрацепції частка тварин з пухлинами була суттєво більшою, ніж без неї – тільки 12,4 %. За регулярного її використання відсоток тварин з новоутвореннями молочної залози був найбільшим – 22,8 % за парентерального введення та 24,6 % – за орального прийому. Періодичне застосування гормональної контрацепції супроводжувалось дещо меншими відсотками захворюваності – 19,4 та 20,8 %, відповідно.

Таблиця 3.4

Вплив гормональної контрацепції на частоту розвитку неоплазій**МЗ у сук**

Способи застосування гормональної контрацепції	Тварини з пухлинами молочної залози					
	загальна кількість		доброякісні		злюкисні	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
оральне регулярне	109	24,6	52	11,7	57	12,9
оральне періодичне	92	20,8	41	9,3	51	11,5
парентеральне регулярне	101	22,8	42	9,5	59	13,3
парентеральне періодичне	86	19,4	39	8,8	47	10,6
не застосовувались	55	12,4	32	7,2	23	5,2
всього	443	100	206	46,5	237	53,5

Періодичність та способи застосування таких засобів також впливають на злюкисність перебігу пухлинного процесу, зокрема максимальна частота виявлення злюкисних неоплазій встановлена за регулярного використання гормональної контрацепції орально 12,9 % і парентерально – 13,3 %, а у випадку відмови від неї не перевищувала 5,2 %. При цьому співвідношення частки злюкисних пухлин до доброякісних у всіх випадках було більше одиниці – 1,2–1,4:1, але найбільше – 1,4:1, у випадку парентерального введення гормональних препаратів, тоді як без їх використання – 0,7:1. Тобто, незалежно від способу і періодичності застосування гормональної контрацепції, остання є суттєвим фактором ризику розвитку неоплазійних процесів у молочній залозі собак, особливо злюкисного характеру. Швидше за все, цьому сприяє порушення естроген–прогестеронового балансу зі змінами циклів розвитку МЗ та стимуляція сприйнятливості її епітеліальних клітин до онкогенних тригерів (пускових факторів онкогенезу).

Вважається достатньо доказовим підвищення ризику неоплазій МЗ під впливом статевих гормонів [123]. Однак залишається дискусійним профілактична ефективність кастрації сук щодо їх ризику, в тому числі її вплив на виживаність за мастектомії [107], особливо у віковому аспекті.

Виходячи з цього, вивчили вплив стерилізації сук різних вікових груп на ймовірність розвитку пухлин молочної залози (табл. 3.5). Всього було досліджено 67 кастрованих тварин різного віку, за якими вели спостереження протягом 3-х років. При цьому була встановлена закономірність динамічно-пропорційного зростання частоти виникнення пухлин у відповідності до збільшення віку кастрованих сук.

Таблиця 3.5

Частота поширення пухлин МЗ у кастрованих сук*

Вік тварин, роки	Загальна кількість тварин		Тварини– пухлиноносії		Злоякісні пухлини		Доброякісні пухлини	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
<2	15	100	3	20,0	1	6,7	2	13,3
3–5	15	100	5	33,3	3	20,0	2	13,3
6–8	15	100	7	46,7	4	26,7	3	20,0
9–11	12	100	7	58,3	4	33,3	3	25,0
>12	10	100	6	60,0	4	40,0	2	20,0
всього	67	100	28	41,8	16	23,9	12	17,9

Примітка. * – термін спостереження 3 роки.

У тварин віком до 2-х років після оваріогістероектомії неоплазії діагностували в 20 % випадків, серед них злоякісні склали лише 6,7 %. У сук 3–5-річного віку після кастрації протягом 3-х років новоутворення МЗ виявляли у 33,3 %, 6–8-річних – 46,7 %, 9–11-річних – 58,3 %, старших

12 років – 60 %. При цьому в їх структурі пропорційно збільшувався відсоток злоякісних неоплазій з 20 до 40 %, за коливання коефіцієнту злоякісності у вікових групах в межах 1,3–2:1, але найбільшим він був у 3–5-річних – 1,5:1 та старших 12 років тварин. Водночас у кастрованих сук віком до 2-х років цей показник становив лише 0,5:1. Тобто, для більшості вікових груп відсутня підстава проведення оваріогістероектомії з метою профілактики виникнення пухлин МЗ, особливо для тварин старших 12 років. Також, ймовірно, недоцільним є проведення кастрації одночасно із мастектомією за неоплазій МЗ з метою профілактики метастазування і рецидивування.

Розміри первинної неоплазії є одним із важливих макрпатоморфологічних критеріїв клінічної стадії неоплазійного процесу згідно E. Ferreira et al. [127]. У зв'язку з цим, визначали структуру первинних злоякісних (n=115) та доброякісних (n=115) пухлин за їх величиною (табл. 3.6). Зокрема, більш ніж у половині випадків вони складали від 6 до 10 см (доброякісні – 58,3 %, злоякісні – 53,0 % випадків). В той же час, значні за розмірами вогнища ураження були більш характерні для злоякісних новоутворень (11–15 см – 15,7 %, більше 15 см – 10,4 %), ніж для доброякісних (11–15 см – 10,4 %, більше 15 см – 3,5 %).

Таблиця 3.6

Структура первинних пухлин молочної залози у собак за їх розмірами

Розмір пухлини		Доброякісні		Злоякісні	
		гол.	%	гол.	%
до 3 см	T1	3	2,6	1	0,9
3–5 см	T2	29	25,2	23	20,0
6–10 см	T3/T4	67	58,3	61	53,0
11–15 см		12	10,4	18	15,7
більше 15 см		4	3,5	12	10,4
всього		115	100	115	100

Зворотна ситуація спостерігається при малих розмірах пухлин (до 3 см): кількість реєстрацій становила відповідно 0,9 та 2,6 %.

Таким чином, отримані дані вказують на те, що величина новоутворення опосередковано свідчить про характер неоплазійних змін у тканинах – збільшення розміру, як правило, відповідає злоякісному перебігу.

Хоча згідно L.N. Owen (1980), для класифікації стадій пухлин використовуються тільки три клінічні ознаки – розмір новоутворення, стан регіонарних лімфовузлів та наявність і кількість віддалених метастазів, однак поряд з ними суттєвими є також інші клініко-патоморфологічні критерії. До таких слід віднести характер поверхні неоплазій, наявність на них виразок, ступінь проникнення в оточуючі тканини і з'єднання пухлин з ними, ступінь прояву ознак запалення у тканинах новоутворень, які можуть більш повно і всебічно інтерпретувати клінічний перебіг неоплазійного процесу.

Дослідження додаткових клінічних критеріїв за неоплазій МЗ у собак дозволило виділити певні їх особливості (табл. 3.7; 3.8). При цьому було встановлено, що характер пухлинної поверхні до певної міри відображав тип процесу: горбиста поверхня була більш притаманна для злоякісних новоутворень, гладка – для доброякісних. Крім того, збільшення розміру неоплазій супроводжувало підвищенням відсотку тварин із горбистою поверхнею. Одним із додаткових показників, які вказують на можливу злоякісність процесу є характер поверхні пухлинного вогнища, який певною мірою відображає внутрішню структуру. Доброякісні новоутворення у більшості випадків мали однорідну, злоякісні – нерівну поверхню.

За злоякісного перебігу 1–3 стадій, крім вогнищ менших 3 см, в абсолютній більшості випадків виявляли горбисту поверхню, співвідношення до новоутворень із гладкою поверхнею складало 1:1,9–1:11. У пацієнтів із доброякісними неоплазіями при розмірі пухлин 3–5 см переважали вогнища із однорідною структурою (1,4:1), а більших за 6 см – нерівною поверхнею: 1:1,2–1:3. При цьому встановлено, що зрушення цих співвідношень пов'язано із збільшенням величини новоутворення.

Хоча за 4 стадії пухлинного процесу, яка супроводжується метастазуванням, співвідношення гладкої і горбистої поверхні при доброякісних (1:5) і злоякісних (1:6) новоутвореннях суттєво не відрізнялось.

Таблиця 3.7

Структура додаткових симптомів за доброякісних пухлин МЗ у сук

Показники	Стадія 1–3					Стадія 4
	T1	T2	T3/T4			T1–T4
	<3 см	3–5 см	6–10 см	11–15 см	≥15 см	різні
загальна кількість тварин						
	3/100	29/100	67/100	12/100	4/100	6/100
характер поверхні						
гладка	3/100	17/58,6	31/46,3	4/33,3	1/25,0	1/16,7
горбиста	–	12/41,4	36/53,7	8/66,7	3/75,0	5/83,3
наявність виразок						
	–	–	6/9,0	2/16,7	1/25,0	4/66,7
інвазія у тканини						
шкіра	–	5/17,2	13/19,4	6/50,0	3/75,0	5/83,3
м'язи	–	2/6,9	7/10,4	2/16,7	3/75,0	3/50,0
ступінь вираження ознак запалення						
набряк:						
слабкий	–	4/13,8	10/14,9	3/25,0	2/50,0	1/16,7
помірний	–	–	1/1,5	1/8,3	1/25,0	3/50,0
сильний	–	–	–	–	–	2/33,3
біль:						
слабкий	–	3/10,3	7/10,4	2/16,7	1/25,0	1/16,7
помірний	–	–	2/3,0	1/8,3	1/25,0	4/66,7
сильний	–	–	–	–	–	1/16,7

Примітка. Чисельник – кількість тварин, голів; знаменник – відсоток від загальної кількості пухлин певної стадії.

Таблиця 3.8

Клінічний прояв за злоякісних пухлин молочної залози у сук

Показники	Стадія 1–3					Стадія 4
	T1	T2	T3/T4			T1–T4
	<3 см	3–5 см	6–10 см	11–15 см	≥15 см	різні
загальна кількість тварин						
	1/100	23/100	61/100	18/100	12/100	21/100
характер поверхні						
гладка	1/100	8/34,8	12/19,7	4/22,2	1/8,3	3/14,3
горбиста	–	15/65,2	49/80,3	14/77,8	11/91,7	18/85,7
наявність виразок						
	–	3/13,0	21/34,4	10/55,6	9/75,0	19/90,5
інвазія у тканини						
шкіра	–	7/30,4	16/26,2	12/66,7	10/83,3	20/95,2
м'язи	–	2/8,7	11/18,0	6/33,3	9/75,0	17/81,0
ступінь вираження ознак запалення						
набряк:						
слабкий	–	4/17,4	13/21,3	6/33,3	4/33,3	1/4,8
помірний	–	–	4/6,6	3/16,7	5/41,7	4/19,0
сильний	–	–	–	1/5,6	2/16,7	16/76,2
біль:						
слабкий	–	4/17,4	10/16,4	2/11,1	3/25,0	2/9,5
помірний	–	–	3/4,9	5/27,8	8/66,7	8/38,1
сильний	–	–	–	1/5,6	1/8,3	11/52,4

Примітка. Чисельник – кількість тварин, голів; знаменник – відсоток від загальної кількості собак із пухлинами певної стадії.

Однією із ознак, яка вказує на злоякісний перебіг пухлинного росту є наявність виразок на поверхні, кількість реєстрації яких була прямо

пропорційна розміру неоплазій. Виразкові дефекти на шкірі, яка вкриває новоутворення, при 1–3 стадії перебігу захворювання, за злоякісних новоутворень виявляли, починаючи із розміру 3 см та більше, а доброякісних з 6 см при значно більшій частоті їх реєстрації в першому випадку (13–75 %). Встановлено, що за 4 стадії у пацієнтів із злоякісними неоплазіями виразки зустрічались на 35 % частіше, ніж у тварин із доброякісними пухлинами.

За пухлин МЗ тривалість процесу впливала як на їх величину, так і на співвідношення неоплазійної тканини з поряд розташованими структурами. За невеликих новоутворень (до 3 см) інвазія в оточуючі тканини була відсутня, а подальший розвиток пухлини, який супроводжувався збільшенням величини новоутворення, характеризувався включенням в процес розташованих навколо вогнища ураження структур. В більшому ступені це стосується шкіри, залучення якої до неоплазійної трансформації за 1–3 стадії доброякісного перебігу встановлено в 17,2–75,0 %, злоякісного – 26,2–83,3 % випадках. Ймовірність інвазії у м'язи була дещо меншою – 6,9–75,0 % та 8,7–75,0 %, відповідно. Незважаючи на схожі межі коливання цього показнику, за злоякісних новоутворень розміром 6–10 см проникнення неоплазійних клітин у м'язові шари спостерігали в 18,0 %, 11–15 см – 33,3 % випадків, тоді як за доброякісних пухлин – 10,4 та 16,7 %, відповідно. Ймовірно, дана ситуація пояснюється максимальним рівнем агресивності неоплазій за величини 6–15 см.

Таким чином, інвазія неоплазії в шкіру та м'язи більш властива для злоякісного перебігу неоплазійного процесу, тому дану характеристику можна використовувати для оцінки особливостей пухлинного ураження молочної залози у собак.

Встановлено, що інтенсивність ознак запалення, зокрема набряку та больової реакції, залежала від розміру новоутворення та стадії процесу. За доброякісного перебігу вони були виражені максимально лише за 4 стадії захворювання, тоді як за злоякісних новоутворень проявлялись вже з 1–3 стадії процесу при розмірі 11–15 см та більше 15 см.

За доброякісних неоплазій онкогенез у більшості випадків супроводжувався слабким набряком тканин, який, зокрема, спостерігали у 25 % пацієнтів за розміру більше 11–15 см, а при величині її більше 15 см – вже у 50 % випадків. Навіть за 4 стадії доброякісного перебігу частіше констатували помірний набряк (50 % пацієнтів).

За злоякісних новоутворень збільшення об'єму пухлинної тканини призводило до посилення набряку. Зокрема, за 1–3 стадії захворювання та максимальної величини вогнища ураження (більше 15 см) сильний набряк встановлено в 16,7 % пацієнтів, то за 4 стадії – у 76,2 %, що вказує на підвищення інтенсивності запальної реакції.

Больова реакція, яка супроводжувала розвиток пухлини, відрізнялась за ступенем прояву в залежності від злоякісності та стадії процесу. Максимальний відсоток реєстрації сильного і помірною болю пов'язаний із 4 стадією неоплазій, але за доброякісних пухлин його реєстрували в 66,7 та 16,7 %, а злоякісного – 38,1 та 52,4 % випадків, відповідно. За 1–3 стадії доброякісної метаплазії лише новоутворення більше 15 см супроводжувались у 25 % пацієнтів помірною больовою реакцією, тоді як злоякісні пухлини характеризувались в 5,6–8,3 % тварин сильним болем.

Підсумовуючи наведену вище інформацію, можна стверджувати, що клінічні ознаки, будучи взаємопов'язаними із стадією неоплазійного ураження мають важливе прогностичне значення, насамперед на етапі первинного дослідження хворої тварини та у післяопераційний період за наявності вогнищ рецидивів і метастазів. Особливості клінічного перебігу новоутворень молочної залози та їх рецидивів у собак представлено на рисунках 3.7–3.18, які ілюструють значну різноманітність прояву неоплазій, яка знаходить відображення в локалізації, розмірі, характері поверхні, наявності дефектів шкірних покривів у вигляді ерозій і виразок, а також нориць. Звертають на себе увагу відмінності клінічного прояву запального процесу, який супроводжує неоплазійний ріст, залежно від характеру оточуючих МЗ тканин, особливо вираженості підшкірної клітковини.



Рис. 3.7. Однобічне неоплазійне ураження 4-ї пари молочної залози



Рис. 3.8. Вогнища некрозу за злоякісного перебігу пухлинного процесу



Рис. 3.9. Множинне пухлинне ураження молочної залози у суки із ознаками гнійно-некротичного процесу



Рис. 3.10. Новоутворення МЗ собаки із горбистою поверхнею



Рис. 3.11. Пухлинне ураження пакету і соска молочної залози



Рис. 3.12. Двосторонній неоплазійний ріст в останніх парах МЗ



Рис. 3.13. Пухлина молочної залози неоднорідної структури



Рис. 3.14. Пухлина МЗ із клінічними ознаками злоякісності



Рис. 3.15. Гігантська множинна пухлина молочної залози



Рис. 3.16. Збільшення лімфатичного вузла за неоплазії МЗ



Рис. 3.17. Рецидив новоутворення та метастази в інших парах МЗ



Рис. 3.18. Рецидив пухлини в ділянці оперативного втручання

Зокрема, за значного об'єму останньої, у більшому ступені виражений запальний набряк, який не дає змогу чітко визначити хірургічні межі новоутворення. Одиначні пухлини МЗ у сук можуть бути відокремленими шароподібними або з'єднуватися із поряд розташованими неоплазіями тяжем, що найбільш часто реєструється при ураженні її четвертої та п'ятої пари.

Хоча породна схильність до пухлин МЗ досить відома [28, 37, 42], однак вона може істотно варіювати залежно від фенотипу та екогеографічних факторів. Встановлено різний рівень захворюваності на новоутворення молочної залози у собак різних порід (табл. 3.9). Його максимальні показники реєструвались у сук німецької та східноєвропейської вівчарки (відповідно 9,0 і 8,6 %), пуделів (8,4 %), англійського і російського спанієлів (8,1 %), такс (7,4 %), ротвейлерів (5,4 %), кавказької вівчарки (5,2 %). В той же час, значну групу (22,3 % від всіх випадків) складають пацієнти, у яких діагностували зазначену патологію в 0,5–3 % особин, а також метиси (17,5 %). Ймовірно, така структура захворюваності певною мірою зумовлена кількісним показником популяції представлених порід, однак у цілому вона співпадає з даними ряду авторів [31, 33, 35, 36].

Виходячи з цього, швидше за все, більшим фактором ризику неоплазій молочної залози можуть бути умови утримання тварин, зокрема вплив на організм тварин екологічних факторів. Насамперед, це стосується локації собак у великих промислових регіонах, із несприятливим впливом на них зовнішніх та внутрішніх чинників.

Так, за порівняльного аналізу поширеності новоутворень МЗ у собак в умовах промислових міст, районних центрів та сільської місцевості (табл. 3.10) встановлено найнижчий рівень захворюваності в селищах – 20,4 % від загальної кількості сук із пухлинними ураженнями. Дещо вищий – 30,1 %, у районних центрах, які представлені невеликими містами або селищами міського типу та в м. Дніпро – 28,5 %.

Таблиця 3.9

Структура пухлин молочної залози у собак за породною ознакою

Породи собак	к-ть	%
німецька вівчарка	40	9,0
східноєвропейська вівчарка	38	8,6
пудель	37	8,4
англійський і російський спаніель	36	8,1
такса	33	7,4
ротвейлер	24	5,4
кавказька вівчарка	23	5,2
пекінес	19	4,3
шарпей	17	3,8
середньоазіатська вівчарка, лабрадор, французький і англійський бульдог, боксер, стафордширський тер'єр, кане-корсо, курцхаар, шпіц, йоркширський тер'єр тощо (частота реєстрації 0,5–3 %)	99	22,3
метиси	77	17,5
всього	443	100

Таблиця 3.10

Поширення неоплазій у собак в умовах Дніпропетровської області

Адміністративні одиниці	Тварини з пухлинами, всього	Неоплазії молочної залози	
	гол.	гол.	%
м. Дніпро	967	276	28,5
екологічно забруднені міста*	332	138	41,6
районні центри	715	215	30,1
селища	265	54	20,4

Примітка. * – м. Кам'янське, Кривий Ріг, Жовті Води, Марганець.

В той же час, частота новоутворень МЗ в екологічно забруднених містах (м. Кам'янське, Кривий Ріг, Марганець, Жовті Води) досягає 41,6 %, що підтверджує несприятливий вплив факторів оточуючого середовища на молочну залозу та ризик розвитку в ній неоплазійного процесу.

Проведені дослідження підтверджують широке розповсюдження пухлинних уражень МЗ, характерне також для інших регіонів [27–29, 31].

За гістологічного аналізу біопсійного матеріалу із ураженої молочної залози (табл. 3.11) встановлено значне переважання злоякісних неоплазій над доброякісними серед собак, які знаходяться в промислових екологічно забруднених містах за їх співвідношення 2,4:1. У районних центрах воно складало 1,1:1, у селищах – 1,5:1, в той час як в м. Дніпро превалюють доброякісні новоутворення – 0,9:1. Останнє свідчить, що екологічні ризики є лише одним із багатьох факторів онкогенезу.

Таблиця 3.11

Структура новоутворень МЗ у собак в умовах Дніпропетровської області

Пухлини молочної залози	м. Дніпро		Екологічно забруднені міста*		Районні центри		Селища	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
доброякісні	149	54,0	40	29,0	101	47,0	22	40,7
злоякісні	127	46,0	98	71,0	114	53,0	32	59,3
всього	276	100	138	100	215	100	54	100

Примітка. * – м. Кам'янське, Кривий Ріг, Жовті Води, Марганець.

Значна поширеність пухлин та щорічне збільшення частоти їх реєстрації у дрібних домашніх тварин, підтверджене інформацією інших дослідників [22–24, 30], узгоджується із результатами проведеного нами моніторингу неоплазії у собак в умовах м. Дніпро і Дніпропетровської області. Більшість науковців звертають увагу на високий рівень

захворюваності сук на новоутворення МЗ [31, 33, 37] та негативну динаміку щодо даної патології [28, 37, 38], що було підтверджено статистичним аналізом історій хвороб собак, які надходили до лікарень ветеринарної медицини м. Дніпро.

Встановлено, що співвідношення злоякісних і доброякісних пухлин не завжди є постійною величиною, на що вказує більшість авторів [12, 14], а також залежить від екологічних факторів, умов використання тварин в розведенні, застосуванні гормональних засобів контрацепції, віку стерилізації тварин, які можуть спричиняти злоякісну трансформацію клітин. Відомості з цього питання розрізнені і у більшості випадків стосуються окремих чинників [117, 118, 120], тому нами проведена систематизація факторів ризику, які в умовах промислового міста слугують першопричиною новоутворень молочної залози у сук.

Визначена породна схильність собак до новоутворень молочної залози доповнює інформацію, надану іншими науковцями, але вона сильно різниться в залежності від регіону і тому не може бути використана одноосібно в якості прогностичного фактору.

Встановлена частота реєстрації первинних пухлин МЗ у віковому аспекті дещо відрізняється від загальної тенденції [111, 112]: пік захворюваності на неоплазії молочної залози приходить на 6–11-річних пацієнтів, тобто він зміщений в бік тварин старшої вікової групи.

Структура новоутворень МЗ за кількістю пухлинних вогнищ та анатомічною локалізацією узгоджується із іншими дослідженнями [37], але додатково встановлено, що у молодих тварин, а також старших 12 років, неоплазії частіше вражають краніальні пари, тоді як у сук продуктивного віку – каудальні.

Фактори ризику за пухлин молочної залози в умовах Дніпровського регіону узгоджуються із даними інших дослідників [122–124], але нами уточнено, що мінімальна ймовірність розвитку неоплазій встановлена при

використанні сук у племінному розведенні, максимальна – за нерегулярних частих в'язок або їх відсутності.

Структура первинних новоутворень МЗ у сук свідчить, що збільшення величини пухлинного вогнища, корелює із підвищенням агресивності неоплазії і посиленням інтенсивності клінічного прояву запальної реакції, підтверджуючи дані окремих авторів [128] в дискусії щодо залежності злоякісності від розміру вогнища ураження.

Отримані результати свідчать про прогностичну значимість у сук анамнестичних відомостей та клінічних ознак пухлин молочної залози, що обґрунтовує доцільність проведення їх систематизації.

3.2. Патогістоморфологічні особливості неоплазій молочної залози у сук

В теорії та практиці ветеринарної онкології, нажаль, мало уваги приділяється гістоморфологічному типуванню неоплазій, у тому числі молочної залози, зокрема встановленню структури гістопатологічних діагнозів, що ускладнює в значній мірі розробку цілеспрямованих новітніх засобів лікування та обґрунтоване прогнозування його ефективності. Поряд з цим, незважаючи на впровадження в практику нових методів діагностики пухлинних захворювань, основою морфологічної верифікації залишаються гістологічні дослідження [70, 266], які є підставою для формування статистичної бази даних онкопацієнтів.

При вивченні гістоструктурних особливостей неоплазій МЗ було виявлено їх різні форми як доброякісного, так і злоякісного характеру, певною мірою пов'язані з віком хворих тварин (табл. 3.12). При цьому звертає на себе увагу те, що серед 230 голів досліджених тварин було виділено три нозологічні групи неоплазій МЗ, – з них злоякісні склали 50 % у структурі гістопатоморфологічних форм, доброякісні – 22,6 %, а фіброзно-кістозна мастопатія – 27,4 %. Хоча патоморфологічні форми останньої також відносяться до доброякісних пухлин, проте виникають вони,

як правило, за естроген-прогестеронового дисбалансу, є свідченням гінекологічних хвороб і за дії додаткових факторів ризику досить швидко метаплазують у злоякісні, тобто є передвісником раку МЗ.

Таблиця 3.12

Структура гістопатологічних форм пухлин МЗ у сук різного віку

Вид пухлини	Вік (роки), гол.					Всього, тварин	
	≤2	3–5	6–8	9–11	≥12	к-ть	%
Доброякісні пухлини молочної залози							
інтраканалікулярна фіброаденома	2	13	11	17	6	49	21,3
фіброма шкіри МЗ	1	1	–	–	–	2	0,9
ліпома шкіри МЗ	–	–	–	1	–	1	0,4
всього:	3	14	11	18	6	52	22,6
Фіброзно-кістозна мастопатія							
фіброзно-кістозна мастопатія	9	3	28	19	2	61	26,5
склерозуючий аденоз	1	–	–	–	1	2	0,9
всього:	10	3	28	19	3	63	27,4
разом доброякісні	13	17	39	37	9	115	50,0
Злоякісні пухлини молочної залози							
інфільтруюча карцинома	4	12	25	23	13	77	33,5
внутрішньопротоковий рак	–	3	18	9	8	38	16,5
всього:	4	15	43	32	21	115	50,0
разом злоякісні	4	15	43	32	21	115	50,0
загальна кількість	17	32	82	69	30	230	100,0

Зокрема, серед доброякісних пухлин діагностувалась, головним чином, інтраканалікулярна фіброаденома (21,3 %), що характеризувалась

розростанням фіброзної і сполучної тканини безпосередньо в просвіт протоків, які є складовими молочної залози. Причому в переважній більшості випадків вона виявлялася у віковому відрізку 3–11-ти років. Лише в одиничних випадках реєстрували ліпому та фіброму шкіри МЗ (відповідно у 0,43 та 0,87 %). Як зазначалось, до доброякісних новоутворень молочної залози відносять і фіброзно-кістозну мастопатію, що характеризується комплексом проліферативних (гіперплазія, проліферація часток, протоків, сполучної тканини) і регресивних (атрофія, фіброз, утворення кіст) змін з порушенням співвідношення епітеліального і сполучнотканинного компонентів. Ця форма передракового стану превалювала у віці 6–11-ти років. Поряд з цим досить високий ризик фіброзно-кістозної мастопатії, як початкової стадії пухлинної трансформації, існує і для вікової групи до 2-х років, але він різко зменшується у тварин старших 12-ти років, тобто на підґрунті згасання репродуктивної функції в сук.

Серед злоякісних новоутворень МЗ найчастіше верифікувалася інфільтруюча карцинома, причому у всіх вікових групах. Проте максимальна кількість реєстрації пухлин даного гістологічного типу встановлена у 6–8 та 9–11-річних сук та приблизно наполовину менше в групах тварин старших 12-ти років. Внутрішньопротоковий рак частіше діагностували у наполовину меншої кількості собак, ніж карциному, але головним чином у сук старших 6-ти років.

Неоплазійні мутації клітин паренхіми МЗ у сук можуть виникати в ранньому віці, слугуючи в подальшому основою для розвитку мастопатій та запуску пухлинних механізмів. В репродуктивний період поява запальної реакції в тканинах молочної залози, її перехід у хронічну стадію також зумовлюють збільшення кількості випадків новоутворень та трансформацію доброякісних неоплазій в злоякісні, що знайшло відображення в патоморфологічній структурі досліджених біоптатів.

Серед мастопатій в абсолютній більшості випадків виділяли фіброзно-кістозну мастопатію (26,5 %), значно рідше склерозуючий аденоз (0,9 %).

Патоморфологічні зміни досліджуваних неоплазій мали певні особливості. Картина інфільтруючого часточкового раку характеризувалась ниткоподібними структурами товщиною в один–два шари пухлинних клітин (рис. 3.19). За мікроскопії вони визначались як малі, однорідні, з округлим ядром та нечіткими ядерцями, оточували протоки та часточки залози. Строма пухлини була добре розвинутою, паренхіма новоутворення представлена епітеліальними гніздами неправильної форми.

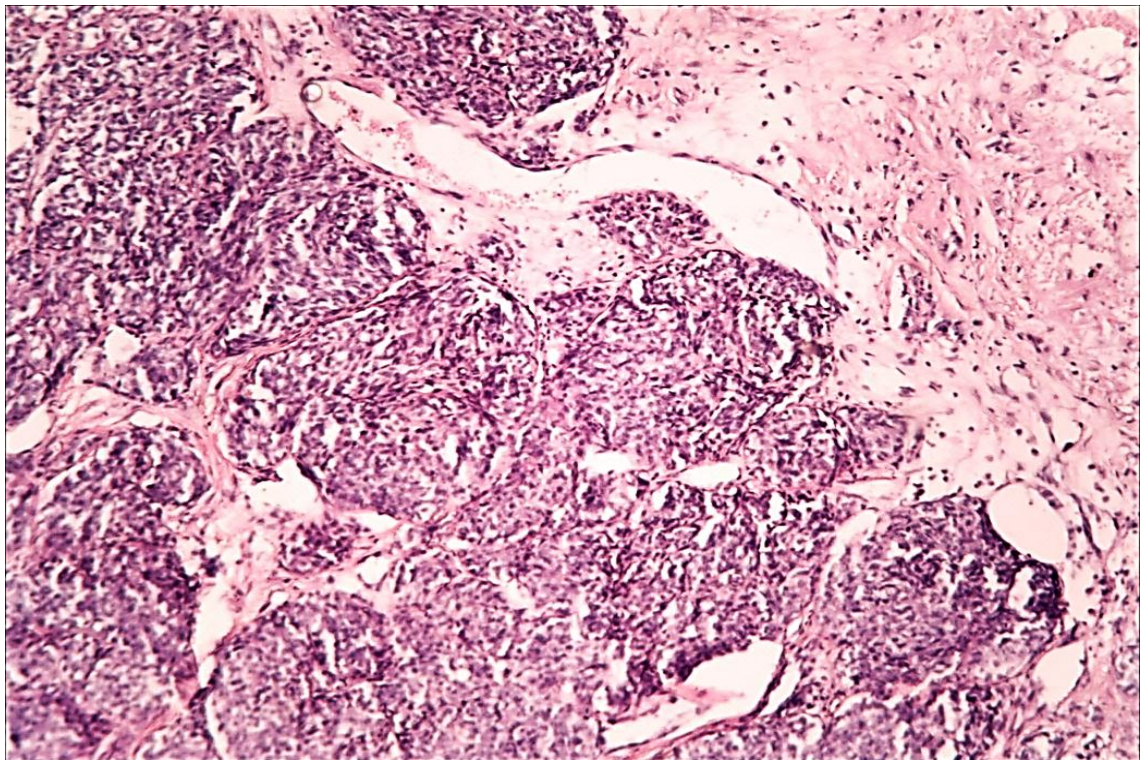


Рис. 3.19. Інфільтруючий часточково-протоковий рак.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. 3б.×100.

В представленому дослідженні із значною частотою зустрічався внутрішньопотоковий рак з формуванням папілярних, тубулярно-папілярних структур, вогнищами некрозу та наявністю пухлинних емболів у кровоносних судинах. При цьому (рис. 3.20) помітно виражений поліморфізм клітин, що утворюють сосочки (папілярні структури), які вкриті клітинами кубічного епітелію з еозинофільною цитоплазмою та великими ядрами. Ці формування представлені кріброзними структурами та апокринізованими

частинами епітелію, але не містять сполучної тканини. Міоепітелій також відсутній. У деяких ділянках сосочки зливаються та утворюють солідні структури. Пухлина дуже багата на кровоносні судини.

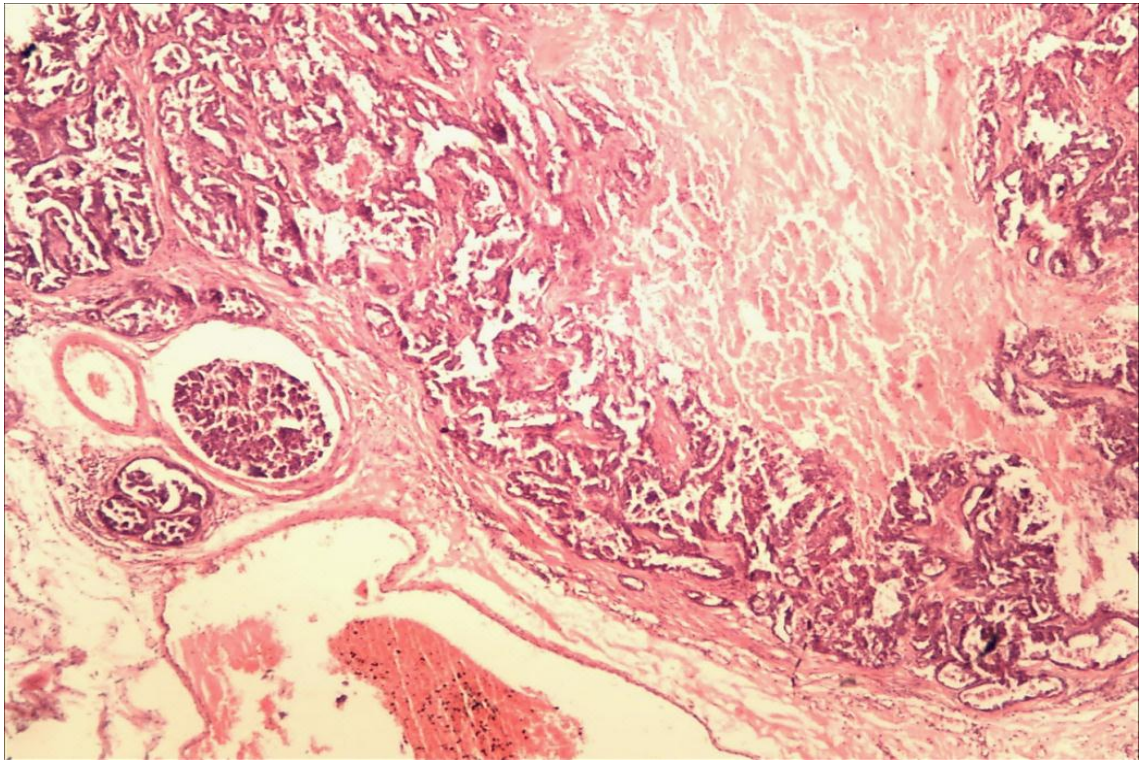


Рис. 3.20. Внутрішньопротоковий рак з формуванням папілярних структур. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×40.

Внутрішньопротоковий рак з формуванням кріброзних структур та наявністю вогнищ некрозу (рис. 3.21) характеризується проліферацією епітелію. Зовнішній вигляд цих структур утворюється за рахунок багатьох вторинних просвітів, які утворилися в результаті некрозу клітин та за рахунок секреції в товщу епітеліального пласту. В таких малих просвітах знаходяться муцикармінофільні гістіоцити з ексцентрично розташованими ядрами та вакуолізованою базофільною цитоплазмою. Муцикармінофільні гістіоцити можуть імітувати структуру перстнеподібноклітинної карциноми, що ускладнює диференціацію такого типу пухлин. Головною диференційною ознакою в цьому випадку є епітеліальна природа пухлини.

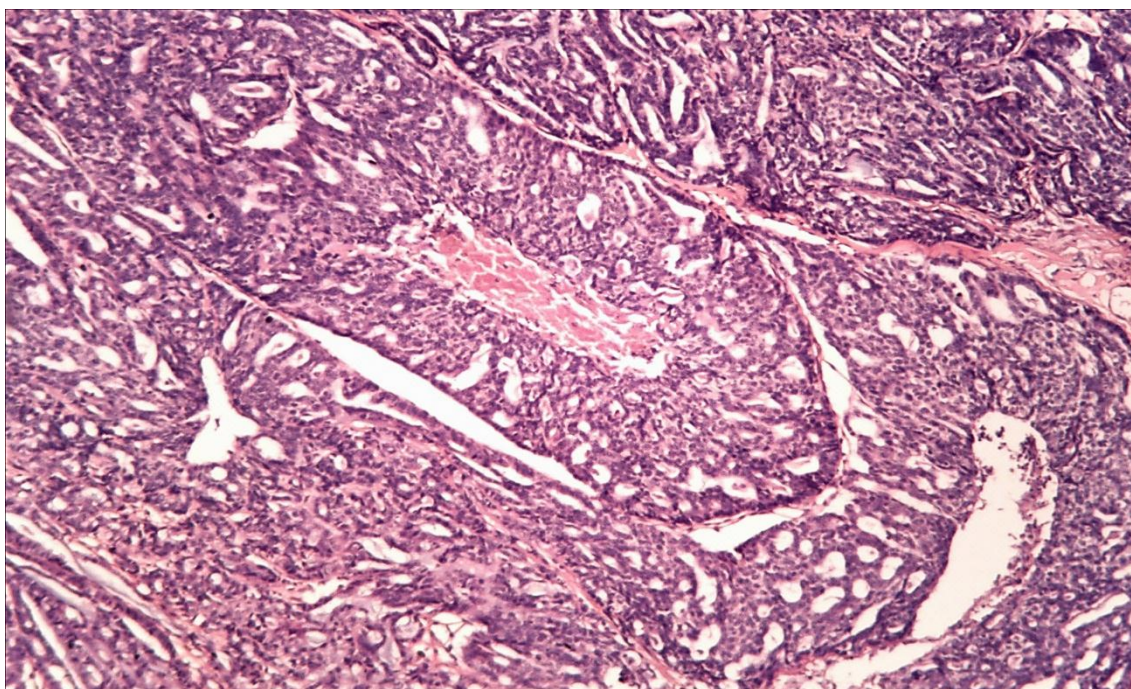


Рис. 3.21. Внутрішньопротоковий рак з формуванням криброзних структур та вогнищ некрозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×100.

Інші варіанти внутрішньопротокового раку (рис. 3.22; 3.23) відзначаються експансивним ростом пухлини та представлені маленькими трубочками і тяжами пухлинних клітин, які помітні між добре розвинутою стромою. Власне строма представлена щільною волокнистою тканиною з невеликою кількістю судин. Пухлинні клітини оточують часточки та протоки залози. Тубулярні структури вкриті призматичним епітелієм.

Внутрішньопротоковий рак з вугреподібними структурами та запальною реакцією (рис. 3.24; 3.25) характеризується внутрішньопротоковим ростом помірно поліморфних округлих клітин. Крупні протоки правильної форми і повністю закупорені раковими клітинами. В центрі таких пухлинних комплексів помітні вогнища некрозу та запалення. Ракові клітини атипові, поліморфні. Навколо вогнищ некрозу вони формують зону некробіотично змінених клітин. Базальна мембрана протоків залози збережена, проте помітні зони її потовщення.

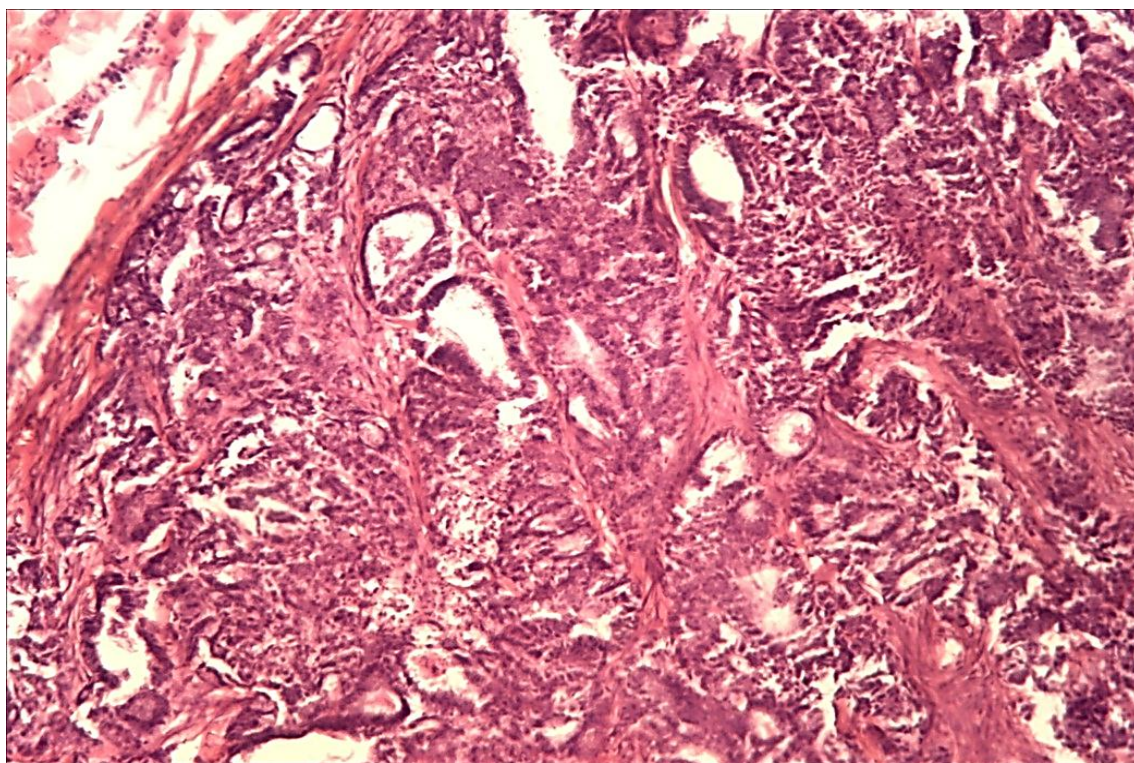


Рис. 3.22. Інфільтруючий протоковий рак з тубулярно-папілярними структурами. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×100.

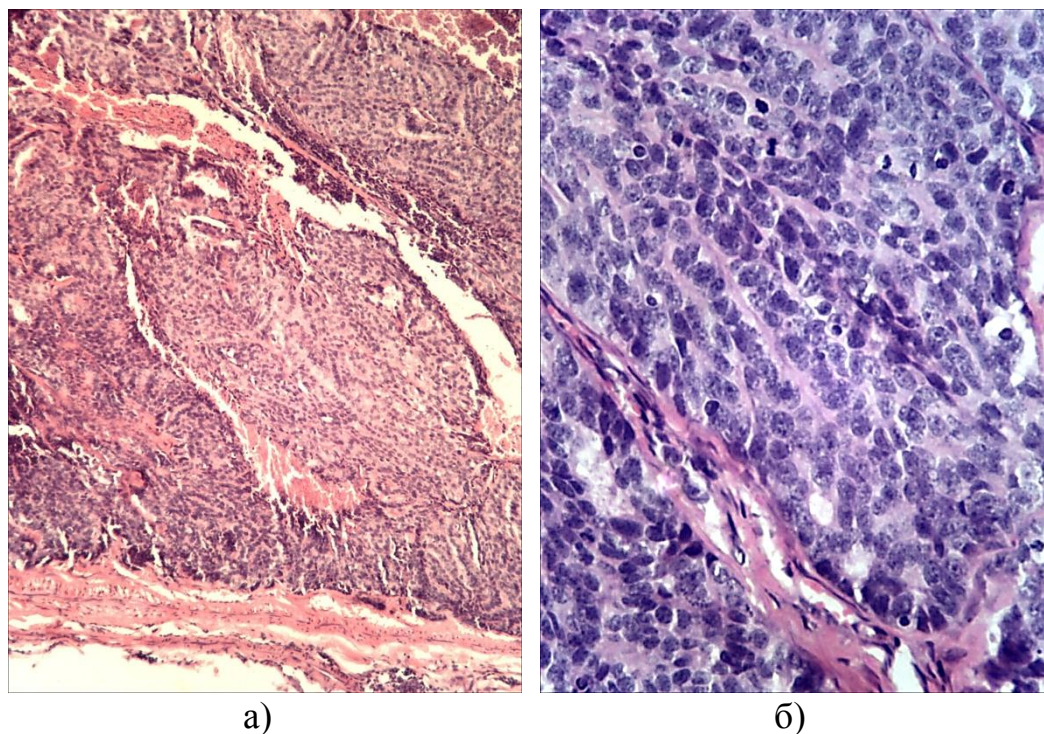


Рис. 3.23. Інфільтруючий протоковий рак із формуванням тубулярно-папілярних і трабекулярних структур. Забарвлення гематоксиліном та еозином: а) Зб.×100; б) Зб.×400.

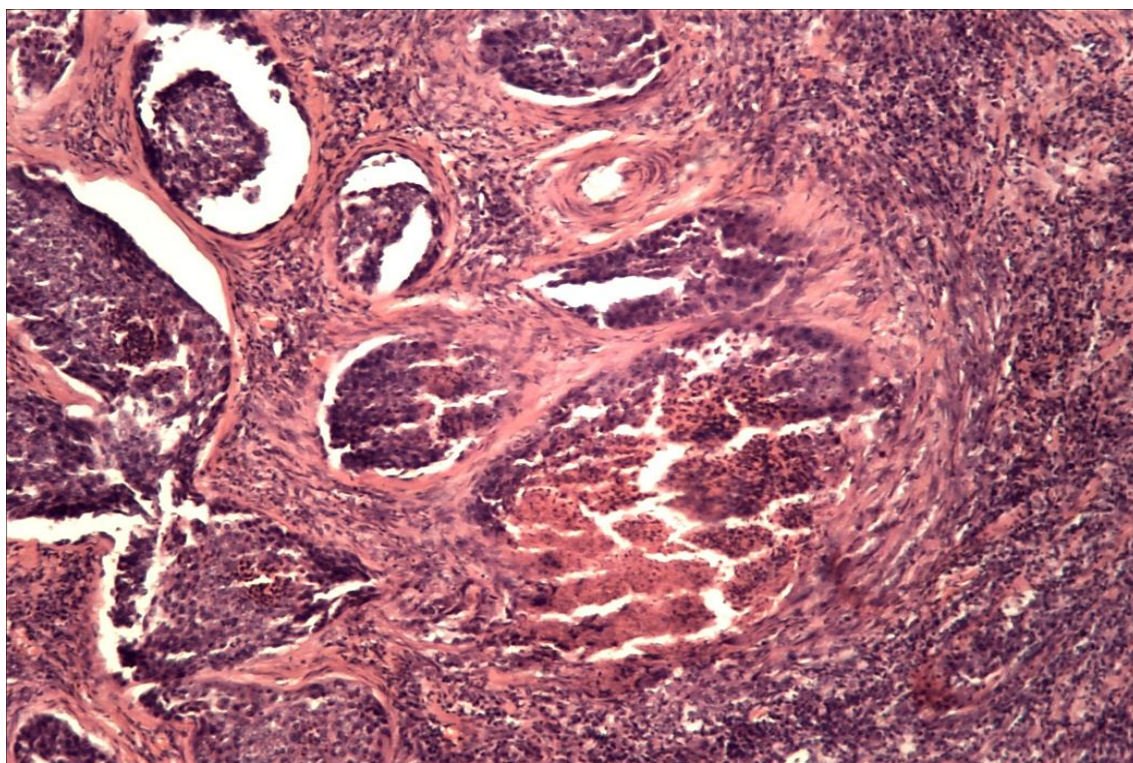


Рис. 3.24. Інфільтруючий протоковий рак з вугреподібними структурами і вираженим запаленням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×100.

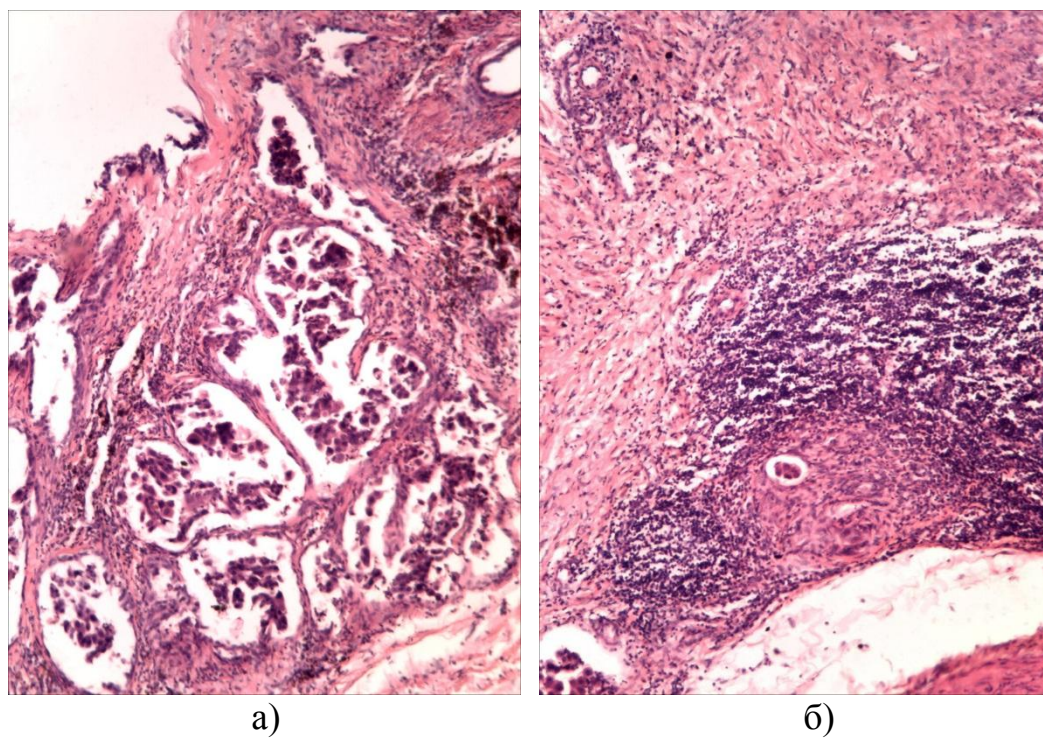


Рис. 3.25. Інфільтруючий протоковий рак із вираженою запальною реакцією і пухлинними емболами в судинах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×100.

Серед доброякісних процесів молочної залози були виявлені фіброаденоми з різними гістологічними структурами. Досить характерною була патогістологічна картина периканалікулярної фіброаденоми (рис. 3.26). Її гістоструктура була представлена сполучнотканинним і епітеліальним компонентами та концентричним розростанням сполучної тканини навколо базальної мембрани протоків. Просвіт протоків був дещо звуженим.

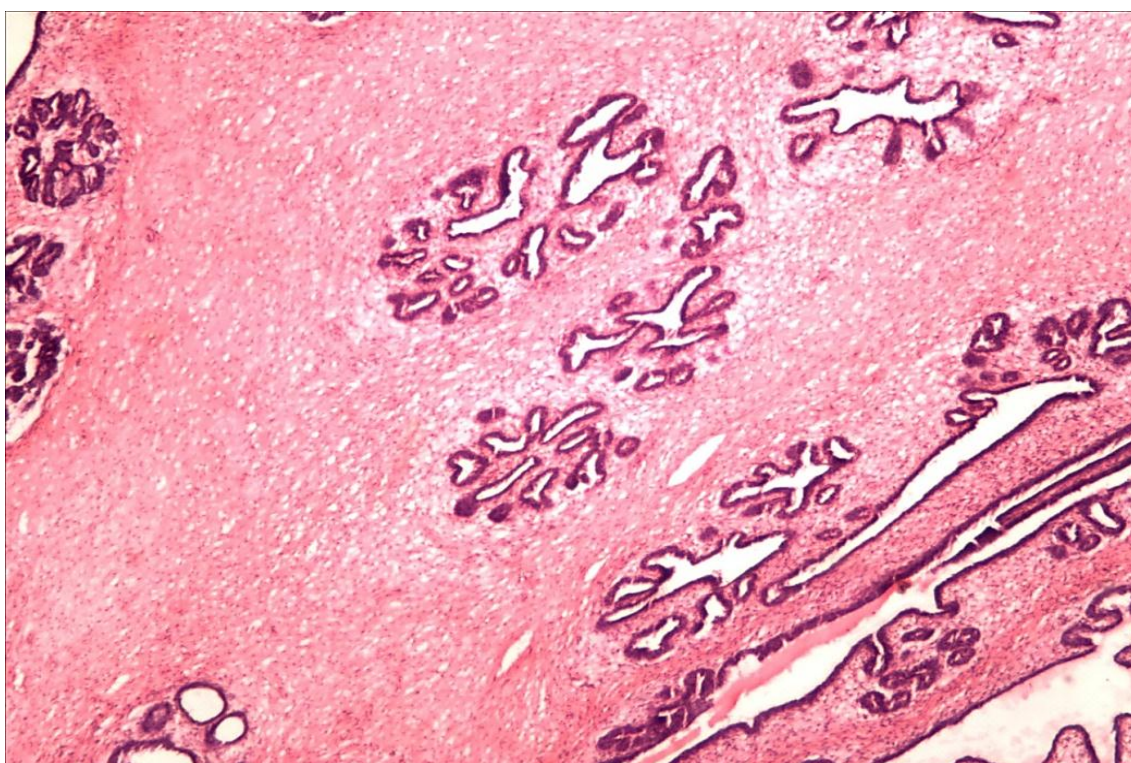


Рис. 3.26. Периканалікулярна фіброаденома. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×100.

Серед фіброзно-кістозних захворювань молочної залози виділялися як проліферативні, так і непроліферативні форми. Найбільша кількість випадків у цій групі належала проліферативній формі фіброзно-кістозних захворювань з утворенням кіст та внутрішньопротокових папілом. На рисунку 3.27 представлено внутрішньопротокову папілому, що утворилася внаслідок розмноження епітеліальних та міоепітеліальних клітин, які у два шари вистеляють протоки та альвеоли. Цей процес супроводжується збільшенням як у розмірі, так і кількісно нормальних часточок залози. Місцями

зустрічаються невеликі кісти, заповнені оксифільною гомогенною масою. Внутрішньопротокові папіломи представлені призматичним епітелієм, що вкриває сполучнотканинні вирости з великою кількістю тонкостінних кровоносних судин. Строма гіалінізована, набрякла. В стінці папіломи помітна лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація.

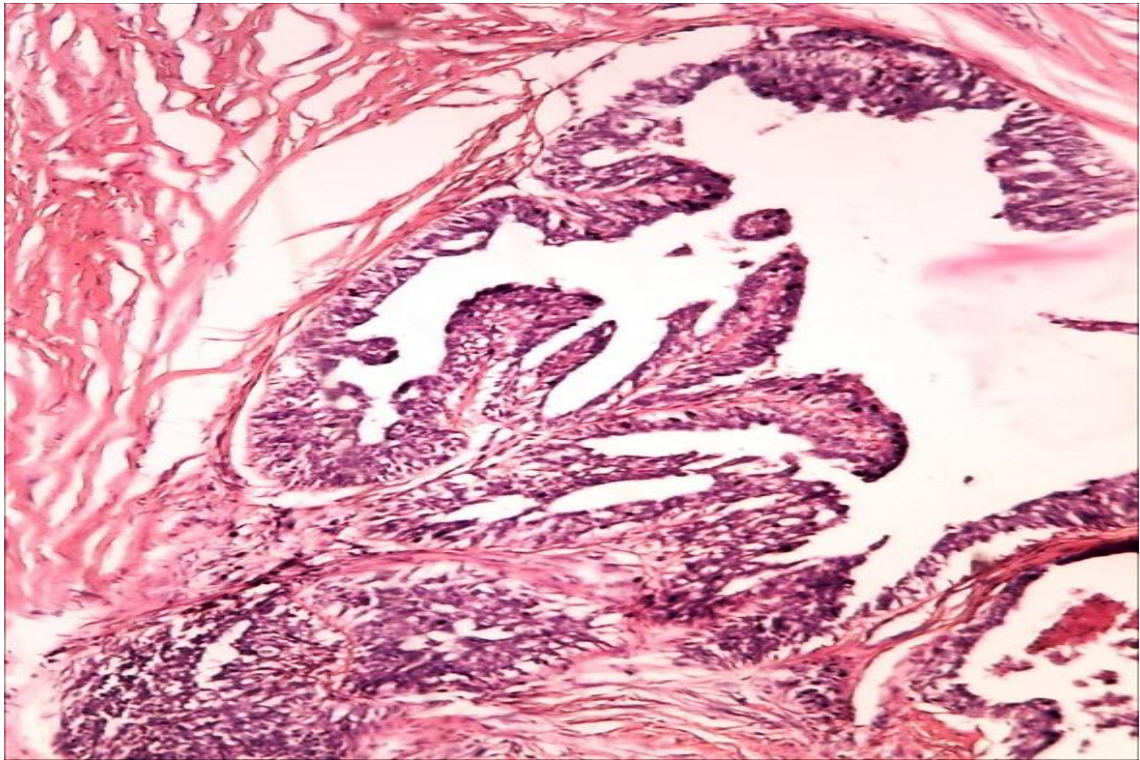


Рис. 3.27. Проліферативна форма фіброзно-кістозної хвороби: проліферуєча внутрішньопротокова папілома. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×100.

Поряд з цим діагностовано мастопатію непроліферативної форми з утворенням багатокамерної кісти (рис. 3.28), яка характеризується атрофією залозистих структур з одночасною гіперплазією інших, розширенням протоків та утворенням кіст, апокринізацією і дистрофією молочного епітелію, нерівномірним фіброзом, а також гіалінозом сполучної тканини з утворенням вогнищ мукоїнізації, вогнищевими лімфоїдно-клітинними інфільтратами і проліферацією епітелію та міоепітелію.

Власне непроліферативна мастопатія в даному випадку представлена дезорганізацією структури органу за рахунок проліферації, фіброзу та гіалінозу сполучної тканини, що супроводжується атрофією залозистих ділянок з утворенням кіст, основу структури яких складають молочні протоки, що мають в середині сполучнотканинні перетинки, які розділяють їх на камери.

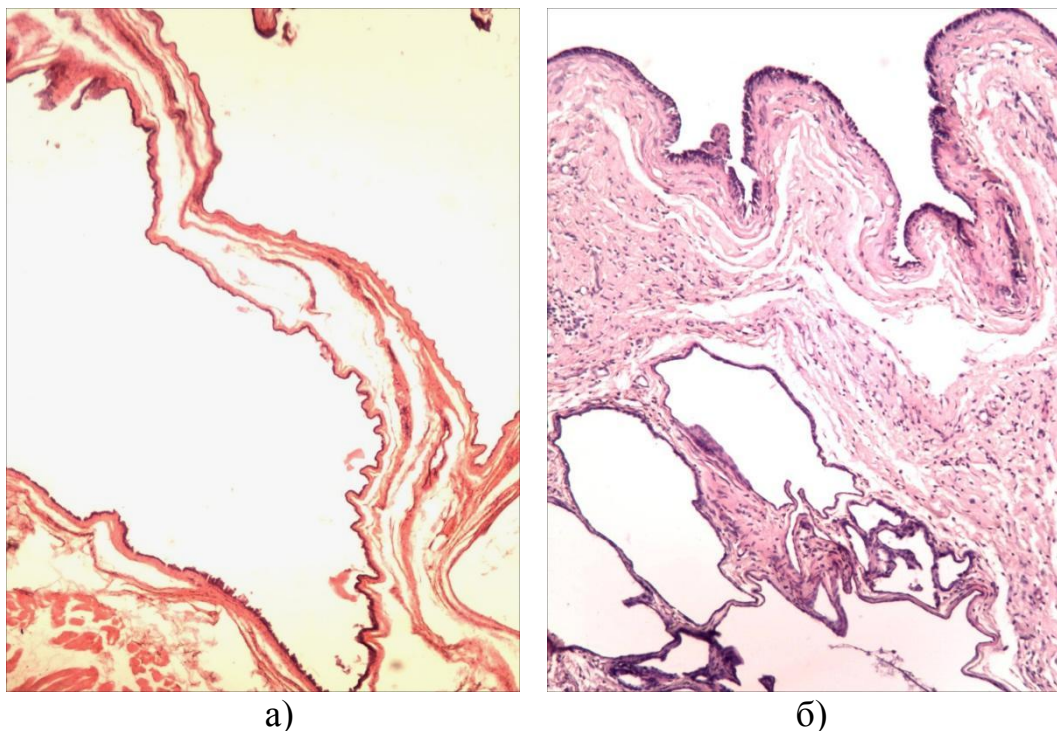


Рис. 3.28. Фіброзно-кістозна хвороба, непроліферативна форма із формуванням кіст. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×100.

Виявляли мастопатію проліферативної форми з утворенням кіст та внутрішньопрокових папілом (рис. 3.29), яка характеризується проліферацією епітелію та міоепітелію, що супроводжується збільшенням як у розмірі, так і кількісно нормальних структур залози, рівномірною проліферацією міоепітелію, який у два шари вистеляє протоки та альвеоли. На окремих ділянках знаходяться кістозні порожнини, заповнені гомогенною масою. Внутрішньопрокові вирости мають сполучно-тканинну структуру, утворену призматичним епітелієм, гіалізовану і набряклу строму, які мають

значну кількість тонкостінних кровоносних судин. Визначається виражена лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація стінок папілом.

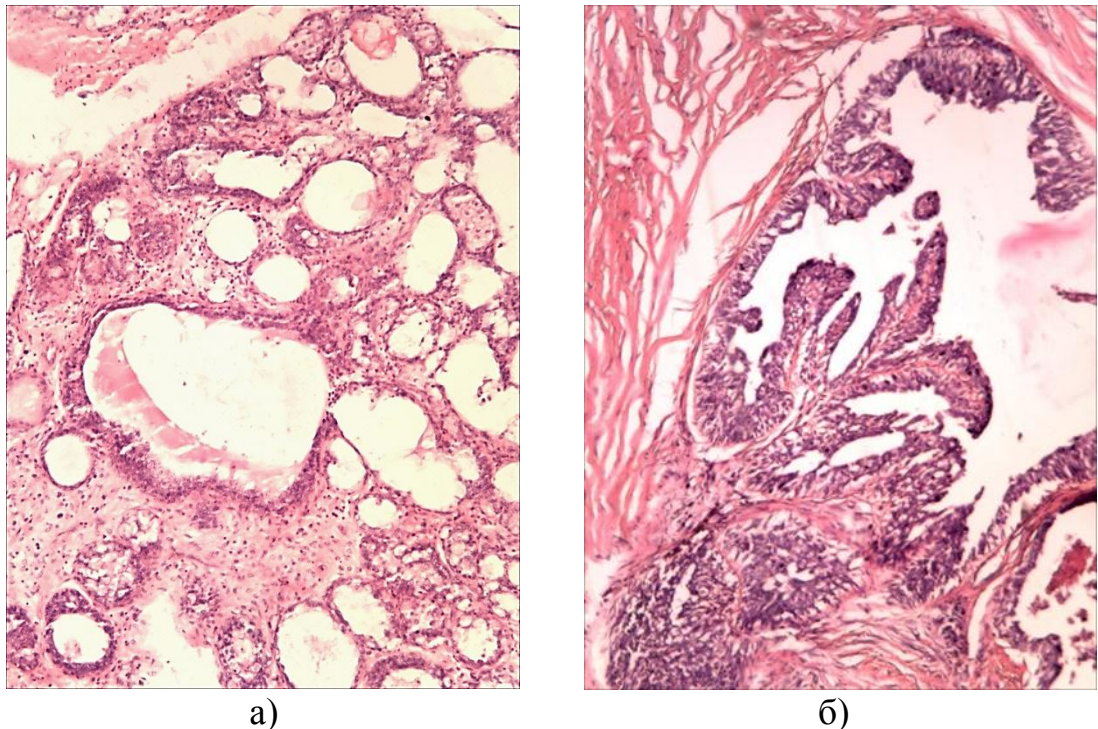
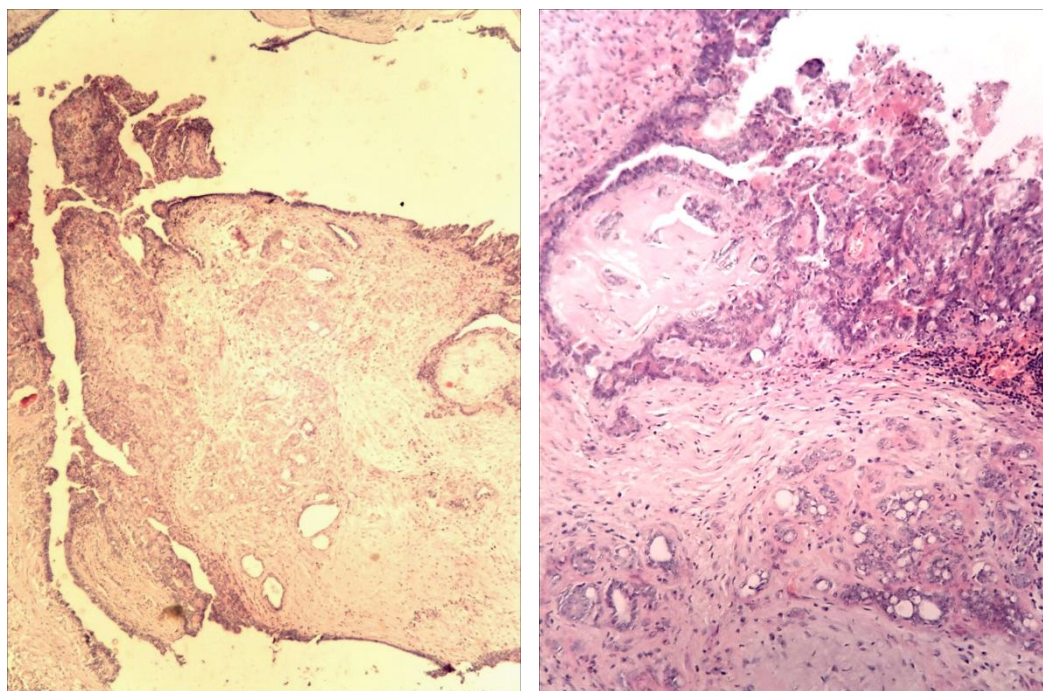


Рис. 3.29. Фіброзно-кістозна хвороба, проліферативна форма із формуванням кіст (а) та внутрішньопрокових папілом (б). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×100.

На рисунку 3.30 представлено прогресуючий гіаліноз стромы папіломи. Серед гіалінізованої сполучної тканини розташовані тяжі та розрізнені сплющені гіперхромні клітини. Міоепітеліальні клітини оточені аргірофільними волокнами.

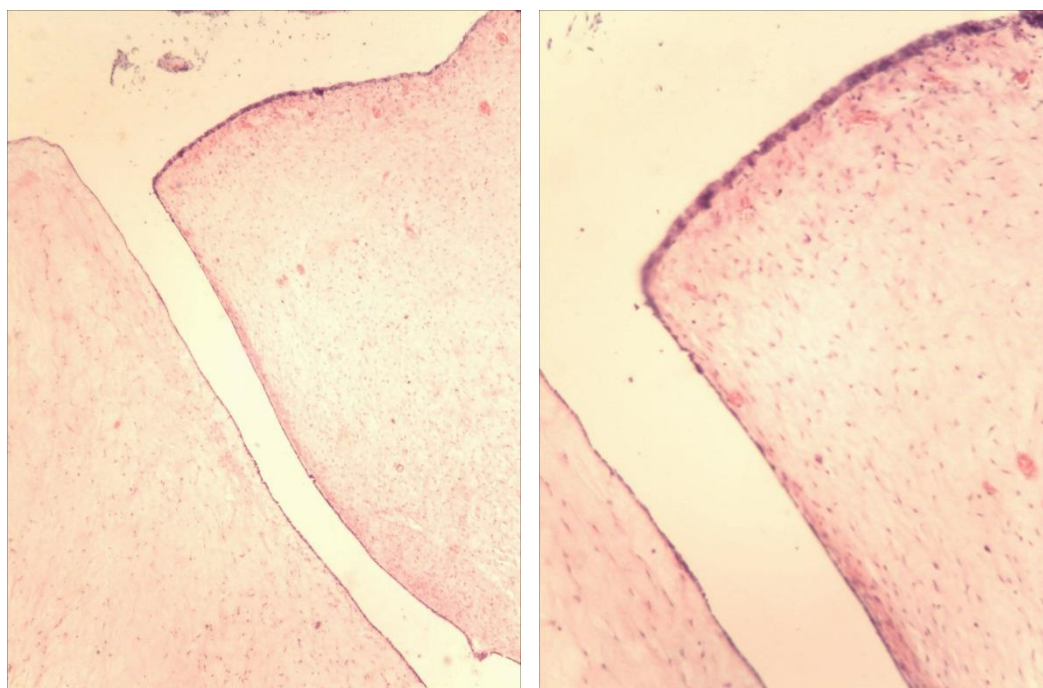
В окремих зразках патологічного матеріалу діагностована мастопатія проліферативної форми з формуванням фіброаденом (рис. 3.31). На препараті представлена внутрішньопрокова фіброаденома (синонім – листоподібна фіброаденома). Мікроскопічно виявлені кістозно розширені протоки, в просвіті яких наявні своєрідні сполучнотканинні вирости, які вкриті одним, а в деяких місцях кількома шарами кубічного епітелію. Строма багатоклітинна з вираженим поліморфізмом клітин.



а)

б)

Рис. 3.30. Фіброзно-кістозна хвороба. Проліферативна внутрішньопротокова папілома із хондроматозом стромы і ділянками Cr. in situ. Забарвлення гематоксиліном та еозином: а) зб.×40; б) зб.×100.



а)

б)

Рис. 3.31. Внутрішньопротокова (листоподібна) фіброаденома. Забарвлення гематоксиліном та еозином: а) зб.×40; б) зб.×100.

На рисунку 3.32 представлені ділянки гіалінозу та хрящової метаплазії стромы листоподібної фіброаденоми. Помітні вогнища проліферації гладеньких м'язів. Клітини стромы веретеноподібні, розташовані пучками. Залозисті протоки подовжені, в їх просвіт виступають пучки колагенових волокон, які розташовані перпендикулярно до базальної мембрани. Виявлено звуження протоку.

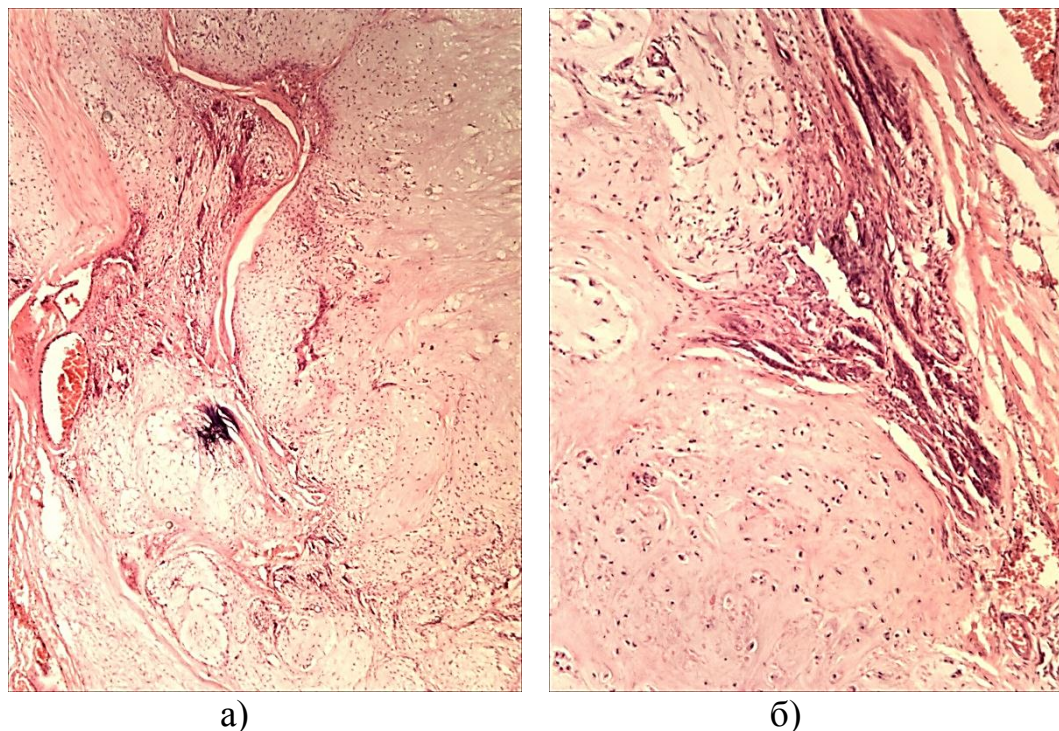


Рис. 3.32. Внутрішньопротокова фіброаденома з хондроматозом.

Забарвлення гематоксиліном та еозином: а) зб.×40; б) зб.×100.

У представленому випадку (рис. 3.33) виявлено склерозуючий аденоз, який характеризується проліферацією міоепітелію та ендотелію дрібних проток. Навколо розширених міжчасточкових проток помітні вогнища проліферації дрібних проток і альвеол. Строма витончена. Базальна мембрана відсутня. Проліферуючі міоепітеальні клітини просочуються у внутрішньочасточкову сполучну тканину і стають схожими на гладенькі м'язи.

Також були верифіковані запальні псевдопухлини (рис. 3.34; 3.35), які

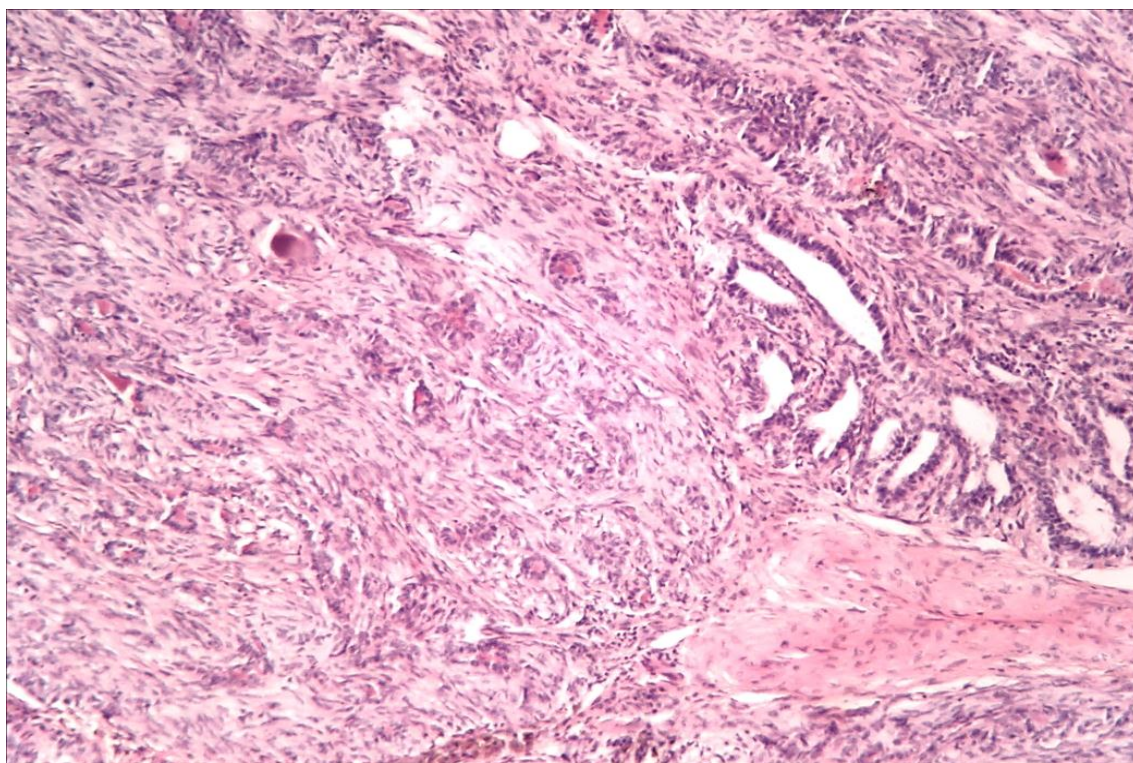


Рис. 3.33. Склерозуючий аденоз: проліферація епітеліальних елементів із початком фіброзу. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×100.

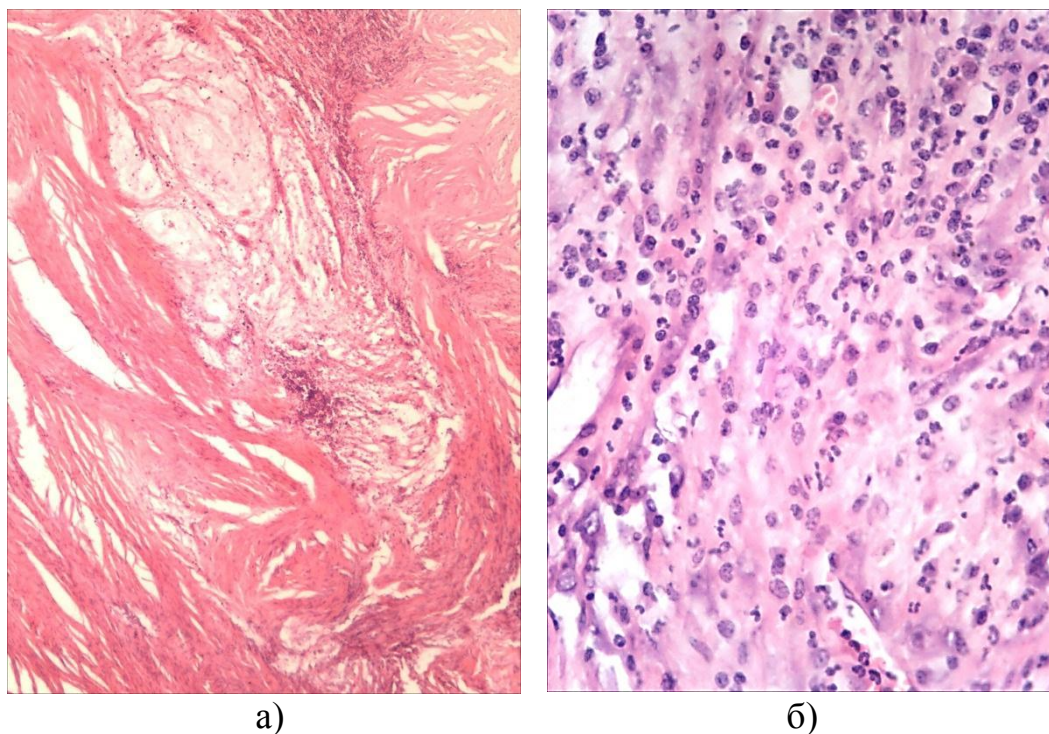


Рис. 3.34. Запальна псевдопухлина молочної залози: Збарвлення гематоксиліном та еозином: а) поля фіброзу із ознаками хронічного запалення, зб.×40; б) вогнища нагноєння, зб.×400.

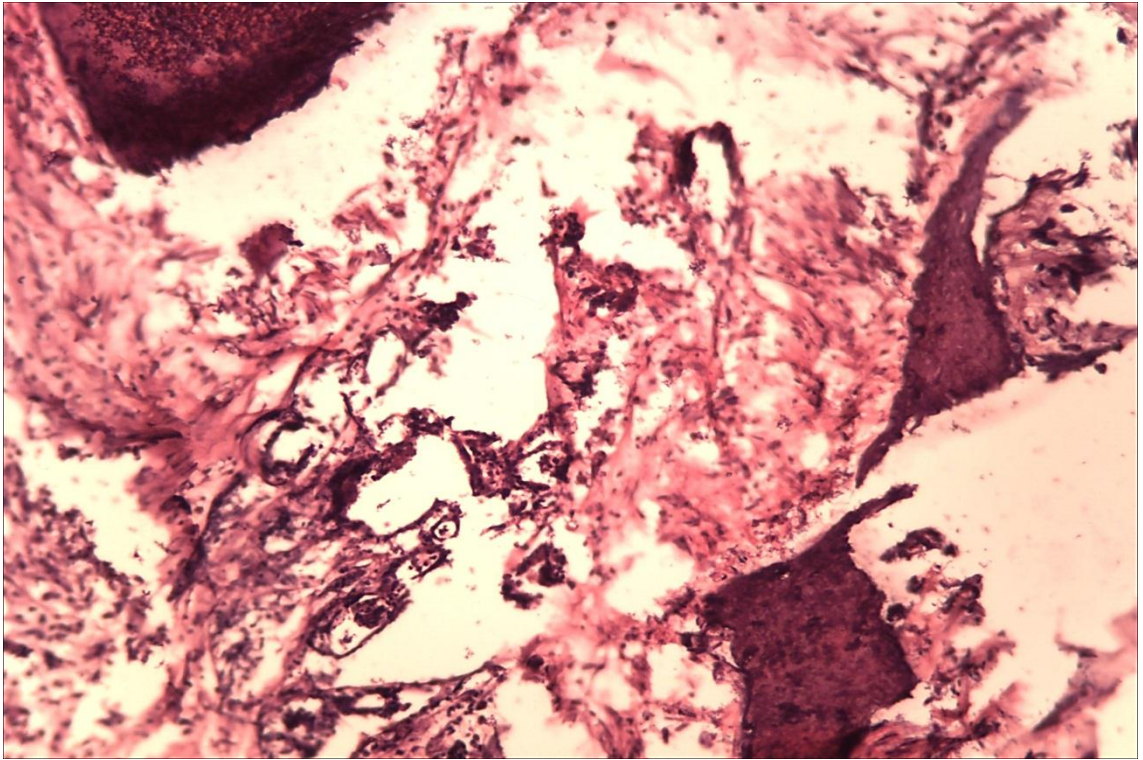


Рис. 3.35. Вогнища звапнення за хронічного запалення у молочній залозі.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.×100.

склалися з грануляційної тканини різного ступеня зрілості, вкритої метаплазованим багат шаровим плоским епітелієм без ознак атипії. Наявна велика кількість зрілих плазматичних клітин, фібробластів та лімфоцитів. Вогнища запальних інфільтратів представлені макрофагами та пінистою цитоплазмою. Ділянки звапнення розташовані дифузно. Колагенові волокна набрякли, мають вигляд суцільної маси, а клітини атрофовані.

Також верифікували одиничні випадки фіброми шкіри соска МЗ (рис. 3.36), які характеризувалися різним співвідношенням колагенових та еластичних волокон і клітинами типу фібробластів та фіброцитів без ознак атипії витягнутої, веретеноподібної форми. Пучки сполучної тканини мають різноманітну довжину та розташовуються в різних напрямках. Ядра клітин витягнуті, гіперхромні ядерця не виявляються. Характерною ознакою є хвилясті структури.

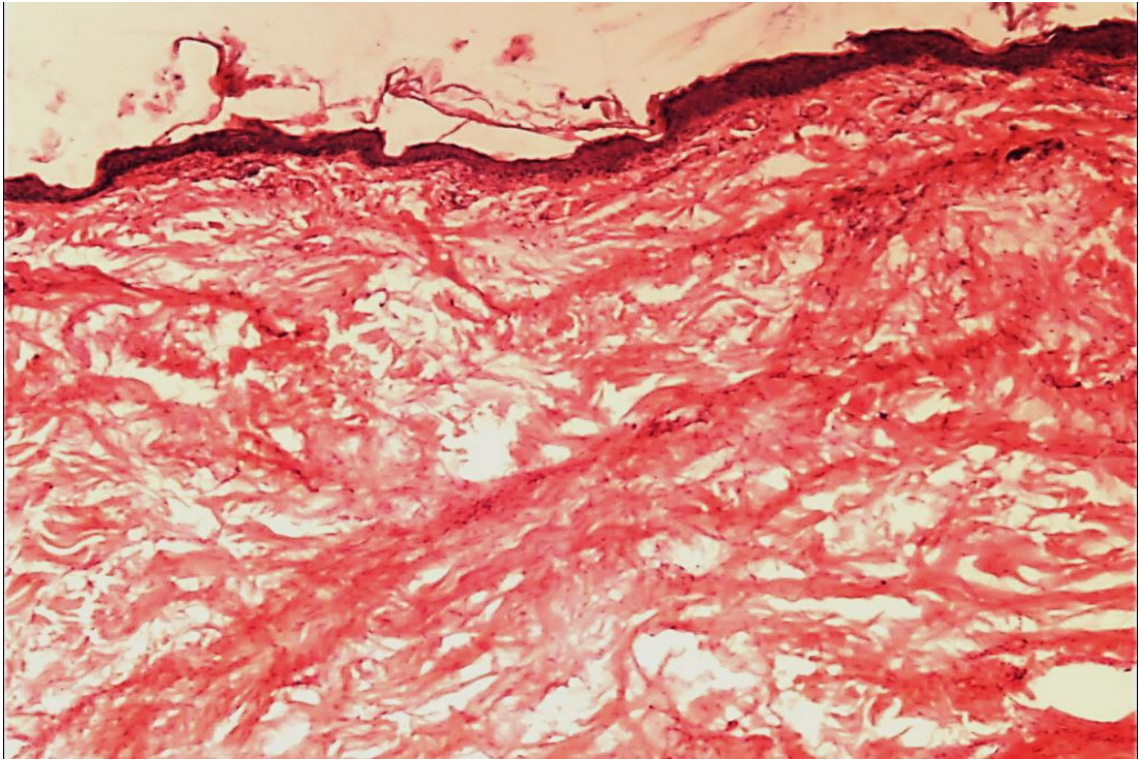


Рис. 3.36. **Фіброма шкіри.** Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×40

В одному випадку діагностована ліпома (рис. 3.37). При цьому відмічається бідність на клітинні елементи, проте очевидна наявність великої кількості жирових крапель. Поодинокі дозрілі жирові клітини мають великі розміри, ядра відтиснуті до периферії вакуолями, які займають всю цитоплазму. Цитоплазма майже прозора, погано забарвлюється.

Таким чином, злоякісний і доброякісний перебіг неоплазійного процесу верифікували приблизно в однаковій кількості випадків (50 %). Злоякісні новоутворення МЗ у собак у більшості випадків представлені інфільтруючими карциномами різного ступеня зрілості і внутрішньопротоковим раком, доброякісні – фіброаденомами і фібромами. Проведена морфологічна верифікація патологічного матеріалу вказує на багатогранність пухлинних уражень молочної залози у собак.

Аналіз гістопатологічних форм пухлин у сук, узгоджується із інформацією інших дослідників [37, 111], але при цьому слід звернути увагу на високий рівень виявлення фіброзно-кістозних мастопатій, які у більшості

випадків відносять до доброякісних новоутворень, хоча окремі автори вважають їх передраковим станом.

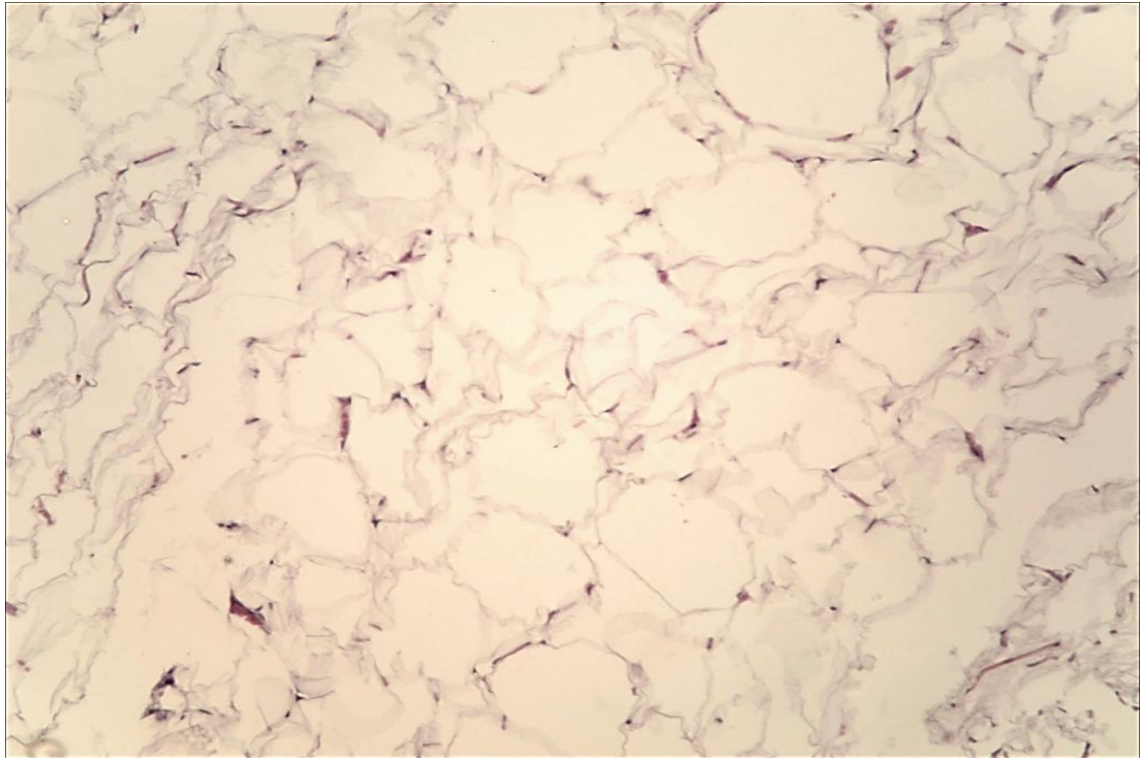


Рис. 3.37. **Ліпома.** Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×100

Різноманіття різних типів пухлин ускладнює достовірну оцінку в клінічному аспекті, що зумовлено відсутністю доведеного взаємозв'язку патоморфологічної структури неоплазій із інтенсивністю запальної реакції, відношенням до оточуючих тканин, характером поверхні, наявністю виразкових дефектів та вогнищ метастазування.

Проте гістологічні дослідження дозволяють визначити структурні зміни в пухлинній тканині (запальний фактор, інтенсивність проліферативного компоненту) та у поряд розташованих структурах (інвазію), що є необхідним для обґрунтування прогнозу і оптимізації хірургічної тактики.

Як відомо [12, 14, 22, 23], у собак одне з ведучих місць в структурі хірургічної патології займають новоутворення, серед яких найбільш поширеними є неоплазійні ураження шкіри і МЗ. Незважаючи на

встановлену авторами значну різницю максимального рівня захворюваності сук на пухлини МЗ від 32 до 56 % [31, 34], породної сприйнятливості [35, 42], тенденцію до збільшення відсотку їх реєстрації [23] представлена інформація відноситься до певних регіонів та не узагальнена.

За результатами представлених досліджень в умовах м. Дніпро частота реєстрації неоплазій протягом 7 років збільшилась в 1,8 раза, досягнувши рівня 11,3 % від всіх хвороб хірургічного профілю, а молочної залози – в 1,4 раза, наблизившись до 40 % бар'єру, за тенденції до переважання їх злоякісного типу над доброякісним [5].

Більшість авторів [111, 112] вказують на пік захворюваності у 5–8-річних пацієнтів, хоча за нашими результатами він приходився на дещо старших тварин (6–11 років), ймовірність пухлинного ураження МЗ у яких порівняно із тваринами до 2 років збільшувалась за доброякісних неоплазій в 3 рази, злоякісних – 11 разів, що може вказувати на надмірний негативний вплив на МЗ екзо- та ендогенних факторів.

Наведена породна сприйнятливість у більшій мірі відображає їх поширеність в Дніпровському регіоні, співпадає з інформацією деяких авторів [33, 35], але звертає на себе увагу велика кількість порід із рівнем ураження в межах 3 % та висока питома частка метисів (17,5 %).

Як відомо [111], до 70 % випадків пухлин мають одиничний характер та локалізуються в каудальних парах МЗ із приблизно рівним співвідношенням злоякісного до доброякісного типу у 50 % сук, що знайшло підтвердження в Дніпровському регіоні у собак репродуктивного віку (3–8 років), хоча при цьому встановлена висока ймовірність злоякісної метаплазії у молодих собак (до 2 років) за ураження 1 пари МЗ, що може свідчити про генетичну сприйнятливість та надпотужний вплив онкогенних факторів.

Залежність розміру пухлини та рівня його агресії є дискусійним питанням [127, 128], хоча нами встановлено, що збільшення величини неоплазійного вогнища з 3 до 15 см підвищує ймовірність злоякісної

метаплазії в 10 разів, що підтверджується посиленням набряку, больової реакції, інвазією в оточуючі тканини і появою некротичних вогнищ.

Результати вивчення патоморфологічної структури новоутворень МЗ суттєво різняться [30, 32], хоча згідно наших результатів серед доброякісних пухлин головним чином діагностували фіброзно-кістозну мастопатію та інтраканалікулярну фіброаденому, злроякісних – інфільтруючу карциному, які ймовірно за все спричинені естроген-прогестеронового дисбалансом за тривалого застосування засобів гормональної контрацепції, що підтверджується максимальною частотою реєстрації в пацієнтів репродуктивного віку.

Доведена іншими авторами [115, 118] канцерогенна роль зовнішніх чинників щодо тканин МЗ в інших регіонах виявилась актуальною в умовах Дніпровського регіону, в екологічно забруднених промислових містах якого рівень їх уражень досягає 41,6 % за злроякісного перебігу в 71 % випадків.

В представленій роботі підтверджено важливе значення гормонального і репродуктивного статусів в розвитку новоутворень МЗ, на яке вказують інші дослідники [120, 121]: встановлено збільшення рівня захворюваності із посиленням пухлинної агресії за умов відсутності в'язок чи їх одиничних випадків, регулярного застосування засобів контрацепції та збільшення віку стерилізованих сук, що пов'язане із природнім або штучно спровокованим дисбалансом, насамперед, естрогену і прогестерону.

Доведена важлива роль в розвитку пухлин МЗ порушень гормонального статусу зумовлює високий рівень дисгормональних гіперплазій (фіброзно-кістозна мастопатія) та доброякісних (фіброаденома) і злроякісних (інфільтруюча карцинома) неоплазій.

Представлені результати роботи свідчать про доцільність системного моніторингу пухлин МЗ у сук із визначенням факторів ризику і клініко-патоморфологічних особливостей та формуванням єдиної бази для використання результатів із діагностичною і прогностичною метою.

3.3. Стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та паранеопластичні гематологічні критерії за пухлин молочної залози

Гемостазіологічна система відіграє надзвичайно важливу роль в організмі, приймаючи участь в механізмах підтримки рідкого стану крові та зупинки кровотечі, процесах запалення і регенерації, імунологічних реакціях, впливає на гемореологію, гемодинаміку, резистентність і проникність судинної стінки. В гуманній медицині реакції факторів системи гемостазу за більшості хвороб мають свої патогномонічні критерії, що з успіхом використовується для їх діагностики і лікування. В той же час, у ветеринарній медицині питанням патогенетичних особливостей гемостазу за різноманітних захворювань приділяється недостатньо уваги, особливо участі факторів гемокоагуляції і фібринолізу в механізмах розвитку та дисемінації пухлинних клітин, що зумовлено їх мультифункціональністю [133, 249]. В першу чергу це стосується патогенетичної ролі гемостазіологічних механізмів в розвитку раку МЗ у дрібних домашніх тварин, хоча із загально-біологічних позицій відомо, що за злоякісних пухлин коагуляційні механізми розбалансовані. Проте причинно-наслідкові зв'язки в системі гемостаз–онкогенез, характер їх взаємного впливу, клініко-патогенетичні та діагностично-прогностичні критерії за різних типів неоплазій МЗ у собак мало вивчені.

Приймаючи до уваги вище зазначене, одним із головних завдань роботи було вивчення стану системи гемостазу за новоутворень молочної залози у сук, із урахуванням їх клініко-патоморфологічної форми.

Одним із важливих факторів згортання крові є фібриноген, що визначає в'язкість крові, впливає на агрегацію тромбоцитів і лейкоцитів та стінку судин, а також відноситься до білків гострої фази, яка біохімічно маніфестує запальну реакцію [86, 172]. Результати представлених нами досліджень умісту фібриногену в плазмі крові у сук із пухлинними ураженнями МЗ свідчать про досить широкі межі його коливань по відношенню до показника клінічно здорових тварин.

За такої ситуації, безумовно, необхідний більш глибокий аналіз зрушень концентрації фібриногену для встановлення його клініко-гематологічних критеріїв. Групування тварин за напрямком змін концентрації фібриногену в плазмі крові тварин з неоплазіями МЗ, дозволило виявити їх неоднозначність (табл. 3.13). Незалежно від типу неоплазійного процесу, були тварини як з гіпо-, так і з гіперфібриногенемією. Так, за доброякісних пухлин вони ділилися майже порівну – 42,9 % собаки з гіпо-, та 51,4 % із гіперфібриногенемією, а злякисних неоплазій – 17,1 та 80,0 %, відповідно.

Таблиця 3.13

**Рівень фібриногену (г/л) в плазмі крові собак за різних форм
неоплазій МЗ**

Групи тварин	Пухлини					
	доброякісні (n=35)			злякисні (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, порівняно групи клінічно здорових собак; 2). • – p<0,05; ••• – p<0,001, між групами.

При цьому кількість тварин із нормальним вмістом фібриногену становила за злякисних новоутворень 2,9 %, а доброякісних – 5,7 %. Тобто, за різних нозологічних форм пухлин МЗ реєструються суттєві коливання рівня в плазмі крові фібриногену, напрямком яких, зумовлений стадією

онкогенезу. Проте, в будь-якому випадку мала місце зміна метаболізму фібриногену, яка за злоякісних неоплазій у переважній більшості випадків проявляється досить високим рівнем гіперфібриногенемії – $6,1 \pm 0,38$ г/л. Поряд з цим у 17,1 % випадків злоякісні пухлини супроводжувались гіпофібриногенемією – $0,9 \pm 0,15$ г/л, яка у 42,9 % доброякісних уражень становила $1,5 \pm 0,24$ г/л.

У цілому за будь-якої нозологічної форми пухлин МЗ в собак розвивається гіперфібриногенемія, ступінь якої значно вищий у випадку злоякісних неоплазій. Зокрема, на їх останніх стадіях концентрація фібриногену збільшувалась, порівняно з нормою, в 2,3 раза ($p < 0,001$) до рівня $5,1 \pm 0,19$ г/л, тоді як у випадку доброякісних пухлин – лише в 1,2 раза ($p < 0,05$) до $2,6 \pm 0,15$ г/л за майже подвійної різниці між цими групами.

Тобто неоплазійний процес, незалежно від типу, супроводжувався різноспрямованими змінами концентрацій в плазмі крові фібриногену, які за його злоякісного характеру в більшій мірі характеризувалися вираженою гіперфібриногенемією, як однією із ознак гіперкоагуляційного синдрому системи гемостазу.

Зокрема (табл. 3.14, 3.15), за доброякісних новоутворень МЗ суттєве збільшення концентрації фібриногену на 20–30 %, в межах 2,65–2,86 г/л, виявлялось лише у 11,1 % випадків гіперфібриногенемії, а більш ніж 50-ти відсоткова ($> 3,3$ г/л) – у 66,6 % пацієнтів, тоді як за злоякісних пухлин – у 92,9 %. Водночас, за обох типів неоплазій гіпофібриногенемія з 40–50-ти відсотковим рівнем ($1,1$ – $1,31$ г/л) встановлена у 33,3 %, але у собак із злоякісними формами у 66,7 % гіпофібриногенемій рівень фібриногену був $< 1,1$ г/л, тоді як за доброякісних це мало місце лише у 26,7 %.

Отже, з огляду на ступінь і структуру змін концентрації фібриногену в плазмі крові собак з неоплазіями МЗ за їх злоякісних форм цей показник можна віднести до паранеопластичних гемостазіологічних критеріїв, які слід враховувати в діагностично-прогностичному комплексі.

Таблиця 3.14

Структура випадків гіперфібриногенемії в собак із неоплазіями МЗ

Lim		Доброякісні (n=18)		Злоякісні (n=28)	
%	г/л	гол.	%	гол.	%
<10	2,2–2,42	2	11,1	–	–
10–20	2,43–2,64	–	–	–	–
20–30	2,65–2,86	2	11,1	–	–
30–40	2,87–3,08	1	5,6	2	7,1
40–50	3,09–3,3	1	5,6	–	–
>50	>3,3	12	66,6	26	92,9
всього, тварин		18	100	28	100
M±m, г/л		3,7±0,25***		6,1±0,38***••	
клінічно здорові тварини (n=30)		2,2±0,1			

Примітки: 1) *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками;
2) •• – $p < 0,001$, порівняно із групою сук із доброякісними пухлинами.

Таблиця 3.15

Структура випадків гіпофібриногенемії у собак за пухлин МЗ

Lim		Доброякісні (n=15)		Злоякісні (n=6)	
%	г/л	гол.	%	гол.	%
10–20	1,76–1,97	3	20	–	–
20–30	1,54–1,75	–	–	–	–
30–40	1,32–1,53	3	20	–	–
40–50	1,1–1,31	5	33,3	2	33,3
>50	<1,1	4	26,7	4	66,7
всього, тварин		15	100	6	100
M±m, г/л		1,5±0,24**		0,9±0,15***•	
клінічно здорові тварини (n=30)		2,2±0,1			

Примітки: 1) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових собак;
2) • – $p < 0,05$, відносно показників сук із доброякісними пухлинами.

Суттєвим підтвердженням участі системи гемостазу в патогенезі неоплазійних процесів у молочній залозі собак також є зміни умісту в плазмі крові розчинного фібрину (табл. 3.16), який в абсолютній більшості випадків перевищував показники клінічно здорових тварин. Власне, в останніх він не виявляється, або знаходять лише його сліди.

Таблиця 3.16

Вміст розчинного фібрину в плазмі крові собак за неоплазій МЗ

Lim		Пухлини			
%	мг/100 мл	доброякісні (n=35)		зляюкісні (n=35)	
		гол.	%	гол.	%
норма	0	7	20	–	–
<10	0–10	4	11,4	4	11,4
10–20	11–20	10	28,6	8	22,9
20–30	21–30	3	8,6	8	22,9
30–40	31–40	3	8,6	3	8,6
40–50	41–50	1	2,8	–	–
50–100	51–100	3	8,6	3	8,6
>100	>100	4	11,4	9	25,6
всього, тварин		35	100	35	100
M±m, мг/100 мл		30,7±4,14***		49,8±5,23***••	
клінічно здорові тварини (n=30)		0,1±0,02			

Примітки: 1) *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових собак; 2) •• – $p < 0,01$, порівняно показників сук із доброякісними пухлинами.

При цьому слід відзначити широкий діапазон коливання концентрації розчинного фібрину у крові: за зляюкісних новоутворень від 2,0 до 97,5 мг/100 мл, доброякісних – від 1,3 до 58,1 мг/100 мл. Визначені середні показники становили відповідно 49,8±5,23 та 30,7±4,14 мг/100 мл ($p < 0,01$),

що дає підстави констатувати достовірно вищий рівень порушення метаболізму фібриногену у сук із злоякісними ураженнями МЗ. Це є свідченням розвитку глибокого гіперкоагуляційного синдрому, оскільки відомо, що РФ є продуктом протеолізу молекул фібриногену тромбіном, тобто індикатором тромбінемії та, відповідно, гіперкоагуляційних процесів.

З одного боку, молекули розчинного фібрину легко розчиняються фібринолітичним плазміном, а з другого – спричинюють перетворення фібриногену в фібрин, чим ускладнюють гіперкоагуляцію. Водночас за доброякісних пухлин у 20 % собак РФ не виявлявся, тоді як за злоякісних він був присутнім у плазмі крові всіх тварин. Хоча ступінь збільшення концентрації РФ коливався у досить широких межах, проте випадків з його вмістом >100 мг/100 мл за злоякісних новоутворень (25,6 %) було в 2,2 раза більше, ніж у сук із доброякісними неоплазіями (11,4 %).

Таким чином, у тварин із пухлинами МЗ відбувається гіперактивація системи гемостазу за рахунок тромбінемії, свідченням якої є поява в плазмі крові РФ, однак широкі межі коливань його показників не можуть бути чіткими клініко-гемостазіологічними критеріями неоплазійного процесу, а є лише патогномонічною ознакою власне активації коагуляційної ланки гемостазу, незалежно від їх типів.

Для оцінки внутрішнього шляху і загального каскаду згортальної системи крові проводили визначення активованого часткового тромбoplastинового часу, що, серед глобальних показників коагуляції, є найбільш чутливим та дозволяє оцінити не тільки ступінь її активації, а й дефіцит плазмових факторів згортання, вплив на стадії ДВЗ-синдрому [426–429]. В цілому за середньостатистичним показником АЧТЧ при доброякісних новоутвореннях не змінювався – $46,0 \pm 5,1$ с за норми $46,1 \pm 1,3$ с, тоді як у випадку злоякісних пухлин він подовжувався у 1,5 раза ($p < 0,001$). Останнє може бути зумовлене дефіцитом чи дефектом плазмових факторів згортання крові, що є свідченням коагулопатії споживання як однієї із стадій ДВЗ-синдрому.

Водночас, отримані результати свідчать про те, що зрушення даного показника було зареєстроване у всіх випадках неоплазій МЗ (табл. 3.17). За їх злоякісного типу подовження і скорочення АЧТЧ констатували приблизно в однаковій кількості випадків (відповідно у 51,4 і 48,6 %), а для доброякісних пухлин характерним було переважання кількості тварин зі скороченою його тривалістю (28,6 та 71,4 % відповідно). Їх середньостатистичні показники склали: за злоякісних неоплазій $106,1 \pm 19,73$ і $30,7 \pm 5,47$ с, доброякісних – $89,3 \pm 6,44$ і $28,7 \pm 4,58$ с.

Таблиця 3.17

Величина АЧТЧ (с) у сук із пухлинами молочної залози

Lim	Злоякісні (n=35)		Доброякісні (n=35)	
	гол.	%	гол.	%
подовження АЧТЧ				
>50 % (69,2 с)	18	51,4	10	28,6
M±m по групі, с	$106,1 \pm 19,73^{***}$		$89,3 \pm 6,44^{***}$	
скорочення АЧТЧ				
>30 % (32,3 с)	4	11,4	7	20,0
30–50 % (32,3–23,1 с)	2	5,7	3	8,6
>50 % (23,1 с)	11	31,4	15	42,8
M±m	$30,7 \pm 5,47^{***}$		$28,7 \pm 4,58^{***}$	
M±m по групі, с	$69,5 \pm 4,81^{***}$		$46,0 \pm 5,11^{**}$	
клінічно здорові тварини (n=30)	$46,1 \pm 1,3$			

Примітки: 1) *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових собак; 2) ** – $p < 0,01$, відносно показників собак із доброякісними пухлинами.

Необхідно відзначити, що зрушення АЧТЧ більш ніж на 50 % констатували у всіх випадках його подовження, незалежно від гістологічного типу пухлин (становила $>69,15$ с за норми $46,1 \pm 1,3$ с), а структура його

прискорення була дещо іншою. За доброякісних неоплазій значна частина – 42,8 %, припадала на 50-ти відсоткове скорочення, а злроякісних – 31,4 % (>50 %) та 11,4 % (>30 %).

Отже, в цілому зміни АЧТЧ засвідчують активацію коагуляційної ланки гемостазу за пухлин МЗ у собак, яка за злроякісного перебігу поглиблюється до коагулопатії споживання з дефіцитом факторів згортання. Це, з одного боку ослаблює біологічні бар'єри і створює умови для пухлинної агресії, з другого – зумовлює ризики як тромбозу, так і кровотеч за хірургічного видалення пухлин. У зв'язку з цим АЧТЧ може бути достатньо суттєвим паранеоплазійним гемостазіологічним критерієм в діагностиці і прогнозуванні та лікуванні тварин з неоплазіями МЗ, особливо злроякісного генезу.

Для оцінки стану зовнішнього каскаду коагуляції застосовували визначення протромбінового часу, який відображає тривалість переходу протромбіна в тромбін [63]. При цьому встановлено (табл. 3.18), що у сук із пухлинами МЗ тривалість протромбінового часу, у порівнянні із клінічно здоровими тваринами ($8,7 \pm 0,91$ с), в цілому подовжена ($p < 0,001$) за наявності достовірної різниці ($p < 0,01$) між доброякісним ($28,0 \pm 1,77$ с) і злроякісним ($44,3 \pm 2,45$ с) перебігом. В абсолютній більшості пацієнтів реєстрували зрушення даного маркеру і лише у 14 % випадків за доброякісних неоплазій ($9,3 \pm 1,35$ с) та 3 % злроякісних пухлин ($11,2 \pm 1,97$ с) середні значення протромбінового часу не відрізнялись від клінічно здорових сук ($8,7 \pm 0,91$ с).

В першому випадку він виявився подовженим у 3,2 раза, а у другому – в 5,1 раза. Проте, в обох групах були тварини як із скороченим – 34 % за доброякісних новоутворень і 29 % за злроякісних неоплазій, так і подовженим ПЧ – 38,0 та 51,9 %, відповідно, але різниця між цими підгрупами за середньостатистичними показниками виявилась невірогідною.

Тобто, показники протромбінового тесту в будь-якому випадку підтверджують формування гіперкоагуляційного синдрому за неоплазій МЗ різного генезу в собак. Його скорочення відображає перші стадії активації

Таблиця 3.18

Тривалість протромбінового часу (с) у сук із пухлинами МЗ

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	гол.	%	M±m, с	гол.	%	M±m, с
скорочення	12	34	5,1±1,03**	10	29	5,1±1,12**
норма	5	14	9,3±1,35	1	3	9,2
подовження	18	52	38,0±7,63***	24	68	52,0±9,58***
M±m, с	28,0±1,77***			44,3±2,45***••		
клінічно здорові (n=30)	8,7±0,91					

Примітки: 1) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно групи клінічно здорових собак; 2) •• – $p < 0,01$, відносно показників сук із доброякісними пухлинами.

гемостазу, яка поступово призводить до дефіциту плазмових факторів згортання крові або ж до їх інгібування секреторними продуктами пухлинних клітин. Таким чином, зміна протромбінового часу також може бути паранеоплазійним критерієм за новоутворень МЗ у собак.

Фактором, який стримує надмірну коагуляційну активність та підтримує гемостазіологічний баланс є фібринолітична система організму, функціонально спрямована на природний лізис фібрину, що утворюється у процесі перманентного локального гемостазу на різних етапах формування фібринової основи тромбу. Вона складається, в першу чергу, із плазмінової ланки, зумовлюючої протеолітичне розщеплення фібрину з формуванням пептидних комплексів (продукти його деградації), які, на відміну від розчинного фібрину, гальмують дію тромбіну і у такий спосіб запобігають додатковому його формуванню. Крім того, плазмін гідролізує інші фактори згортання: фібриноген, фактори V, VII, VIII, IX, X, XI та тромбоцитарні глікопротеїни, завдяки чому знижує гемостатичний потенціал крові. Поряд з цим, він активує каскадний механізм системи комплемента. Перетворення

плазміногена в плазмін каталізується тканинним активатором плазміногена, що продукується ендотелієм [198].

Водночас, активація протеолітичних систем, зокрема фібринолітичної, відіграє важливу роль в інвазуванні малігнізованих клітин і розвитку метастазування. В цих механізмах задіяно декілька класів протеаз, але в першу чергу це протеолітичний каскад активації плазміногену із утворенням плазміну, який ініціює матриксні металопротеази, що руйнують колаген та інші компоненти пухлинної строми [89, 200, 201, 204].

Стан фібринолітичної ланки гемостазу представлено у таблицях 3.19–3.21. Отримані дані вказують на наявність статистично достовірної різниці активності фібринолітичної ланки онкопацієнтів у порівнянні із клінічно здоровими тваринами ($p < 0,01$), незалежно від злоякісності процесу. Зокрема, як при доброякісних, так і злоякісних новоутвореннях МЗ СФА плазми крові у собак виявилась зниженою ($p < 0,01$) в 1,3 та 1,5 раза, відповідно, але за відсутності вірогідної різниці між групами.

Таблиця 3.19

Сумарна фібринолітична активність (мм²) плазми крові у собак за неоплазій МЗ

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	гол.	%	M±m, мм ²	гол.	%	M±m, мм ²
пригнічення	31	88,6	447,3±43,18**	29	82,9	341,2±45,06**•
норма	–	–	–	–	–	–
посилення	4	11,4	756,9±55,08**	6	17,1	786,2±50,49**
M±m, мм ²	482,7±40,12**			417,5±36,43**		
клінічно здорові (n=30)	607,7±22,8					

Примітки: 1) ** – $p < 0,01$, порівняно клінічно здорових собак; 2) • – $p < 0,05$, відносно показників сук із доброякісними пухлинами.

Таблиця 3.20

Стан плазмінової активності (мм²) у сук із неоплазіями МЗ

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	гол.	%	M±m, мм ²	гол.	%	M±m, мм ²
пригнічення	27	77,2	211,3±24,19**	27	77,2	209,9±17,92**
норма	4	11,4	275,5±19,9	–	–	–
посилення	4	11,4	382,0±27,46**	8	22,8	364,2±24,81**
M±m, мм ²	239,1±12,52*			245,1±10,92*		
клінічно здорові (n=30)	284,4±11,1					

Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 відносно групи клінічно здорових собак.

Таблиця 3.21

Активність ТАП (мм²) за неоплазій МЗ у сук

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	гол.	%	M±m	гол.	%	M±m
пригнічення	27	77,2	236,0±25,64**	29	82,9	131,4±19,56***•••
норма	–	–	–	2	5,7	308,9
посилення	8	22,8	412,9±20,43**	4	11,4	422,0±36,97**
M±m, мм ²	267,8±15,7*			175,6±18,64**••		
клінічно здорові (n=30)	323,3±25,1					

Примітки: 1) * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, порівняно клінічно здорових собак; 2) •• – p<0,01; ••• – p<0,001, відносно доброякісних пухлин.

Необхідно відзначити, що незалежно від гістоморфологічної структури новоутворення, ця закономірність була притаманна більшості випадків зниження СФА доброякісних – 88,6 % та злоякісних – 82,9 % пухлин. Сумарний фібриноліз був зниженим у 1,4 та 1,8 раза (p<0,01), відповідно, за

наявності вірогідної різниці ($p < 0,05$) між групами. Тобто, за злоякісних неоплазій МЗ відбувається більш значне зменшення сумарної фібринолітичної активності плазми крові.

Плазмінова активність, як компонент сумарного фібринолізу, у пацієнтів із доброякісними ($239,1 \pm 12,52 \text{ мм}^2$) і злоякісними ($245,1 \pm 10,92 \text{ мм}^2$) новоутвореннями також виявилась в 1,2 раза ($p < 0,05$) нижчою за показники клінічно здорових тварин без вираженої різниці між самими групами. Причому ця закономірність стверджувалась за обох типів неоплазій у близько 77 % випадків і лише за доброякісних пухлин у 11,4 % пацієнтів плазмінова активність залишалась на рівні здорових тварин.

Рівень СФА плазми крові в значній мірі залежить від активності тканинного активатора плазміногену (ТАП). Розвиток пухлинного процесу зумовлював пригнічення його активності у випадку злоякісного перебігу в 1,8 раза ($p < 0,01$), доброякісного – тільки в 1,2 раза ($p < 0,05$), за різниці між групами в 1,5 раза ($p < 0,01$). Причому в пацієнтів з виключно такою закономірністю ця різниця була вже в 1,8 раза ($236,0 \pm 25,64 \text{ мм}^2$), 77,1 % випадків за доброякісних і $131,4 \pm 19,56 \text{ мм}^2$, 82,9 % – злоякісних неоплазій.

Тобто, зважаючи на величини зменшення показників плазмінової активності та СФА, зниження активності системи фібринолізу в собак з пухлинами МЗ, головним чином відбувається за рахунок гальмування активності ТАП, особливо за злоякісного перебігу.

В організмі ПА фібринолітичної системи контролюється низкою інгібіторів протеолітичних ферментів з антиплазміновими властивостями, основні серед яких α_2 -антиплазмін, α_2 -макроглобулін, α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -антитрипсин), антитромбін III, C_1 -інактиватор, інтер- α -антитрипсин. Найбільш специфічним з них є α_2 -антиплазмін. Спонтанний фібриноліз викликається активацією зв'язаного плазміногену та ефективно інгібується α_2 -антиплазміном, також зв'язаним із фібрином, а оскільки вони володіють антитрипсиноюю активністю, яка притаманна більшості медіаторів запального процесу, то їх ще відносять до білків гострої фази. Водночас

найбільш універсальним серед інгібіторів протеолітичних ферментів є α_1 -ІІ та α_2 -М. Поряд з цим, важливим інгібітором плазміну є α_2 -макроглобулін, який на відміну від α_2 -антиплазміну, реагує з плазміном повільно, але має велику ємність. Тому, при значній кількості плазміну та вичерпуванні запасу α_2 -антиплазміну, його інактивацію виконує α_2 -макроглобулін, який також видаляє активовані ферменти з кровотоку [229, 235].

Отримані результати вказують на широкий діапазон зрушень інгібіторного потенціалу крові у пацієнтів із неоплазіями МЗ (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Інгібіторний потенціал крові за неоплазій МЗ у сук

α_1 -ІІ (мкмоль/л)		α_2 -М (г/л)	
доброякісні (n=35)	злюкисні (n=35)	доброякісні (n=35)	злюкисні (n=35)
M±m: посилення / пригнічення активності			
<u>139,6±14,01</u> 52,5±7,29	<u>119,9±12,47</u> 65,3±7,04	<u>2,76±0,38</u> 0,73±0,41	<u>3,06±0,51</u> 0,79±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) ••• – $p < 0,001$, відносно доброякісних пухлин.

При цьому в першу чергу звертає на себе увагу факт загальної закономірності посилення інгібіторного потенціалу крові у собак з пухлинами МЗ. Проте вірогідною вона виявилась тільки у тварин із злюкисними неоплазіями, у яких уміст в плазмі крові α_1 -ІІ збільшувався в

1,3 раза ($p < 0,01$), а α_2 -М – у 1,6 раза ($p < 0,001$). Відповідно, серед цих собак питома вага індивідуумів із такою закономірністю виявилась істотно більшою, ніж за доброякісного перебігу неоплазій. Так, за доброякісних уражень питома вага пацієнтів із підвищеним і зниженим умістом α_1 -ІІІ та α_2 -М становила 42,9 і 57,1 % та 40,0 та 34,3 %, відповідно. За злоякісних неоплазій у переважній більшості собак спостерігали підвищення концентрації в крові зазначених інгібіторів протеолізу – у 74,3 % α_1 -ІІІ та у 62,9 % α_2 -М.

Тобто, збільшення вмісту в крові α_1 -ІІІ та α_2 -М може бути за пухлин МЗ у собак суттєвим паранеопластичним біохімічним критерієм, який відображає компенсаторну гострофазну реакцію за неоплазійної агресії.

Важливим аспектом, що відображає особливості неоплазійного впливу на організм є вивчення стану ендотеліальної функції, зокрема, за продукцією оксиду азоту, який володіє надзвичайно широким спектром біологічної дії та є універсальним регулятором молекулярних і фізіологічних процесів в організмі тварин і людини: антиагреції, вазоділятації, апоптозу, міжнейронної комунікації, цитотоксичності. Проте, всі біологічні ефекти NO є дозозалежними [430–433].

Проведеними дослідженнями встановлено, що у собак із злоякісними пухлинами МЗ (табл. 3.23) в 1,3 раза ($p < 0,01$) збільшується рівень у плазмі крові NO, порівняно із клінічно здоровими тваринами ($32,1 \pm 1,8$ мкмоль/л).

В той же час, за доброякісного перебігу неоплазійного процесу його вміст $29,7 \pm 2,03$ мкмоль/л суттєво не відрізнявся від фізіологічного показника ($p > 0,05$). Проте за доброякісних пухлин реєстрували як зниження до $21,3 \pm 2,15$ мкмоль/л, так і підвищення до $37,9 \pm 2,43$ мкмоль/л концентрації оксиду азоту. Перших було 14 %, других – 37 %, у переважній більшості (71 %) рівень NO досягав показника $45,9 \pm 2,52$ мкмоль/л, тільки у 6 % випадків спостерігали його зменшення до $20,5 \pm 2,47$ мкмоль/л, а у 23 % він не змінювався.

Таблиця 3.23

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) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$, відносно доброякісних пухлин.

Тобто, із представлених результатів досліджень однозначно впливає суттєва патогенетична роль NO в розвитку злоякісного неоплазійного процесу в МЗ собак. Причому його продукція може посилюватись як внаслідок дії онкогенів на систему цитокінів і ферментів запалення, зокрема синтази NO та циклооксигенази, так і в результаті їх продукції трансформованими клітинами новоутворень. При цьому збільшення концентрації NO виступає за злоякісних неоплазій патогномонічною ознакою, яка відображає ендотеліальну дисфункцію, що призводить до порушення тканинних бар'єрів і лавиноподібного накопичення в організмі медіаторів і ферментів запалення.

Серед факторів ризику розвитку злоякісних новоутворень важлива роль [48] належить порушенню рівноваги у системі вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів – антиоксидантного захисту організму. За порушень співвідношення окиснювальних та антиокиснювальних механізмів відбувається надлишкове накопичення вільних радикалів, зумовлене захисною реакцією організму, в основі якої лежить викид у фагосому за фагоцитозу та у позаклітинне середовище (плазму крові, міжтканинний

простір) активних форм кисню, які утворюються внаслідок “респіраторного вибуху”, а також вивільнення лізосомальних ферментів. Оксидативний стрес [405, 434] призводить до пошкодження нуклеїнових кислот, індукції хромосомних аберацій з порушенням регуляції клітинної проліферації і апоптозу, які відіграють ключову роль у злоякісній трансформації клітин та пухлинній прогресії. Нейтралізація надлишку вільних радикалів в організмі відбувається за рахунок активації антиоксидантної системи.

Патогенетична роль процесів пероксидного окиснення ліпідів за доброякісних і злоякісних неоплазій підтверджена низкою досліджень [435, 436], що дозволяє розглядати пухлинну хворобу як одну із форм вільнорадикальної патології.

За результатами представлених досліджень кількість у сироватці крові проміжного продукту ПОЛ – малонового діальдегіду, виявилась збільшеною, порівняно з клінічно здоровими собаками ($9,8 \pm 0,45$ мкмоль/л), за доброякісних пухлин у 1,5 раза ($p < 0,01$), а злоякісних – у 2,1 раза ($p < 0,001$). Різниця між ними в 1,4 раза також виявилась вірогідною ($p < 0,01$). Причому така закономірність стосується переважної більшості пацієнтів із неоплазіями МЗ, незалежно від їх гістогенезу.

Зокрема, пухлинний процес у МЗ в 65 % злоякісного та 58 % доброякісного перебігу (табл. 3.24) супроводжувався збільшенням концентрації МДА ($p < 0,001$) відповідно до $28,3 \pm 0,62$ мкмоль/л і $19,9 \pm 0,54$ мкмоль/л на фоні достовірної різниці між групами ($p < 0,01$). Водночас зниження його рівня до позначок $6,3 \pm 0,52$ та $6,4 \pm 0,68$ мкмоль/л реєстрували відповідно в 26 та 31 % сук із злоякісними і доброякісними новоутвореннями МЗ. Не відрізнялись від клінічно здорових тварин показники в 11 % тварин із доброякісними та 9 % собак із злоякісними неоплазіями.

Поряд із оксидантним стресом, малоновий діальдегід вважається біохімічним маркером ендотоксикозу. Ймовірно, враховуючи суттєве збільшення концентрації МДА навіть за доброякісного перебігу пухлинного

Таблиця 3.24

Вміст МДА у сироватці крові за новоутворень МЗ у сук (мкмоль/л)

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	к-ть	%	M±m	к-ть	%	M±m
зниження	11	31	6,4±0,68**	9	26	6,3±0,52**
норма	4	11	9,6±0,75	3	9	9,1±0,36
підвищення	20	58	19,9±0,54***	23	65	28,3±0,62***••
M±m, мкмоль/л	14,5±0,52**			21,0±0,77***••		
клінічно здорові (n=30)	9,8±0,45					

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

процесу, ендотоксикоз за неоплазій МЗ у собак носить хронічний характер і може бути предиктором їх злоякісних форм. Тобто ендотоксикоз за будь-яких форм новоутворень МЗ є паранеоплазійним синдромом з патогномонічними ознаками. З іншого боку, він ускладнює вибір анестезіологічного забезпечення та спонукає до обґрунтуванняощадних, менш травматичних способів мастектомії з оптимізацією операційного гемостазу.

Відомо [60], що за неоплазійних процесів суттєво порушуються баланс між анаболічними і катаболічними процесами в організмі з причин гіперпродукції цитокінів прозапальної дії, фактору некрозу пухлин і посилення інтенсивності протеолітичних реакцій. В роботі встановлено (табл. 3.25) зменшення кількості загального білку в сироватці крові собак зі злоякісними пухлинами МЗ в 1,1 раза ($p < 0,05$) та в 1,4 раза ($p < 0,01$) з доброякісними при його рівні у клінічно здорових собак – $63,1 \pm 3,21$ г/л.

При цьому різниця між групами в 1,2 раза виявилась достовірною ($p < 0,05$). За даними різних авторів межі коливання концентрації в сироватці крові здорових собак загального білку становлять – 60–80 г/л [268], 55–75 г/л

[144] чи навіть 40–73 г/л [60]. Тобто за неоплазій МЗ у сук розвивається гіпопротеїнемія, більш виражена за доброякісних новоутворень, однак рівень загального білку залишається в межах фізіологічної норми.

Таблиця 3.25

Рівень загального білку в сироватці крові за пухлин МЗ у сук (г/л)

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	к-ть	%	М±m, г/л	к-ть	%	М±m, г/л
зниження	20	57	47,6±2,19**	26	74	50,7±3,59**
норма	9	26	62,1±3,24	5	14	62,0±4,23
підвищення	6	17	72,5±3,08*	4	12	73,2±2,45*
М±m, г/л	44,2±4,37**			54,9±2,14*•		
клінічно здорові (n=30)	63,1±3,21					

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

Така закономірність відслідковувалась і у структурі направленості змін концентрації загального білку: за доброякісних новоутворень гіпопротеїнемію реєстрували в 57 % випадків (47,6±2,19 г/л), а злоякісних – у 74 % пацієнтів (50,7±3,59 г/л), тоді як гіперпротеїнемії у 17 % (72,5±3,08 г/л) та 12 % (73,2±2,45 г/л) собак, відповідно. Коливання ж вмісту загального білку в межах фізіологічної норми встановлено у 26 % сук за доброякісних і 14 % злоякісних неоплазій.

Вміст альбуміну в крові собак-пухлиноносіїв (табл. 3.26) як за доброякісних (29,3±5,81 г/л), так і злоякісних (30,5±4,88 г/л) новоутворень МЗ, достовірно не відрізнявся від показників клінічно здорових тварин (31,2±2,23 г/л).

В той же час слід відзначити, що пухлинна патологія може супроводжуватись гіпоальбумінемією, яка зареєстрована в 14 % тварин із

доброякісними ураженнями МЗ ($24,3 \pm 2,56$ г/л) та 20 % – із злякисними ($22,5 \pm 2,77$ г/л) або ж у меншій мірі гіперальбумінемією, виявленою, відповідно у 9 % ($38,8 \pm 2,14$ г/л) та 11 % ($39,4 \pm 3,03$ г/л) випадків.

Таблиця 3.26

Вміст альбуміну у крові собак із неоплазіями молочної залози (г/л)

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злякисні (n=35)		
	к-ть	%	М±m, г/л	к-ть	%	М±m, г/л
зниження	5	14	$24,3 \pm 2,56^*$	7	20	$22,5 \pm 2,77^*$
норма	17	77	$31,8 \pm 3,09$	24	69	$29,9 \pm 3,65$
підвищення	3	9	$38,8 \pm 2,14^*$	4	11	$39,4 \pm 3,03^*$
М±m, г/л	$29,3 \pm 5,81$			$30,5 \pm 4,88$		
клінічно здорові (n=30)	$31,2 \pm 2,23$					

Примітка. * – $p < 0,05$, порівняно із клінічно здоровими тваринами.

Дослідження в гуманній медицині [437–439] дозволили виділити участь у ключових механізмах онкогенезу церулоплазміну, білка гострої фази, що виконує фероксидазну функцію, сприяє утворенню нових судин шляхом дії на ендотеліоцити і функціонуванню аеробного гліколізу та інгібує пероксидне окиснення ліпідів.

У ветеринарній медицині його патогенетичне значення в процесах розвитку і дисемінації пухлинних вогнищ залишається дискусійним, оскільки такі дослідження [249, 440] поки що одиничні, мають описовий характер на незначній кількості пацієнтів без урахування направленості змін концентрації на різних етапах неоплазійної трансформації. Це зумовило необхідність дослідження вмісту в сироватці крові церулоплазміну за пухлин МЗ у сук, як білка гострої фази і маркера оксидативного стресу.

При цьому встановлено, що у пацієнтів із пухлинними ураженнями молочної залози відбуваються різноспрямовані зміни концентрації

церулоплазміну (табл. 3.27), за середньостатистичним його показником у сук із доброякісними неоплазіями вона вірогідно знижується в 1,2 раза ($p < 0,01$), порівняно із здоровими тваринами – $28,7 \pm 0,34$ мг/л, тоді як за злоякісних залишається без змін – $28,3 \pm 0,42$ мг/л. Водночас серед досліджених пацієнтів уміст у сироватці крові церулоплазміну в 37 % доброякісних новоутворень і 23 % випадків злоякісних пухлин не відрізнявся від показника норми. Поряд з цим, його зниження реєстрували у 46 і 34 % тварин, а підвищення – у 17 і 43 % сук, відповідно. В усіх цих випадках концентрація церулоплазміну достовірно відрізнялася від показника клінічно здорових тварин ($p < 0,05$) за відсутності вірогідної різниці між групами.

Таблиця 3.27

Вміст церулоплазміну у сук із новоутвореннями молочних залоз (мг/л)

Напрямок змін	Доброякісні (n=35)			Злоякісні (n=35)		
	к-ть	%	М±m, мг/л	к-ть	%	М±m, мг/л
зниження	16	46	20,1±1,54*	12	34	22,6±2,54*
норма	13	37	26,1±2,94	8	23	27,8±3,05
підвищення	6	17	36,0±2,11*	15	43	36,8±2,81*
М±m, мг/л	24,7±0,36**			28,3±0,42•		
клінічно здорові (n=30)	28,7±0,34					

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

Тобто за доброякісних пухлин МЗ прослідковується зменшення антиоксидантного потенціалу, що забезпечується церулоплазміном. Причому це має місце майже у половини пацієнтів. Церулоплазмін, як білок гострої фази, більш специфічний для жуйних, ніж для інших видів тварин. Збільшення його концентрації у 43 % пацієнтів із злоякісними пухлинами власне відображає наявність запального компонента за цього типу неоплазій.

Отже, церулоплазмін не має вираженої патогномонічної ознаки за пухлин МЗ у собак, а зміни його концентрації, швидше за все, залежать від величини новоутворення та стадії її розвитку.

Як засвідчують результати представлених досліджень, за пухлин МЗ у сук формується ряд паранеопластичних синдромів, зокрема коагуляційної, ендотеліальної дисфункції та метаболічного ендотоксикозу, а показники деяких з них мають патогномонічне значення чи можуть бути діагностично-прогностичними критеріями пухлинних процесів у МЗ.

Водночас на спрямованість змін у зазначених системах можуть впливати не тільки морфогенні особливості неоплазійного процесу, а й величина новоутворень і його стадійність.

Враховуючи встановлені вище закономірності стану гемостазу, ендотеліальної функції і наявність інших паранеопластичних синдромів, провели вивчення характеру та глибини змін, залежно від розмірів неоплазій. При цьому виявилось (табл. 3.28), що незалежно від патоморфологічного типу, гіперфібриногенемія характерна для пухлин розміром до 2 см та більше 10 см за відсутності подібних змін у крові тварин із новоутвореннями 5–7 см: за доброякісних неоплазій рівень фібриногену перевищував показники клінічно здорових тварин в першому випадку в 1,3 ($p < 0,001$), другому – 1,6 рази ($p < 0,001$), а злякісних – в 1,2 ($p < 0,01$) та 1,9 рази ($p < 0,001$), відповідно. Водночас його концентрація у крові собак із гігантськими пухлинами (≥ 10 см), порівняно із невеликими новоутвореннями (≤ 2 см), була більшою за доброякісного перебігу в 1,2 ($p < 0,05$), злякісного – в 1,6 рази ($p < 0,001$), а по відношенню до неоплазій середніх розмірів (5–7 см) – в 1,7 та 2,1 рази ($p < 0,001$), відповідно.

Ймовірно, що відсутність гіперфібриногенемії за розмірів пухлин МЗ 5–7 см пов'язана з певними адаптаційними механізмами і зокрема, компенсаторним збільшенням продукції протизапальних цитокінів. З іншого боку, враховуючи дані таблиць 3.13–3.15, які відображають структуру фібриногенемій, швидше за все тут має місце прихована гіпофібриногенемія,

що відображає фазність гіперкоагуляційних процесів з тимчасової нормалізації концентрації в плазмі факторів згортання.

Таблиця 3.28

Метаболізм фібриногену у 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***
зляжкісні 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 клінічно здорових собак; 2) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, порівняно собак із пухлинами, розміром до 2 см; 3) ^{ooo} – $p < 0,001$, між показниками пацієнтів із величиною неоплазій 5–7 см та більше 10 см.

Однак динамічне збільшення концентрації РФ, особливо у випадку зляжкісних пухлин, безперечно свідчить про перманентність гіперкоагуляційного процесу збільшення розміру новоутворень, що характеризувалось підвищенням концентрації в плазмі крові РФ за відсутності статистично достовірної різниці залежно від величини неоплазійного вогнища у тварин із доброякісними пухлинами. Збільшення розміру зляжкісних новоутворень з ≤2 см до 5–7 см супроводжувалось підвищенням рівня РФ в 1,4 раза ($p < 0,05$), до 10 см та більше – в 1,6 раза

($p < 0,01$). Це свідчить про сталий рівень гіперкоагуляційного стану за доброякісних пухлин та його лавиноподібне посилення із збільшенням розміру неоплазійного вогнища із 2 до 5–7 см у випадку злоякісних новоутворень, що пов'язано, швидше за все із здатністю їх клітин до продукції тромбопластичних факторів згортання.

На цьому фоні збільшується споживання плазмових факторів гемостазу, про що свідчать показники коагуляційних АЧТЧ- та ПЧ-тестів (табл. 3.29), які відображають стан активації внутрішнього і зовнішнього шляхів згортання крові, відповідно.

Таблиця 3.29

Показники коагуляційних тестів за різних розмірів пухлин МЗ у собак

Розмір пухлин, см	АЧТЧ, с	ПЧ, с
клінічно здорові (n=30)		
	46,1±1,3	8,7±0,91
доброякісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=4)	32,4±3,07***	10,5±1,72
5–7 (n=19)	44,3±2,78***•	22,6±1,89***•••
≥10 (n=12)	53,2±1,86***•••°	29,1±1,65***•••°
злоякісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=3)	66,5±2,76***	14,5±1,28**
5–7 (n=22)	68,0±4,34***	39,8±2,07***•••
≥10 (n=10)	73,6±2,97***	45,7±3,13***•••

Примітки: 1) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових собак; 2) • – $p < 0,05$; ••• – $p < 0,001$, порівняно показників собак із пухлинами, розміром до 2 см; 3) ° – $p < 0,05$, між показниками пацієнтів із величиною неоплазій 5–7 см та більше 10 см.

Спочатку, за невеликих розмірів доброякісних пухлин АЧТЧ-тест скорочується в 1,4 раза ($p < 0,001$) в порівнянні з нормою – $46,1 \pm 1,3$ с. Проте в подальшому поглиблюються порушення функціонування як внутрішнього, так і зовнішнього шляхів згортання крові по мірі збільшення величини пухлинної тканини: з 2 до 5–7 см АЧТЧ подовжувався в 1,4 раза ($p < 0,05$), ПЧ – в 2,2 раза ($p < 0,001$), до 10 см та більше – в 1,6 та 2,8 раза ($p < 0,001$), відповідно. Подовження цих коагуляційних тестів свідчить про дефіцит факторів згортання у зв'язку гіперкоагуляційним станом, який посилюється із збільшенням розмірів пухлин.

За злоякісних новоутворень динаміка порушень зовнішнього механізму коагуляції мала більш виражений характер: збільшення величини неоплазії з 2 до 5–7 см характеризувалось подовженням ПЧ в 2,7 раза, до 10 см та більше – в 3,2 раза ($p < 0,001$). При цьому різниця між його величиною за середніх і великих пухлин не мала статистичної достовірності. Водночас тривалість АЧТЧ у собак із злоякісними пухлинами не залежала від їх розміру, порівняно із клінічно здоровими тваринами і була подовжена в 1,4–1,6 раза ($p < 0,001$).

Тобто активація коагуляційної ланки системи гемостазу за злоякісних пухлин МЗ відбувається переважно через зовнішній механізм, який стимулюється тромбопластиновими (тканинними) факторами неоплазійних клітин. У цілому ж, з огляду на порушення метаболізму фібриногену та прогресуюче подовження АЧТЧ- і ПЧ-тестів із збільшенням розмірів пухлин, особливо за їх злоякісного типу, гіперкоагуляційний стан поглиблюється із формуванням дефіциту плазмових факторів згортання, що відображає стадію коагулопатії споживання ДВЗ-синдрому.

Хоча агресія пухлинних клітин для забезпечення збільшення їх ареалу відбувається за рахунок власних протеолітичних систем і в тому числі тканинних активаторів плазіногену [198, 209, 228], проте здебільшого останні виявляються пригніченими [62, 89, 194], як це доведено вище, особливо у випадку злоякісних неоплазій.

За розгляду стану фібринолізу в розрізі його залежності від розміру пухлин, виявилися додаткові певні закономірності (табл. 3.30). Зокрема, за доброякісних пухлин динаміка пригнічення СФА виявилася дещо згладженою, оскільки вірогідної різниці між її показниками у групі з розміром новоутворень близько 2 см та більше 10 см не встановлено. Проте у всіх випадках вона завжди була вірогідно меншою, ніж у клінічно здорових тварин.

Таблиця 3.30

Стан фібринолізу за різних розмірів неоплазій МЗ у собак

Розмір пухлин, см	СФА, мм ²	ПА, мм ²	ТАП, мм ²
клінічно здорові (n=30)			
	607,7±22,8	284,4±11,1	323,3±25,1
доброякісні пухлини (n=35)			
≤2 (n=4)	500,7±24,95**	245,9±19,42	254,8±14,7*
5–7 (n=19)	498,6±29,84**	256,6±21,28	242,0±12,91**
≥10 (n=12)	451,5±27,43***	206,4±18,47**	245,1±18,33*
злюякісні пухлини (n=35)			
≤2 (n=3)	463,2±18,52***	265,7±12,93	197,5±19,73**
5–7 (n=22)	422,3±15,44***	256,4±22,06	165,9±26,14***
≥10 (n=10)	393,4±21,62***•	213,9±23,88**	179,5±17,54***

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно із клінічно здоровими собаками; 2) • – $p < 0,05$, стосовно показників собак із пухлинами, розміром до 2 см.

Ідентичною є ситуація із активністю ТАП та ПА. Водночас за злюякісних пухлин ця закономірність виявилась більш вираженою. Так, за розмірів новоутворень більше 10 см СФА була в 1,2 раза ($p < 0,05$) меншою, ніж у тварин з неоплазіями величиною близько 2 см – $463,2 \pm 18,52$ мм² та в

1,5 раза ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими собаками. Причому, і у випадку із доброякісними пухлинами реалізація механізмів гальмування фібринолітичної системи організму собак з неоплазіями відбувалася за рахунок пригнічення активності ТПА, яка у випадку злоякісних новоутворень із розмірами більше 10 см зменшувалась в 1,8 раза ($p < 0,001$), порівняно із клінічно здоровими собаками – $323,3 \pm 25,1$ мм². Тобто ступінь пригнічення активності ТПА в плазмі крові собак з пухлинами МЗ певною мірою відображає величину біологічної агресії злоякісних пухлин.

Як було зазначено вище, в тварин із пухлинами МЗ формується паранеопластичний синдром – посилення інгібіторного потенціалу крові. Проте у деяких пацієнтів концентрація в крові α_1 -ІІІ та α_2 -М не змінювалася або навіть знижувалася. Аналіз цієї ситуації з урахуванням розмірів пухлинних явищ дозволив встановити наступне (табл. 3.31). Так, за злоякісних неоплазій розміром до 2 см уміст α_1 -ІІІ виявився зниженим в 1,1 раза ($p < 0,05$), порівняно з нормою – $78,6 \pm 1,93$ мкмоль/л, за його збільшення – підвищеним в 1,2 раза, а подальший ріст до 10 см і більше, ймовірно внаслідок виснаження функціональних резервів, характеризувався його пригніченням в 1,2 раза ($p < 0,05$). Проте за величини пухлин більше 10 см він був уже меншим відносно норми в 1,1 раза ($p < 0,01$). Водночас рівень α_2 -М у випадку злоякісних неоплазій МЗ виявився вищим, порівняно із здоровими тваринами – $1,4 \pm 0,05$ г/л, за їх розмірів до 7 см у 1,4 раза ($p < 0,001$), а від 10 см – в 2,1 раза ($p < 0,001$).

За доброякісних пухлин рівень α_1 -ІІІ із збільшенням їх величини підвищувався помірно – в 1,1 раза ($p < 0,01$) до 7 см та в 1,2 раза ($p < 0,01$) від 10 см, а α_2 -М – в 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,001$), відповідно.

Тобто доброякісний неоплазійний процес однозначно супроводжується посиленням інгібіторного потенціалу крові у відповідності із збільшенням величини пухлинного ураження, що в цілому відображає розвиток реакції гострої фази. Водночас у випадку злоякісного пухлинного процесу із збільшенням розмірів новоутворень формується дефіцит α_1 -ІІІ-інгібіторного

потенціалу крові, швидше за все, внаслідок протеолітичної пухлинної агресії. При цьому різке збільшення концентрації α_2 -М, з огляду на його імунопрезентативні властивості [218, 225] свідчить про розвиток у організмі собак з великими злоякісними пухлинами МЗ активації молекул головного комплексу гістосумісності та напруження Т-клітинної ланки специфічного імунітету.

Таблиця 3.31

Активність інгібіторів протеолізу за доброякісних пухлин у сук

Розмір пухлин, см	α_1 -ІІ, мкмоль/л	α_2 -М, г/л
клінічно здорові (n=30)		
	78,6±1,93	1,4±0,05
доброякісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=4)	87,7±2,1**	1,6±0,03**
5–7 (n=19)	88,6±2,41**	1,7±0,05***
≥10 (n=12)	92,5±3,44**	1,8±0,07***•
злоякісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=3)	72,4±2,05*	1,9±0,06***
5–7 (n=22)	85,3±1,82*••	2,0±0,04***
≥10 (n=10)	69,2±2,19**•••	2,9±0,08***•••••

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових собак; 2) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,001$, порівняно собак із пухлинами, розміром до 2 см; 3) ••• – $p < 0,001$, між показниками пацієнтів із величиною неоплазій 5–7 см та більше 10 см.

Як було встановлено вище (табл. 3.23, 3.24), у більшості сук із новоутвореннями МЗ, незалежно від їх гістоморфогенезу, відбувається суттєва активація пероксидного окиснення ліпідів, як свідчення порушення антиоксидантного статусу організму та формування ендотоксикозу. За

результатами аналізу вмісту в сироватці крові малонового діальдегіду ці явища у собак з неоплазіями молочної залози нарастають із збільшенням їх розміру (табл. 3.32). Так, за розмірів доброякісних пухлин близько 2 см він збільшувався в 1,3 раза ($p < 0,01$), 5–7 см – у 1,4 раза ($p < 0,001$), більше 10 см – в 1,6 раза ($p < 0,001$), а злоякісних – у 1,5, 2,0 та 2,6 раза ($p < 0,001$), відповідно, порівняно з нормою – $9,8 \pm 0,45$ мкмоль/л.

Таблиця 3.32

Рівень NO та антиоксидантний стан за різних розмірів пухлин МЗ

Розмір пухлин, см	МДА, мкмоль/л	Оксид азоту, мкмоль/л	Церулоплазмін, мг/л
клінічно здорові (n=30)			
	$9,8 \pm 0,45$	$32,1 \pm 1,82$	$28,7 \pm 0,34$
доброякісні пухлини (n=35)			
≤ 2 (n=4)	$12,3 \pm 0,75^{**}$	$28,7 \pm 0,94$	$22,3 \pm 0,52^{***}$
5–7 (n=19)	$13,9 \pm 0,51^{***}$	$31,3 \pm 1,29$	$25,4 \pm 0,75^{***\bullet\bullet}$
≥ 10 (n=12)	$16,1 \pm 0,41^{***\bullet\bullet\bullet\circ\circ}$	$38,3 \pm 1,87^{***\bullet\bullet\bullet\circ\circ}$	$24,9 \pm 0,48^{***\bullet\bullet}$
злоякісні пухлини (n=35)			
≤ 2 (n=3)	$14,8 \pm 0,39^{***}$	$33,4 \pm 1,23$	$27,4 \pm 0,59$
5–7 (n=22)	$19,9 \pm 0,87^{***\bullet\bullet\bullet}$	$42,9 \pm 1,77^{***\bullet\bullet\bullet}$	$28,8 \pm 0,71$
≥ 10 (n=10)	$25,3 \pm 1,13^{***\bullet\bullet\bullet\circ\circ}$	$45,1 \pm 1,65^{***\bullet\bullet\bullet}$	$28,4 \pm 0,97$

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових собак; 2) $\bullet\bullet$ – $p < 0,01$; $\bullet\bullet\bullet$ – $p < 0,001$, порівняно собак із пухлинами, розміром до 2 см; 3) $\circ\circ$ – $p < 0,01$, між показниками пацієнтів із величиною неоплазій 5–7 см та більше 10 см.

При цьому вміст церулоплазміну за злоякісних новоутворень коливався в межах норми – $28,7 \pm 0,34$ мг/л, а у випадку доброякісних був зниженим в 1,1–1,3 раза ($p < 0,001$), залежно від величини неоплазійного вогнища. Поряд з

цим, збільшення розміру пухлини з 2 до 5–7 см супроводжувалося підвищенням концентрації церулоплазмину на 14 %, а до 10 см та більше – на 12 %. Тобто, це підтверджує, встановлені вище, паранеопластичні синдроми ендотеліальної дисфункції та зменшення антиоксидантного статусу організму в зв'язку з посиленням процесів пероксидації ліпідів, які нарастають із збільшенням розмірів новоутворень, але в першу чергу за їх злоякісного генезу.

Водночас рівень маркера ендотеліальної функції оксиду азоту за величини доброякісних новоутворень до 7 см вірогідно не відрізнявся від норми – $32,1 \pm 1,82$ мкмоль/л, тоді як при досягненні 10 см та більше відбувалось його збільшення в 1,2 раза ($p < 0,05$). Проте при злоякісних пухлинах різке посилення продукції оксиду азоту мало місце вже за їх розмірів 5–7 см – в 1,3 раза ($p < 0,001$) та в 1,4 раза ($p < 0,001$) за величин 10 см і більше.

Як було зазначено вище, в собак за неоплазій МЗ має місце гіпопротеїнемія, яка, однак, не супроводжується в більшості випадків суттєвими змінами концентрації альбуміну у сироватці крові.

Поряд з цим за доброякісних пухлин встановлено гіпопротеїнемію, незалежно від їх розмірів (табл. 3.33), але якщо у пацієнтів із новоутвореннями до 7 см, порівняно із клінічно здоровими тваринами – $63,1 \pm 3,21$ г/л, зниження концентрації загального білку відбувалось в 1,2 раза ($p < 0,05$), то за розміру 10 см та більше – вже в 1,4 раза ($p < 0,001$). При цьому в період збільшення величини новоутворення з 5–7 до 10 см та більше гіпопротеїнемія посилювалась в 1,2 раза. За злоякісних пухлин зниження концентрації загального білку в сироватці крові встановлено за їх величини 10 см та більше: відносно клінічно здорових тварин в 1,4 раза ($p < 0,001$), собак із неоплазіями менших розмірів – в 1,3 раза ($p < 0,01$).

Водночас уміст альбуміну у сироватці крові пацієнтів із новоутвореннями МЗ не виходив за межі показників клінічно здорових собак та не залежав від їх розмірів.

Таблиця 3.33

Вміст загального білку та альбуміну у сироватці крові собак за різних розмірів пухлин МЗ

Розмір пухлин, см	Загальний білок, г/л	Альбумін, г/л
клінічно здорові (n=30)		
	63,1±3,21	31,2±2,23
доброякісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=4)	54,1±2,14*	28,7±2,83
5–7 (n=19)	52,5±3,42*	27,3±3,54
≥10 (n=12)	43,8±2,63***••	25,2±3,51
зляюкісні пухлини (n=35)		
≤2 (n=3)	57,6±3,73	28,8±3,86
5–7 (n=22)	59,4±3,94	31,7±2,45
≥10 (n=10)	44,1±2,43***••°°	25,6±3,63

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових собак; 2) •• – $p < 0,01$, порівняно собак із пухлинами, розміром до 2 см; 3) °° – $p < 0,01$, між показниками пацієнтів із величиною неоплазій 5–7 см та більше 10 см.

Питання впливу розмірів пухлин на їх агресивність залишається дискусійним [127, 141], що у значній мірі пов'язано із використанням лише клінічних критеріїв. Ймовірно, визначення динаміки маркерів системи гемостазу, залежно від об'єму пухлинної тканини, дозволить з патогенетичної точки зору оцінити прогностичне значення розмірів новоутворень. Встановлено, що межі коливання гемостазіологічних маркерів у пацієнтів залежно від величини новоутворення МЗ та порівняно із клінічно здоровими тваринами у більшості випадків відрізнялись в 1,2–1,4 раза, а за такими показниками, як тривалість АЧТЧ та ПЧ – в 2–3 рази, за виключенням умісту альбуміну, який відповідав фізіологічній нормі.

Тобто, незважаючи на багатовекторність визначених зрушень

гемостазіологічних показників, можна стверджувати, що ріст пухлини із збільшенням її розміру буде спричинювати посилення гіперкоагуляційного стану внаслідок активації механізмів згортання крові на фоні дефіцитного пригнічення фібринолітичної активності, ініціації протеолізу та розвитку ендогенної інтоксикації.

Серед гематологічних ускладнень неоплазійних процесів у м'яких і залозистих тканинах здебільшого виділяють [60, 268] як паранеоплазійні синдроми анемію, лейкоцитоз і тромбоцитопенію. За результатами представлених досліджень у більшості пацієнтів з неоплазіями МЗ мало місце вірогідні зрушення низки гематологічних показників (табл. 3.34), хоча нерідко вони відбувалися в межах загальноприйнятої фізіологічної норми. У собак із доброякісними новоутвореннями МЗ вміст гемоглобіну в крові – $128,9 \pm 4,1$ г/л, знаходився в межах фізіологічної норми (120–180 г/л), але виявився в 1,2 раза ($p < 0,01$) нижче, ніж у клінічно здорових собак – $149,7 \pm 4,3$ г/л. Водночас у випадку злоякісних пухлин його рівень був меншим в 1,3 раза ($p < 0,01$), за наявної вірогідної різниці з показниками тварин з доброякісними неоплазіями ($p < 0,01$).

Поряд з цим за пухлинних процесів у МЗ спостерігали тенденцію до зменшення у сук величини гематокриту, яка за злоякісних неоплазій виявилась меншою в 1,2 раза ($p < 0,05$), порівняно з нормою – $44,8 \pm 2,4$ %. Також звертає на себе увагу розвиток в обох випадках олігоцитемії, більш глибокої за злоякісних новоутворень, за яких кількість еритроцитів виявилась меншою показників клінічно здорових тварин у 1,3 раза ($p < 0,05$) – $4,6 \pm 0,3$ Т/л, а доброякісних у 1,2 раза ($p < 0,05$) – $5,2 \pm 0,4$ Т/л. Тобто, новоутворення МЗ у сук супроводжуються формуванням анемій різного ступеня.

Підтвердженням цього є зменшення, порівняно з нормою, величин середнього об'єму еритроцитів (*MCV*) 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.

Таблиця 3.34

Гематологічні показники за пухлин молочної залози у собак

Показники	Клінічно здорові (n=30)	Пухлини	
		доброякісні (n=35)	зляюкісні (n=35)
гемоглобін, г/л	149,7±4,3	128,9±4,1**	111,3±3,8***••
гематокрит, %	44,8±2,4	40,2±1,9	37,1±2,2*
еритроцити, Г/л	6,2±0,2	5,2±0,4*	4,6±0,3*
середній об'єм еритроциту (MCV), мкм ³	94,7±2,5	87,6±1,9*	83,1±2,6***•
середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), пг	25,7±0,5	24,1±0,3*	21,2±0,3*•
ШОЕ, мм/год	3,8±0,9	6,8±1,4*	13,6±3,5***•••
тромбоцити, Г/л	392,5±21,3	360,1±20,5	306,8±19,7***•
лейкоцити, Г/л	9,5±0,4	10,7±0,8	18,4±1,3***•
лейкограма, %			
базофіли	0	0	0,4±0,11*•
еозинофіли	5,1±0,24	6,5±0,49*	7,3±1,02*
нейтрофіли:			
юні	0	0,5±0,13	1,2±0,49••
паличкоядерні	5,2±0,76	7,5±0,48*	8,4±0,99**
сегментоядерні	56,7±0,84	55,4±1,21	61,3±1,1***•
лімфоцити	28,5±2,03	25,8±1,96	16,8±1,54***••
моноцити	4,5±0,41	4,3±0,67	4,6±0,59

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно із клінічно здоровими собаками; 2) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, порівняно сук із доброякісними пухлинами.

Тобто з огляду на стан гематологічних показників, які характеризують еритроцитарну ланку гемопоезу, можна стверджувати, що ознаки анемії у

тварин із пухлинами МЗ набувають розвитку внаслідок пригнічення еритропоезу, швидше за все під впливом прозапальних цитокінів, і токсичної дії клітин неоплазій, особливо за їх злоякісного типу.

Поряд з цим швидкість осідання еритроцитів була прямо пропорційною злоякісності пухлини: у клінічно здорових тварин вона становила $3,8 \pm 0,9$ мм/год, за доброякісних новоутворень – збільшувалась в 1,8 раза ($p < 0,05$), а злоякісних – у 3,6 раза ($p < 0,01$), що підтверджувало наявність у сук гіперкоагуляційного стану та посилення клітинної агрегації в крові. Причому у пацієнтів за злоякісних уражень МЗ відмічали схильність до тромбоцитопенії: кількість тромбоцитів була зменшеною в 1,3 раза ($p < 0,01$), порівняно з здоровими тваринами та у 1,2 раза ($p < 0,05$) – з пацієнтами зі доброякісними новоутвореннями.

Водночас більшість змін вище перерахованих гематологічних показників, за виключенням ШОЕ, відбувалась у межах фізіологічної норми, що свідчить про їх недостатню патогномонічну цінність.

Теж саме стосується і вмісту лейкоцитів у тварин із доброякісними неоплазіями МЗ, який знаходився на верхньому рівні межі фізіологічної норми – $10,7 \pm 0,8$ Г/л, але за злоякісних новоутворень реєстрували виражений лейкоцитоз – $18,4 \pm 1,3$ Г/л, швидше за все зумовлений цитокіновою реакцією.

Лейкоцитоз у сук із злоякісними пухлинами МЗ супроводжувався простим регенеративним зрушенням ядра, про що свідчило збільшення в лейкограмі в 1,6 раза ($p < 0,01$) відсотка паличкоядерних нейтрофілів, у 1,1 раза ($p < 0,01$) сегментоядерних гранулоцитів, поява до 1,2 % юних їх форм і відповідне зменшення в 1,7 раза ($p < 0,01$) – лімфоцитів.

Таким чином, серед гематологічних показників патогномонічне значення щодо неоплазій МЗ власне можуть мати тільки ті, які характеризують стан еритроцитарного ланцюга гемопоезу.

Як відомо, пухлинний процес характеризується високим ризиком тромбозів [178, 185]. При цьому встановлена закономірність збільшення концентрації фібриногену і РФ у крові собак із пухлинами МЗ, порівняно

норми, вірогідно вищий їх рівень за злоякісних типів та показано різносторонність змін концентрації цих маркерів.

ДВЗ-синдром у сук-пухлиноносіїв [62, 426, 429] підтверджує активація внутрішнього і зовнішнього шляху коагуляції за злоякісних новоутворень МЗ, тоді як у випадку доброякісних – тільки зовнішнього.

В гуманній медицині доведено [209, 214], що за гіперкоагуляції активується плазмінова система. В роботі встановлено, що у сук-пухлиноносіїв відбувається пригнічення СФА за рахунок, насамперед, зниження активності ТАП, а також посиленням секреції α_1 -ІІІ і α_2 -М у випадку злоякісних новоутворень.

За пухлинних уражень внаслідок порушень ПОЛ відбувається розвиток оксидативного стресу в організмі [435], що доведено у собак із неоплазіями МЗ, в крові яких спостерігали високий рівень МДА. При цьому на виснаження антиоксидантної системи вказує низький рівень церулоплазміну, встановлений за доброякісних новоутворень. Важливу роль в патогенезі новоутворень відіграє продукція NO [430, 431] – маркера ендотеліальної дисфункції, що узгоджується із його високим рівнем за злоякісних неоплазій МЗ у собак.

Описана за різних пухлин гіпопротеїнемія [60, 68] встановлена у сук із неоплазіями МЗ на фоні фізіологічного рівня альбумінів, хоча показана різнонаправленість змін умісту обох маркерів.

Серед гематологічних показників прогностичне значення мали, незалежно від гістологічного типу анемія, а за злоякісних неоплазій – тромбоцитопенія та лейкоцитоз.

Таким чином, доведено важливе значення в патогенезі пухлин МЗ у сук порушення системи гемостазу та ендотеліальної функції, а також гемопоезу, направленість яких зумовлена взаємодією механізмів захисту організму і пухлинної агресії, а маркери є патогномонічними критеріями оцінки їх стану.

Матеріали розділу 3 опубліковані у статтях [441–464].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЕЛЕКТРОХІРУРГІЧНОГО СПОСОБУ МАСТЕКТОМІЇ У СУК

Нині накопичено значний об'єм інформації щодо способів лікування онкологічних хвороб, які, однак, потребують чітких критеріїв їх оптимального застосування. При цьому хіміо- і радіаційна терапія, спрямовані на знешкодження та попередження дисемінації пухлинних клітин не завжди є достатньо ефективними та спричиняють токсичний ефект на органи і системи, незадіяні в неоплазійному процесі. Поряд з цим оперативне лікування хоча і не втрачає свого значення, але потребує суттєвого удосконалення щодо його ощадливості та зменшення об'єму кровотечі, рівня ендотеліальної реакції регіонального крово- та лімфообігу, залишкової кількості пухлинних клітин як предикторів ризиків рецидивування чи метастазування неоплазійного процесу, які зменшують виживаність собак після мастектомії.

За використання хірургічного способу у 58 % собак виявляють рецидиви пухлин МЗ, а близько 77 % пацієнтів повторно оперують [74]. Окремі удосконалені кластичні способи мастектомії дозволяють дещо знизити ймовірність місцевих і регіонарних рецидивів, але їх рівень залишається високим [465].

Водночас, операційна травма, супроводжуючись активацією гемостазу [466], посилює у тварин з пухлинами МЗ несприятливий передопераційний стан гіперкоагуляції, в зв'язку з чим частота фатальних тромбоемболій коливається в межах 0,6–2,4 % від загальної кількості прооперованих пацієнтів [467].

Виходячи з вище зазначеного, перспективним є розробка і впровадження альтернативних лікувальних напрямків, які повинні бути не тільки вискоефективними, але й технічно простими. Причому для досягнення максимального ефекту доцільно проводити клінічну апробацію

не тільки протипухлинних фармакологічних засобів, а й сучасних методів екстирпації пухлин.

4.1. Клінічна ефективність електрохірургічного способу мастектомії

Пухлинне ураження більшості тканин та органів у переважній більшості випадків вимагає застосування оперативного лікування. Зокрема, це стосується і неоплазійного процесу в молочній залозі. Класичний хірургічний спосіб лікування новоутворень передбачає їх видалення за допомогою хірургічних інструментів у межах капсули, а за її відсутності – неуражених пухлиною тканин. Основними його недоліками є складність визначення меж між здоровими і пухлинними тканинами, хірургічних кордонів, значна крововтрата і необхідність лігування судин шовним матеріалом, що зумовлює досить високий рівень травмування тканин, ендотеліальної реакції, місцевих факторів коагуляційної ланки гемостазу та, відповідно, високий ризик дисемінації неоплазійних клітин, метастазування і рецидивування.

Одним із можливих способів проведення хірургічного видалення неоплазії МЗ, який нівелює зазначені ускладнення, є електрохірургічний у різних варіантах (електроніж, аргоноплазмовий). Проте останнім часом найбільше поширення отримало застосування електрокоагулятора ЕК–150, розробленого Інститутом електрозварювання ім. Е.О. Патона (м. Київ).

Окремі етапи застосування коагуляційного способу видалення пухлин МЗ у собак представлено на рисунках 4.1–4.8. Головною особливістю високочастотного електричного струму великої сили і низької напруги, на відміну від інших типів електрокоагуляторів, є здатність з одного боку, випаровувати внутрішньоклітинну рідину, що не призводить до опіків, а з другого, як розсікати тканини, так і їх з'єднувати – біологічне електрозварювання. Завдяки такої електрокоагуляції вдається зупинити кровотечу із судин діаметром близько 10 мм.



Рис. 4.1. Загальний вигляд інфільтруючої карциноми МЗ у суки



Рис. 4.2. Розсікання скальпелем шкіри навколо пухлини

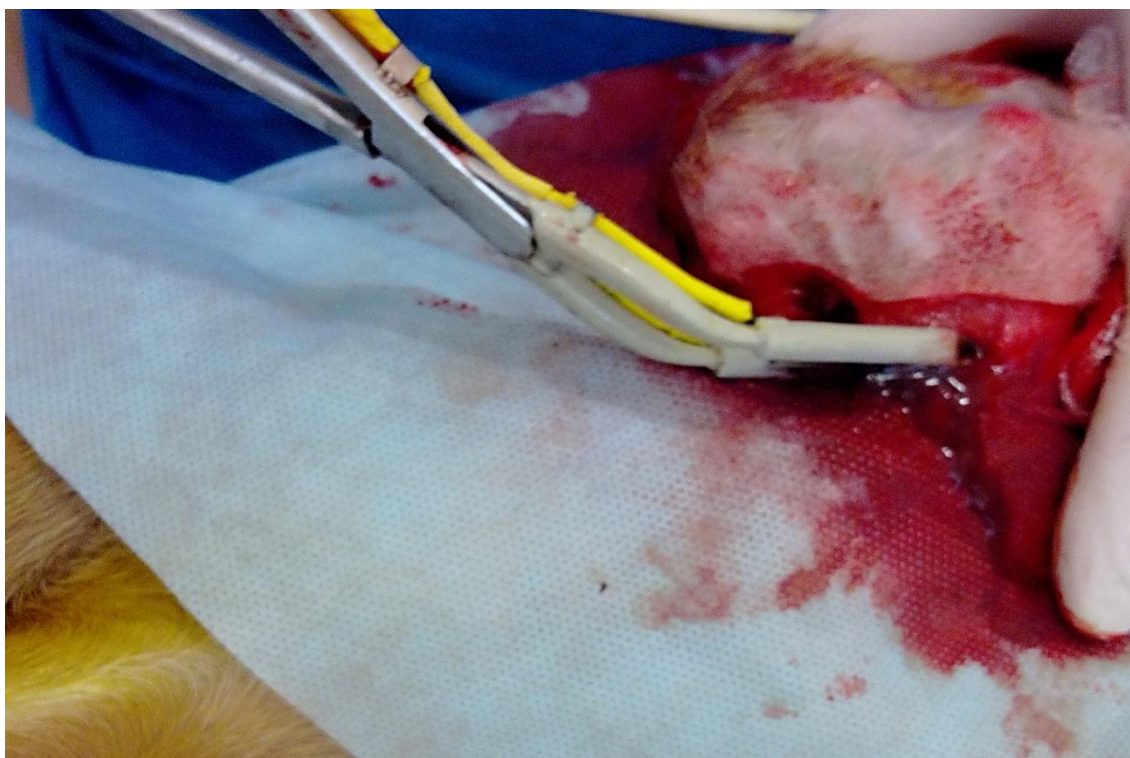


Рис. 4.3. Екстирпація новоутворення за допомогою високочастотного електрокоагулятора після скальпованого розрізу шкіри



Рис. 4.4. Коагуляція електротискачем апарату ЕК-150 кровопостачаючих судин пухлини



Рис. 4.5. Відсікання неоплазії від оточуючих тканин електроножицями високочастотного генератора ЕК-150



Рис. 4.6. Операційна рана після видалення пухлини високочастотним електрокоагулятором



**Рис. 4.7. Рана після електрокоагуляційної мастектомії
(накладені погрузні шви)**



Рис. 4.8. Операційна рана після електрокоагуляційної мастектомії

Ця технологія мастектомії замінює два способи відокремлення новоутворення, які застосовуються за класичного хірургічного способу – розсікання тканин в поєднанні з їх препаруванням тупими частинами хірургічних інструментів. Також зникає необхідність контролю розташування живлячих неоплазію судин та їх лігування. Як свідчать представлені рисунки, після використання електрокоагуляції структура тканин ранової поверхні суттєво не порушується. Вони блідо-рожеві, вологі, пружні.

Одним із показників, що демонструють перевагу застосування електрокоагулятора у порівнянні із класичним способом, є тривалість мастектомії. Проведені дослідження (табл. 4.1) свідчать про те, що застосування електрокоагулятора значно скорочує ($p < 0,001$) термін її проведення за розміру одиничних пухлин до 2 см – у 2,8 раза (з $14 \pm 0,2$ до $5 \pm 0,1$ хв), 2–3 см – у 1,8 раза, 4–5 см – у 1,7 раза, а більше 5 см – вдвічі. У цілому ж використання високочастотного електрокоагулятора дозволяє скоротити термін проведення мастектомії за неоплазій МЗ у 1,9 раза.

Таблиця 4.1

Тривалість мастектомії за одиничних неоплазій МЗ у сук

Розмір пухлин, см	Контрольна група (класичний спосіб, n=50)		Дослідна група (електрокоагулятор, n=50)	
	к-ть	M±m, хв	к-ть	M±m, хв
<2	6	14±0,2	7	5±0,1***
2–3	10	27±0,3	8	15±0,2***
4–5	12	33±0,5	12	19±0,4***
>5	22	59±0,7	23	30±0,5***
M±m, хв	50	41±0,6	50	22±0,3***

Примітка. *** – $p < 0,001$, порівняно із класичним способом екстирпації пухлин.

При цьому надзвичайно важливими є надійний і швидкий місцевий гемостатичний ефект електрокоагуляції, оскільки за класичної мастектомії суттєву частку часу на її проведення займає накладання лігатур на судини. Саме від якості виконання цієї процедури залежить кількість дисемінованих пухлинних клітин. Тобто, високочастотна електрокоагуляція за мастектомії нівелює ризики нераціонального лігатурного гемостазу за класичного способу.

Зрозуміло, що за наявності декількох вогнищ пухлинних уражень тривалість мастектомії збільшується за будь-якого способу (табл. 4.2). Проте і в такому разі високочастотний електрохірургічний спосіб виявився більш раціональним. Якщо за класичного способу мастектомії хірургічне втручання тривало за пухлин розміром до 2 см $19\pm 0,1$ хв; 2–3 см – $35\pm 0,3$ хв; 4–5 см – $43\pm 0,4$ хв; більше 5 см – $77\pm 0,6$ см, то за використання електрокоагулятора ЕК–150 його терміни скорочувались у 2,7, в 1,9, в 1,8 та у 2,1 раза ($p < 0,001$), відповідно, а в середньому – вдвічі.

Таблиця 4.2

Тривалість мастектомії множинних пухлинних уражень МЗ у сук

Розмір пухлин, см	Контрольна група (класичний спосіб, n=20)		Дослідна група (електрокоагулятор, n=20)	
	к-ть	М±m, хв	к-ть	М±m, хв
<2	4	19±0,1	5	7±0,1***
2–3	5	35±0,3	5	18±0,3***
4–5	5	43±0,4	4	23±0,4***
>5	6	77±0,6	6	36±0,4***
М±m, хв	20	53±0,5	20	26±0,4***

Примітка. *** – $p < 0,001$, порівняно із контрольною групою.

При цьому таке суттєве скорочення тривалості хірургічного втручання

дозволяє зменшити необхідну дозу препаратів для загальної анестезії, що знижує операційний ризик у пацієнтів старшої вікової групи, особливо за наявності супутньої патології внутрішніх органів та забезпечує зменшення витрат на медикаменти і розхідні матеріали.

Інтраопераційна крововтрата відноситься до суттєвих факторів ризику, які посилюють первинно зумовлені пухлинним процесом порушення функціонування у системі гемостазу. Поряд із травмуванням тканин та їх загальним компонентом, крововтрата різного ступеня спричинює додаткову активацію коагуляційних механізмів та, відповідно, посилює навантаження на фібринолітичну ланку, тим самим підвищуючи метастатичний потенціал новоутворення [468].

Прогнозований об'єм крововтрати під час оперативного видалення пухлин МЗ у собак пов'язаний із наступними факторами: технікою відокремлення пухлин від оточуючих тканин, їх розміром, ступенем прояву запальної реакції та взаємозв'язків новоутворення із оточуючими тканинами, наявністю капсули тощо. При цьому даний показник в більшому ступені залежав від об'єму та особливостей операційної травми.

Порівняльна оцінка різних способів мастектомії у сук включала вивчення ймовірності та об'єму інтраопераційних кровотеч шляхом розрахунку гравіметричним методом різниці у вазі використаних тампонів і хірургічної білизни до та після хірургічного втручання.

Аналіз крововтрати за різних способів екстирпації новоутворень МЗ свідчить про значну перевагу застосування електрокоагулятора ЕК–150, незалежно від їх розмірів (табл. 4.3). Лише у випадках доброякісних неоплазій, розміром менших за 2 см, завдяки наявності капсули навколо новоутворення об'єм інтраопераційної кровотечі у більшій мірі був зумовлений витіканням крові із судин шкіри. Зокрема, за доброякісних пухлин середній об'єм крововтрати, при використанні електрокоагулятора ЕК–150, в залежності від розміру вогнища ураження, коливався в межах від 3 ± 1 до 68 ± 5 мл, а класичного способу – від 4 ± 1 до 105 ± 8 мл.

Таблиця 4.3

Інтраопераційна крововтрата за одиничних неоплазій МЗ (мл)

Розмір пухлин, см	Пухлини							
	доброякісні (n=50)				злроякісні (n=50)			
	е/х (n=25)		к/х (n=25)		е/х (n=25)		к/х (n=25)	
	ГОЛ.	МЛ	ГОЛ.	МЛ	ГОЛ.	МЛ	ГОЛ.	МЛ
<2	4	3±1	3	4±1	3	5±1*	3	12±2
2–3	4	6±1*	5	11±2	4	10±2**	5	24±4
4–5	6	44±3**	7	73±6	6	61±7***	5	113±9
>5	11	68±5**	10	105±8	12	98±7***	12	197±11
M±m	25	45±4**	25	66±5	25	60±5***	25	119±10

Примітки: 1) е/х – електрохірургічний; к/х – класичний спосіб; 2) * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$, відносно класичного способу.

При цьому за використання високочастотного електрокоагулятора об'єм крововтрати зменшувався за розмірів пухлин 2–3 см у 1,8 раза ($p<0,05$), 4–5 см – у 1,7 раза ($p<0,01$), більше 5 см – у 1,5 раза ($p<0,01$), та у цілому по групі доброякісних новоутворень – у 1,5 раза ($p<0,01$).

Особливо кровоощадна ефективність високочастотного електрокоагулятора виявилась за видалення злроякісних пухлин МЗ. Так, в разі його використання за розмірів неоплазій до 3 см об'єм крововтрати зменшувався в 2,4 раза ($p<0,01$), 4–5 см – у 1,9 раза ($p<0,001$), а більше 5 см – удвічі ($p<0,001$) за показника в цілому по групі – у 2,0 рази ($p<0,001$).

Удосконалення хірургічної тактики за пухлин МЗ у собак розширює коло потенційних пацієнтів за рахунок тварин старшої вікової групи, а також сук із супутньою патологією систем і органів. Зниження ризику післяопераційних ускладнень при використанні електрокоагуляції зумовлене можливістю зменшення фармакологічного “навантаження” на основні системи життєдіяльності організму, знешкодженням пухлинних клітин за

межами вогнища ураження, меншим травмуванням тканин, незначним впливом на систему гемостазу.

Одним із об'єктивних показників, що характеризує ефективність хірургічної техніки за мастектомії є термін регенерації операційних ран, який залежить від об'єму травмування тканин, надійності гемостазу та рівня абластики і антибластики. За цими критеріями електрохірургічний спосіб має суттєві переваги, порівняно із класичною технікою, що підтверджено результатами дослідження (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Структура типів загоєння ран після мастектомії

Регенерація	Контрольна група (класичний спосіб, n=50)		Дослідна група (електрокоагулятор, n=50)	
	гол.	%	гол.	%
Загоєння операційної рани				
за первинним натягом	41	82	46	92
за вторинним натягом	9	18	4	8
Терміни зняття швів з операційних ран (діб)				
7	12	24	28	56
10	29	58	18	36
14 та більше	9	18	4	8
всього	50	100	50	100

Встановлено, що за електрохірургічної мастектомії частота загоєння операційних ран за первинним натягом, порівняно із класичним хірургічним способом, була вищою в 1,1 раза, а за вторинним – нижчою в 2,3 раза. При цьому співвідношення кількості тварину 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. Дана ситуація зумовлена більш щадним впливом електроножиць високочастотного коагулятора на тканини, можливістю повної зупинки кровотечі, включаючи одиничні капіляри, за допомогою їх коагуляції, знешкодженням мікробних клітин поза неоплазійним вогнищем, завдяки перетворенню електричної енергії в теплову і нагріванні тканин до температури 60–100 °С, а також відсутності в операційній рані сторонніх тіл у вигляді шовних лігатур.

Зазначене вище підтверджується клінічними ознаками перебігу регенерації операційних ран (табл. 4.5): застосування електрокоагуляції за пухлин МЗ, порівняно із класичним способом, вірогідно скорочувало в 1,4 раза тривалість запального набряку ($p < 0,01$) і регенерації ($p < 0,001$), в 1,3 раза – початку епітелізації ($p < 0,01$) та повного загоєння ($p < 0,001$), що, ймовірно, спричинено більш ефективною зупинкою кровотечі, а також незначним подразнюючим впливом на тканини електричного струму, що зумовлював активацію регенерації.

Таблиця 4.5

Перебіг ранового процесу після мастектомії

Група тварин	Стадії ранового процесу, доби			
	запальний набряк	регенерація	початок епітелізації	повне загоєння
контрольна (n=50)	3,6±0,1	4,6±0,2	7,0±0,3	9,3±0,2
дослідна (n=50)	2,6±0,2**	3,3±0,1***	5,6±0,2**	7,2±0,3***

Примітка. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, відносно контрольної групи.

При цьому можливість видалення пухлини МЗ в повному обсязі та терміни загоєння операційної рани в більшій мірі дозволяють оцінити власне хірургічну техніку мастектомії, а найбільш об'єктивним критерієм

ефективності лікування є прогресування процесу із розвитком рецидивів і метастазів, а також виживаність пацієнтів впродовж 3 років.

Проведені спостереження (табл. 4.6) свідчать, що застосування електрокоагулятора ЕК–150, порівняно із класичною хірургічною технікою, дозволяє зменшити ймовірність як рецидивування, так і метастазування, незалежно від патоморфологічного типу, за одиничних доброякісних неоплазій в 1,1 і 1,5 раза, злоякісних – в 1,1 та 1,3 раза, відповідно.

Таблиця 4.6

**Структура рецидивів і метастазів за екстирпації одиничних
неоплазій МЗ у собак**

Групи	Рецидивування				Метастазування			
	доброякісні (n=25)		злаякісні (n=25)		доброякісні (n=25)		злаякісні (n=25)	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
дослідна (n=50)	15	60	16	64	2	8	3	12
контрольна (n=50)	17	68	18	72	3	12	4	16

В той же час, електрохірургічна мастектомія множинних пухлин МЗ (табл. 4.7) зменшує ризик метастазування за доброякісних новоутворень в 1,5 раза, злоякісних – 2 рази, а рецидивування – в 1,1 та 1,3 раза, відповідно.

Встановлені закономірності зумовлені зниженням рівня забруднення операційної рани пухлинними клітинами та ймовірності їх поширення в організмі за рахунок електрокоагуляції судин неоплазії і мінімізації кровотечі, а також антибластичній дії високочастотного струму, спричиненій нагріванням тканин, що має особливе значення у випадку відсутності можливості візуального визначення хірургічних кордонів неоплазійного вогнища.

Таблиця 4.7

**Структура рецидивів і метастазів після мастектомії
за множинного пухлинного ураження МЗ у собак**

Групи	Рецидивування				Метастазування			
	доброякісні (n=10)		злюякісні (n=10)		доброякісні (n=10)		злюякісні (n=10)	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
дослідна (n=20)	7	70	7	70	2	20	2	20
контрольна (n=20)	8	80	9	90	3	30	4	40

Моніторинг тривалості життя собак після видалення новоутворень МЗ (табл. 4.8) свідчить, що впродовж перших 3-х місяців електрохірургічна мастектомія, незалежно від способу та патоморфологічного типу неоплазій, забезпечувала виживання 100 % пацієнтів, тоді як класична техніка – лише за доброякісних пухлин, а за злюякісних в цей період прогресування процесу зумовило загибель 8 % собак.

Таблиця 4.8

Ефективність різних способів екстирпації одиничних неоплазій МЗ

Термін спостереження, місяці	Тривалість життя*							
	к/х (n=25)		е/х (n=25)		к/х (n=25)		е/х (n=25)	
	злюякісні (n=50)				доброякісні (n=50)			
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
3	23	92	25	100	25	100	25	100
6	16	64	22	88	20	80	23	92
12	12	48	16	64	13	52	18	72
18	8	32	14	56	9	36	15	60
36	3	12	6	24	5	20	9	36

Примітки: 1) е/х – електрохірургічний; к/с – класичний спосіб;
2) * – кількість тварин, без ознак прогресування процесу.

Але вже через півроку після мастектомії починає прослідковуватись суттєва різниця рівня виживання, залежно від використаної техніки мастектомії. Порівняно із початковою кількістю пацієнтів, у випадку застосування класичного способу видалення злоякісних неоплазій поголов'я собак зменшилось 1,6 раза, доброякісних – в 1,3 раза, а електрокоагуляції – в обох випадках лише в 1,1 раза.

В подальшому негативна динаміка зберігалась. В той же час, була відзначена загальна тенденція до різкого прогресування захворювання через 18 місяців після хірургічного втручання, що призвело до різкого, в 1,8–2 рази, зменшення кількості тварин, які вижили, на момент закінчення терміну спостереження (36 місяців), хоча співвідношення між показниками, залежно від способу мастектомії в межах груп тварин із доброякісними і злоякісними пухлинами складала 1:1,4–2 та 1:1,2–1,8, відповідно.

При цьому застосування електрокоагуляції, порівняно із класичною технікою, забезпечило збільшення кількості тварин, які не мали ознак захворювання через 3 роки після мастектомії вдвічі.

За множинних новоутворень МЗ у сук впродовж перших 3-х місяців загинуло або були еутаназовані 10–20 % пацієнтів, хоча за доброякісних неоплазій в цей період прогресування захворювання зареєстровано не було (табл. 4.9). В подальшому застосування електрохірургічного способу забезпечувало збільшення рівня виживання за злоякісних пухлин в 1,7–2 рази, а за доброякісних – в 1,3–2 рази. По проходженню 3 років після електрохірургічної мастектомії множинних новоутворень МЗ кількість тварин без клінічних ознак неоплазійного процесу перевищувала відповідні результати, отримані за класичної техніки вдвічі.

Тобто, за електрохірургічної мастектомії, порівняно із класичним способом, ймовірність виживання тварин впродовж 3-х років вище в 2 рази, що узгоджується із результатами клінічної оцінки ефективності високочастотного електрокоагулятора ЕК–150, представленими вище.

Таблиця 4.9

Ефективність різних способів екстирпації множинних пухлин МЗ у собак

Термін спостереження, місяці	Тривалість життя*							
	к/х (n=10)		е/х (n=10)		к/х (n=10)		е/х (n=10)	
	злюжкісні (n=20)				доброжкісні (n=20)			
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
3	8	80	9	90	10	100	10	100
6	4	40	8	80	6	60	8	80
12	3	30	5	50	4	40	6	60
18	1	10	3	30	2	20	4	40
36	1	10	2	20	1	10	2	20

Примітки: 1) е/х – електрохірургічний; к/х – класичний спосіб;
2) * – кількість тварин, без ознак прогресування процесу.

В гуманній медицині електрохірургія займає одне із ведучих місць за лікування хірургічної і акушерсько-гінекологічної патології, результати її застосування опубліковані в численних наукових працях [411, 412]. У ветеринарній медицині, незважаючи на нагальну потребу, високочастотним генераторам електричного струму не приділяється належна увага, їх використання в одиничних випадках обмежується коагуляцією пухлин шкіри і слизових оболонок, пошкоджених поверхневих судин та косметичними операціями [417].

Відомо [414], що в гуманній медицині електрохірургічні способи дозволяють скоротити тривалість виконання операції та значно знизити інтраопераційну крововтрату. За результатами представлених досліджень, видалення пухлин МЗ у сук електрокоагулятором ЕК–150 зменшує вдвічі витрати часу та мінімізує об'єм втраченої крові завдяки спрощенню техніки відокремлення новоутворення від оточуючих тканин, а також недопущенню кровотечі за рахунок коагуляції (зварювання) судин перед їх відсіченням,

тим самим знижуючи ймовірність забруднення оточуючих тканин пухлинними клітинами та попереджуючи їх дисемінацію.

Встановлено [312], що застосування високочастотної біполярної електрохірургії у людей супроводжується незначним пошкодженням тканин: струм долає малу відстань між електродами, електрична напруга незначна, що сприяє зупинці кровотечі з мінімальним пошкодженням тканин. В представлених результатах доведено, що електрохірургічна мастектомія у собак забезпечує скорочення термінів загоєння операційних ран, порівняно із класичною технікою екстирпації пухлин, за рахунок відсутності стороннього (шовного) матеріалу та кращого гемостазу і меншого травмуванням тканин.

Клінічними дослідженнями доведена антибластична дія електричного струму за пухлин поверхневих шарів шкіри та слизових оболонок, але стосовно інших новоутворень питання залишається дискусійним [311], хоча встановлено більш низьку термолабільність неоплазійних клітин відносно нормальних тканин [413]. Результати представленої роботи свідчать про зниження ймовірності рецидивування і метастазування за електрохірургічної мастектомії, порівняно із класичною технікою операції, що зумовлює збільшення питомої ваги пацієнтів без ознак прогресування захворювання внаслідок знешкодження неоплазійних клітин поза вогнищем ураження та в операційній рані дією електричного струму, який підвищує місцеву температуру до 60–100°C на глибину до 1 см.

Таким чином, тканинні ефекти високочастотного біполярного електрокоагулятора, які базуються на перетворенні електричної енергії в теплову, порівняно із класичною хірургічною технікою, за мастектомії спричинюють більш ощадний вплив на тканини, спрощують техніку її виконання, скорочують тривалість операції і терміни загоєння операційних ран, забезпечують високий рівень антибластики та зниження ймовірності прогресування неоплазійного процесу, дозволяють зменшити дози загальних анестетиків та операційні ризики у пацієнтів старшої вікової групи.

4.2. Гемостазіологічна оцінка різних способів хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у сук

Лікувальні заходи за новоутворень у собак, незалежно від їх виду (хіміо-чи радіаційна терапія, оперативне втручання тощо), суттєво впливають на стан системи гемостазу, посилюючи у більшості випадків зрушення коагуляційної і фібринолітичної ланок [469, 470].

При цьому високим залишається ризик розвитку рецидивів захворювання та його патогенетичний зв'язок із станом системи гемостазу [471]. Враховуючи недостатню інформацію, результати хірургічних методів лікування пухлин МЗ також оцінювали за динамікою гемостазіологічних показників у післяопераційний період. Дані дослідження дозволять визначити патогенетичні особливості відновлювальних процесів при застосуванні класичного та електрохірургічного способів.

Зокрема, в післяопераційний період у всіх групах реєстрували зниження вмісту в плазмі крові фібриногену вже на третю добу із наступним його підвищенням та стабілізацією на 14-ту добу (табл. 4.10). Так, на 3-ю добу після екстирпації доброякісних неоплазій його рівень знижувався, порівняно з передопераційним періодом, за класичного способу в 3,2 раза ($p < 0,001$), а електрохірургічного – тільки в 2,2 раза ($p < 0,001$), за вірогідної різниці між ними в 1,4 раза ($p < 0,05$). Порівняно з показником клінічно здорових тварин – $2,2 \pm 0,1$ г/л, рівень фібриногену виявився меншим у 2,4 та 1,7 раза ($p < 0,001$), відповідно. Фактично за такого ж рівня зменшувалась кількість фібриногену і у групах мастектомії, за злоякісних пухлин – $0,8 \pm 0,06$ г/л та $1,3 \pm 0,08$ г/л, відповідно.

Тільки, з огляду на більш виражену гіперфібриногенемію, це зниження було значно вагомим – у 7,1 та 4,4 раза ($p < 0,001$), відповідно. Тобто будь-який спосіб мастектомії супроводжується післяопераційною гіпофібриногенемією, яка достовірно менш виражена за високочастотної електрокоагуляції, що, очевидно, зумовлене, меншим місцевим гемостазом,

деструктивним впливом на ендотелій і, відповідно, на каскадні реакції гемостазіологічної системи.

Таблиця 4.10

Динаміка вмісту фібриногену в плазмі крові собак за різних способів мастектомії з причин неоплазії (г/л)

Період, доба	Доброякісні (n=50)		Злоякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
к/з (n=30)	2,2±0,1			
д/о (n=50)	2,9±0,2*		5,7±0,2***	
післяопераційний період				
3	0,9±0,05*** ^{ooo}	1,3±0,11***• ^{ooo}	0,8±0,06*** ^{ooo}	1,3±0,08***••• ^{ooo}
7	1,4±0,22*** ^{ooo}	1,6±0,25*** ^{ooo}	0,9±0,09*** ^{ooo}	1,4±0,11***•• ^{ooo}
10	1,5±0,14*** ^{ooo}	2,1±0,12•• ^{oo}	1,5±0,06*** ^{ooo}	1,7±0,12*** ^{ooo}
14	1,8±0,11*** ^{ooo}	2,2±0,06• ^{oo}	1,6±0,08*** ^{ooo}	1,9±0,06*• ^{ooo}

Примітки: 1) к/з – клінічно здорові; 2) д/о – до операції; 3) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 4) * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, відносно клінічно здорових тварин; 5) • – p<0,05; •• – p<0,01; ••• – p<0,001, порівняно з класичним способом; 6) ^{oo} – p<0,01; ^{ooo} – p<0,001, відносно передопераційних показників.

Поряд з цим, хоча в післяопераційний період констатували тенденцію до нормалізації рівня фібриногену на 14-ту добу спостереження, все-таки у тварин за екстирпації доброякісних неоплазій класичним способом він був нижчим за фізіологічні показники в 1,2 раза (p<0,01), а злоякісних – 1,4 раза (p<0,01) та електрохірургічним способом за злоякісного перебігу – в 1,2 раза (p<0,05).

При цьому виключення складали собаки із доброякісними пухлинами, видалення яких проводили із використанням електрохірургічного способу. В них реєстрували повну нормалізацію вмісту фібриногену. Тобто, у будь-якому разі, незалежно від способу, хірургічне лікування тварин з неоплазіями МЗ різного генезу потребує фармакологічної корекції системи гемостазу, оскільки її порушення є фактором ризику їх рецидивів чи метастазів.

Підтвердженням цьому є динаміка в післяопераційний період інших гемостазіологічних показників. Зокрема (табл. 4.11), видалення новоутворень молочної залози зумовлювало швидше зниження концентрації в плазмі крові РФ, вже на 3-ю добу післяопераційного періоду.

Таблиця 4.11

Динаміка вмісту РФ в плазмі крові собак за мастектомії (мг/100 мл)

Період, доба	Новоутворення			
	доброякісні (n=50)		злюкисні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
к/з (n=30)	0,1±0,02			
д/о (n=50)	31,3±3,5***		51,8±3,8***	
післяопераційний період				
3	8,3±0,28*** ^{ooo}	5,4±0,44*** ^{•••ooo}	9,7±0,15*** ^{ooo}	7,2±0,47*** ^{••ooo}
7	3,7±0,38*** ^{ooo}	4,2±0,32*** ^{ooo}	7,2±0,63*** ^{ooo}	6,2±0,36*** ^{ooo}
10	3,7±0,37*** ^{ooo}	2,3±0,11*** ^{••ooo}	6,4±0,73*** ^{ooo}	4,6±0,25*** ^{•ooo}
14	3,6±0,23*** ^{ooo}	2,0±0,3*** ^{••ooo}	4,2±0,26*** ^{ooo}	3,0±0,32*** ^{••ooo}

Примітки: 1) к/з – клінічно здорові; 2) д/о – до операції; 3) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 4) *** – $p < 0,001$, відносно клінічно здорових тварин; 5) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, порівняно класичного способу; 6) ^{ooo} – $p < 0,001$, відносно передопераційних показників.

Так, за видалення доброякісних пухлин класичним хірургічним способом вона знижувалась в 3,8 раза ($p < 0,001$), електрохірургічним у 5,8 раза ($p < 0,001$), а за злоякісних – у 5,3 та 7,2 раза ($p < 0,001$), відповідно. При цьому в обох випадках різниця між різними способами виявилася достовірною ($p < 0,01$).

В наступні періоди дослідження констатували поступове зменшення його рівня. Причому, у тварин, яких оперували із використанням високочастотного електрокоагулятора ЕК-150, нормалізація рівня РФ відбувалося швидше, ніж за класичного способу, хоча і на 14-ту добу спостереження у всіх групах він вірогідно перевищував показник клінічно здорових собак.

За результатами АЧТЧ-тесту (табл. 4.12) будь-який спосіб мастектомії зумовлював його скорочення, що відображало активацію внутрішнього шляху гемостазу в зв'язку з активацією факторів контактного типу, які приймають участь у розвитку запальної реакції. Так, за видалення доброякісних пухлин на 3-ю добу після мастектомії класичним способом цей показник зменшувався в 1,9 раза ($p < 0,01$) та в 1,7 раза ($p < 0,05$) за електрохірургічного, за вірогідної різниці в 1,4 раза ($p < 0,05$) між ними.

До операції у випадку злоякісних пухлин АЧТЧ-тест був суттєво подовженим – в 1,4 раза ($p < 0,01$) до $64,2 \pm 4,9$ с. Проте вже на 3-ю добу після операції він різко скорочувався в 4,0 рази ($p < 0,001$) за класичної мастектомії та в 2,5 раза ($p < 0,001$) за електрокоагуляційної, з наявною вірогідністю між ними в 1,6 раза ($p < 0,01$).

Тобто, з одного боку будь-який спосіб мастектомії спричинював активацію внутрішнього шляху коагуляції, яка з іншого – була менш вираженою за використання високочастотного електрокоагулятора. Причому в наступні терміни дослідження АЧТЧ-тесту в післяопераційний період його показники за використання класичної мастектомії не відновлювалися як за доброякісних, так і злоякісних неоплазій. На 14-ту добу після операції вони знаходились приблизно на одному рівні за відсутності вірогідної різниці

Таблиця 4.12

Динаміка АЧТЧ-тесту (с) після екстирпації неоплазій МЗ у собак

Період, доба	Неоплазії			
	доброякісні (n=50)		злроякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
к/з (n=30)	46,1±1,3			
д/о (n=50)	47,0±5,1		64,2±4,9**	
післяопераційний період				
3	24,5±4,52***°°	35,2±2,01*•°	16,0±1,75***°°°	25,3±1,24***••°°°
7	20,9±0,29***°°°	33,3±1,43***•••°	20,4±2,21***°°°	22,7±0,91***°°°
10	21,7±2,41***°°°	37,1±1,74***•••	24,3±1,85***°°°	29,1±0,76***••°°°
14	24,3±3,39***°°	43,0±2,06•••	27,1±0,99***°°°	38,9±0,84***•••°°°

Примітки: 1) к/з – клінічно здорові; 2) д/о – до операції; 3) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 4) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, відносно клінічно здорових тварин; 5) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, порівняно з класичним способом; 6) ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$, відносно передопераційних показників.

між ними та були меншими за показник клінічно здорових собак – $46,1 \pm 1,3$ с, в 1,9 і 1,7 раза ($p < 0,001$), відповідно. Водночас за електрохірургічного видалення доброякісних пухлин рівень АЧТЧ фактично відновлювався – $43,0 \pm 2,06$ с ($p < 0,05$), а злроякісних був меншим за норму тільки в 1,2 раза ($p < 0,01$), що в цілому свідчить про менш виражену і досить швидкоплинну активацію внутрішнього шляху коагуляційного процесу за такого способу мастектомії.

Подібною виявилась і динаміка протромбінового тесту, який

відображає рівень функціонування зовнішнього шляху гемокоагуляції (табл. 4.13). До мастектомії він був подовженим, порівняно з клінічно здоровими тваринами – $8,7 \pm 0,91$ с, за доброякісних уражень МЗ втричі ($p < 0,001$), за злоякісних – у 5,3 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 4.13

Динаміка протромбінового часу (с) після мастектомії у сук

Період, доба	Неоплазії			
	доброякісні (n=50)		злоякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
к/з (n=30)	$8,7 \pm 0,91$			
д/о (n=50)	$26,5 \pm 1,26^{***}$		$45,9 \pm 3,07^{***}$	
післяопераційний період				
3	$32,8 \pm 2,95^{***}$	$26,3 \pm 1,12^{***\bullet}$	$47,5 \pm 3,48^{***}$	$38,2 \pm 2,32^{***\bullet}$
7	$24,8 \pm 1,75^{***}$	$20,3 \pm 2,12^{***\circ}$	$34,8 \pm 3,52^{***\circ}$	$25,9 \pm 1,57^{***\bullet\circ\circ}$
10	$23,2 \pm 1,86^{***}$	$18,4 \pm 1,75^{***\circ}$	$27,4 \pm 2,45^{***\circ\circ}$	$21,7 \pm 1,94^{***\circ\circ}$
14	$21,7 \pm 2,05^{***}$	$15,6 \pm 1,68^{***\bullet\circ\circ}$	$25,3 \pm 1,03^{***\circ\circ}$	$17,0 \pm 2,36^{***\bullet\circ\circ}$

Примітки: 1) к/з – клінічно здорові; 2) д/о – до операції; 3) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 4) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, відносно клінічно здорових тварин; 5) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$, порівняно з класичним способом; 6) ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$, відносно передопераційних показників.

Після мастектомії динамічне скорочення протромбінового часу мало місце лише за використання електрохірургічного способу. Так, у випадку доброякісних новоутворень МЗ на 7-му добу після операції він скорочувався

в 1,3 раза ($p < 0,05$), а злякисних – в 1,8 раза ($p < 0,001$) до $25,9 \pm 1,57$ с, тоді як за класичної мастектомії в цей період величина ПЧ-тесту зменшувалась в 1,3 раза ($p < 0,05$) до $34,8 \pm 3,52$ с, що все таки було більше в 1,3 раза ($p < 0,05$) за відповідний показник у групі тварин, де використовували електрохірургічний спосіб мастектомії.

За будь-якого способу мастектомії не встановлено повної нормалізації величини ПЧ-тесту. Проте за використання електрокоагуляційної технології у випадку злякисних пухлин вона була більшою, ніж у здорових тварин – $8,7 \pm 0,91$ с, у 1,9 раза ($p < 0,001$), а доброякісних – у 1,8 раза ($p < 0,01$), тоді як за класичної мастектомії – в 2,9 раза ($p < 0,001$) та в 2,5 раза ($p < 0,001$), відповідно.

Оскільки ПЧ-тест характеризує активацію каскадного механізму згортання крові за її індукції тканинним фактором, то в цьому разі він відображає ступінь хірургічної травми за мастектомії, який суттєво менший за електрохірургічного способу. В свою чергу, АЧТЧ-тест є відображенням контактного механізму активації гемостазу за пошкодження судин. Тобто, більш динамічне відновлення його показників за електрохірургічної мастектомії свідчить не тільки про усунення коагулопатії, а й опосередковано – менший рівень пошкодження судин і, відповідно, кровотечі. Водночас обидва коагуляційні тести засвідчують, що класична хірургічна мастектомія не тільки не усуває коагулопатію споживання, спричинену неоплазійним процесом, а й зумовлює додаткову активацію системи гемостазу, створюючи підвищений рівень ризиків рецидивування і метастазування.

У випадку високочастотної електрохірургічної мастектомії позитивною виявилась і динаміка механізмів фібринолітичної системи організму собак (табл. 4.14; 4.15). Як попередньо було встановлено, за неоплазійного процесу в тканинах молочної залози відбувається гальмування фібринолітичної активності плазми крові. За доброякісних пухлин її сумарна активність до операції була меншою за показник клінічно здорових собак – $607,7 \pm 22,8$ мм², в 1,3 раза ($p < 0,01$), а за злякисних – у 1,5 раза ($p < 0,01$).

Таблиця 4.14

Динаміка СФА за екстирпації доброякісних неоплазій МЗ (мм²)

Період, доба	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	607,7±22,8	
до операції (n=50)	479,3±34,8**	
післяопераційний період		
3	432,7±20,65***	409,2±19,05***
7	428,8±13,12***	415,8±19,78***
10	405,3±17,41***	474,1±27,53**•
14	497,5±21,56**	586,0±24,21••

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, відносно клінічно здорових тварин; 3) • – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$, порівняно з класичним способом.

Таблиця 4.15

Динаміка СФА за мастектомії злоякісних пухлин різними способами

Період, доба	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	607,7±22,8	
до операції (n=50)	407,9±32,3**	
післяопераційний період		
3	364,0±26,39***	366,9±23,22***
7	445,4±14,16***	487,5±11,30**•°
10	426,4±21,54***	447,8±30,56**
14	439,2±15,32***	490,8±16,97**•°

Примітки: 1. к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, відносно клінічно здорових тварин; 3) • – $p < 0,05$, порівняно з класичним способом; 4) ° – $p < 0,05$, відносно передопераційних показників.

У післяопераційний період за будь-якого способу вона продовжувала знижуватись за обох типів неоплазійного процесу. Проте за доброякісних новоутворень СФА досягала найнижчого показника, порівняно з клінічно здоровими тваринами: у випадку класичної мастектомії на 10-ту добу – була меншою в 1,5 раза ($p < 0,001$); за електрохірургічного способу на 3-ю, в 1,5 раза ($p < 0,001$). В наступному, у тварин, яких застосовували останній, СФА динамічно підвищувалась до рівня – $586,0 \pm 24,21 \text{ мм}^2$, що не мало достовірної різниці з показником здорових тварин та була вищою в 1,2 раза ($p < 0,01$), ніж у собак після класичної мастектомії.

За видалення злоякісних пухлин СФА досягала найнижчого рівня на 3-ю добу як в контрольній, так і в дослідній групі, тобто була меншою за показник здорових тварин у 1,7 раза ($p < 0,001$). Водночас, хоча ні в одному із випадків не відбувалося повної нормалізації СФА, більш динамічно вона відновлювалася в дослідній групі при використанні електрохірургічного способу, в якій на 7-му і 14-ту добу післяопераційного періоду СФА була в 1,1 раза більшою ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі.

Складовою запального фібринолізу є плазмінова активність, яка формується як за його активації внутрішнього шляху через контактний фактор Хагемана (XII), так і зовнішнього, завдяки тканинному активатору плазміногену (ТАП).

Виходячи з цього, динаміка активності плазміногену (табл. 4.16; 4.17) виявилась менш однозначною, ніж СФА. Перш за все, ні в одному із випадків не встановлено вірогідної різниці між її показниками у контрольній і дослідній групах. У випадку використання способу класичної мастектомії за доброякісних пухлин динаміка ПА мала двофазну динаміку – подальше зменшення на 3-ю добу і ще найменше значення на 14-ту добу післяопераційного періоду за відсутності вірогідної різниці її показника – $253,9 \pm 21,8 \text{ мм}^2$ із величиною у клінічно здорових тварин – $284,4 \pm 11,1 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$).

Таблиця 4.16

**Динаміка активності плазміну за екстирпації доброякісних
новоутворень МЗ у собак (мм²)**

Період, доба	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	284,4±11,1	
до операції (n=50)	243,2±17,9	
післяопераційний період		
3	220,4±19,75**	203,2±15,9**
7	240,4±13,7*	212,3±14,22**
10	209,5±17,15**	246,1±18,01
14	253,9±21,8	271,4±23,23

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, відносно клінічно здорових тварин.

Таблиця 4.17

Динаміка ПА за екстирпації злоякісних новоутворень МЗ у собак (мм²)

Період, доба	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	284,4±11,1	
до операції (n=50)	250,1±20,7	
післяопераційний період		
3	189,6±12,5***°	182,6±16,92***°
7	218,7±19,62**	230,2±19,14*
10	227,3±18,75*	238,7±11,27*
14	215,7±11,39**	237,2±13,38*

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$, порівняно клінічно здорових тварин; 3) ° – $p<0,05$, відносно передопераційного показника.

Використання цього способу за видалення злоякісних пухлин супроводжувалося зменшенням ПА відносно передопераційного періоду в 1,3 раза ($p < 0,05$) до $189,6 \pm 12,5 \text{ мм}^2$, яка в наступному невірогідно коливалася в межах $215,7\text{--}227,3 \text{ мм}^2$ і була зменшена на 14-ту добу після операції до $215,7 \pm 11,39 \text{ мм}^2$.

За видалення доброякісних новоутворень електрохірургічним способом ПА уже на 10-ту добу досягала передопераційного рівня – $246,1 \pm 18,01 \text{ мм}^2$ і статично не відрізнялася від показника клінічно здорових тварин – $284,4 \pm 11,1 \text{ мм}^2$ ($p < 0,05$). Водночас у разі електрокоагуляції злоякісних пухлин після 3-ї доби ПА поступово збільшувалася – в 1,3 раза ($p < 0,05$) на 14-ту добу до $237,2 \pm 13,38 \text{ мм}^2$, але не досягала передопераційного рівня.

Особливу увагу привертає до себе динаміка активності ТАП (табл. 4.18; 4.19). До операції активність ТАП була меншою за норму –

Таблиця 4.18

Динаміка активності ТАП за видалення доброякісних пухлин МЗ (мм^2)

Період, доба	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	$323,3 \pm 25,1$	
до операції (n=50)	$236,1 \pm 16,9^{**}$	
післяопераційний період		
3	$212,3 \pm 12,7^{**}$	$206,0 \pm 20,17^{**}$
7	$188,4 \pm 14,06^{**\circ}$	$203,5 \pm 14,3^{**}$
10	$195,7 \pm 19,22^{**}$	$228,0 \pm 24,04^{**}$
14	$243,6 \pm 22,14^*$	$314,6 \pm 16,21^{\bullet\circ}$

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, порівняно з клінічно здоровими тваринами; 3) • – $p < 0,05$, порівняно з класичним способом; 4) ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$, відносно передопераційних показників.

Таблиця 4.19

Динаміка активності ТАП після видалення злоякісних пухлин МЗ (мм²)

Період, доба	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	323,3±25,1	
до операції (n=50)	157,8±22,9***	
післяопераційний період		
3	174,4±18,24**	184,3±20,11**
7	226,7±21,85**°	257,4±14,28*°°
10	199,2±17,67**	209,1±28,63**
14	223,5±19,94**°	253,6±16,04*°°

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, відносно клінічно здорових тварин; 3) ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$, відносно передопераційних показників.

323,3±25,1 мм², у випадку доброякісних пухлин в 1,4 раза ($p < 0,01$), а злоякісних – удвічі ($p < 0,001$). Після мастектомії вона мала лише тенденцію до зниження. Однак, у подальшому за класичного способу видалення доброякісних новоутворень рівень ТАП знижувався на 7-му добу в 1,3 раза ($p < 0,01$), порівняно з передопераційним показником – 236,1±16,9 мм², і досягав його меж тільки на 14-ту добу – 243,6±22,14 мм² ($p < 0,05$). Водночас за електрохірургічної екстирпації цих пухлин рівень ТАП динамічно збільшувався і досягав 314,6±16,21 мм², що було вище в 1,3 раза ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі, та вірогідно не відрізнявся від показника здорових тварин.

За обох способів мастектомії злоякісних пухлин чітко прослідковується двофазність динаміки активності ТАП – піки на 7-му та 14-ту добу після операції, що узгоджується із фазністю посилення ендотеліальної продукції ТАП у ці періоди ранового процесу [472, 473]. При цьому, незважаючи на

відсутність вірогідної різниці між показниками ТАП контрольної та дослідної груп протягом післяопераційного періоду, в зазначені піки підвищення активності за класичного способу були менші за норму в 1,4 раза ($p < 0,01$), а за електрохірургічного – тільки в 1,3 раза ($p < 0,05$), що відображає більш позитивну динаміку активації зовнішнього, більш фізіологічного, механізму функціонування фібринолітичної системи.

Тобто, за використання високочастотної електрокоагуляції забезпечуються більш сприятливі умови для фібринолітичних реакцій та зменшення тромбогенних реакцій.

Надмірний протеоліз, у тому числі фібриноліз, за неоплазійних процесів супроводжується споживанням специфічних ендогенних інгібіторів протеїназ, що може призводити до зниження рівня останніх та неконтрольованого росту неоплазії [241, 437].

У тварин із доброякісними пухлинами МЗ (табл. 4.20) рівень α_2 -М був підвищеним у 1,3 раза ($p < 0,01$), а із злякісними – в 1,7 раза ($p < 0,01$), що частково відображає розвиток в організмі реакції гострої фази, але головним чином, напруження імунологічної реактивності, оскільки α_2 -М приймає безпосередню участь у презентації антигенів макрофагом [216].

У ранній післяопераційний період, на 3-ю добу, незалежно від способу видалення доброякісних пухлин, уміст у плазмі крові α_2 -М зменшувався в 1,5 раза ($p < 0,01$) з $1,91 \pm 0,12$ г/л до $1,24 \pm 0,09$ та $1,3 \pm 0,1$ г/л, що в свою чергу не мало вірогідної різниці з показниками клінічно здорових собак – $1,43 \pm 0,05$ г/л.

Проте, в наступному його динаміка в групах виявилась різною. Так, за класичного способу видалення доброякісних пухлин рівень α_2 -М поступово знижувався і досягав найменшого значення – $0,97 \pm 0,09$ г/л, на 14-ту добу, що було нижче за норму в 1,5 раза ($p < 0,001$). І навпаки, за електрохірургічного способу він поступово підвищувався і фактично знаходився на 14-ту добу в межах норми – $1,45 \pm 0,07$ г/л.

Таблиця 4.20

Динаміка вмісту в плазмі крові α_2 -М за видалення пухлин МЗ у сук (г/л)

Період, доба	Доброякісні (n=50)		Злоякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
к/з (n=30)	1,43±0,05			
д/о (n=50)	1,91±0,12**		2,39±0,09**	
післяопераційний період				
3	1,24±0,09 ^{ooo}	1,30±0,1 ^{ooo}	1,17±0,05*** ^{ooo}	1,23±0,03*** ^{ooo}
7	1,01±0,07*** ^{ooo}	1,35±0,04 ^{oo} ^{ooo}	1,21±0,03*** ^{ooo}	1,29±0,07 ^{ooo}
10	0,98±0,06*** ^{ooo}	1,34±0,08 ^{oo} ^{ooo}	0,73±0,12*** ^{ooo}	1,25±0,09 ^{oo} ^{ooo}
14	0,97±0,09*** ^{ooo}	1,45±0,07 ^{oo} ^{ooo}	0,77±0,04*** ^{ooo}	1,32±0,06 ^{ooo} ^{ooo}

Примітки: 1) к/з – клінічно здорові; 2) д/о – до операції; 3) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 4) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно клінічно здорових тварин; 5) ^{oo} – $p < 0,01$; ^{ooo} – $p < 0,001$, порівняно з класичним способом; 6) ^{oo} – $p < 0,01$; ^{ooo} – $p < 0,001$, відносно доопераційних показників.

Отже, за класичної мастектомії у зв'язку з неоплазіями МЗ формується дефіцит інгібіторної ємності α_2 -М, особливо виражений за їх злоякісного типу. Також в останньому випадку має місце досить тривала реакція гострої фази, що носить, ймовірно, компенсаторний характер. Водночас за високочастотної електрокоагуляції новоутворень відбувається швидка нормалізація інгібіторного потенціалу організму, що, з одного боку, свідчить про суттєво нижчий ступінь операційної травми, а з іншого про меншу ймовірність ризиків рецидивування та метастазування.

Подібною виявилась динаміка рівня α_2 -М і після видалення злоякісних новоутворень. Зокрема, на 3-ю добу його вміст у плазмі крові в обох групах зменшувався вдвічі ($p < 0,001$) щодо показника до операції. Однак у наступному в контрольній групі він досягав мінімального значення на десяту

добу – $0,73 \pm 0,12$ г/л, що було менше за показник здорових тварин у 3,3 раза ($p < 0,001$). Натомість, за електрохірургічного способу рівень α_2 -М поступово підвищувався і досягав на 14-ту добу $1,32 \pm 0,06$ г/л, а протягом 10–14-ї доби був у 1,7 раза ($p < 0,01$) вищим, ніж у контрольній групі.

Вміст у плазмі крові α_1 -ІІІ у собак з доброякісними пухлинами МЗ збільшувався в 1,2 раза ($p < 0,01$), а із злоякісними – в 1,4 раза ($p < 0,01$), порівняно із клінічно здоровими собаками, що відображало посилення реакції гострої фази (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Динаміка вмісту α_1 -ІІІ за екстирпації пухлин МЗ у собак (мкмоль/л)

Період, доба	доброякісні (n=50)		злоякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові n=30)	$78,6 \pm 1,93$			
до операції (n=50)	$94,9 \pm 5,32^{**}$		$110,3 \pm 4,82^{**}$	
післяопераційний період				
3	$79,0 \pm 13,99$	$76,0 \pm 6,11^\circ$	$100,4 \pm 6,81^*$	$79,9 \pm 9,24^{\circ\circ}$
7	$73,5 \pm 4,27^{\circ\circ}$	$79,2 \pm 7,41$	$97,5 \pm 5,49^*$	$71,3 \pm 6,25^{\bullet\circ\circ}$
10	$75,2 \pm 5,02^{\circ\circ}$	$78,0 \pm 5,34^\circ$	$86,3 \pm 6,92^\circ$	$80,1 \pm 5,07^{\circ\circ\circ}$
14	$78,3 \pm 3,58^\circ$	$87,0 \pm 6,32$	$89,2 \pm 7,89^\circ$	$82,1 \pm 4,23^\circ$

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, відносно клінічно здорових тварин; 3) • – $p < 0,05$, порівняно з класичним способом; 4) ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$, відносно передопераційних показників.

В післяопераційний період, незалежно від терміну та способу мастектомії, його рівень статистично знаходився в межах показника клінічно здорових тварин – $78,6 \pm 1,93$ мкмоль/л. Проте після видалення злоякісних

новоутворень класичним хірургічним способом рівень α_1 -ІІІ залишався збільшеним, порівняно з показником здорових тварин, у 1,3 раза ($p < 0,05$) на 3-ю та 1,2 раза ($p < 0,05$) на 7-му добу, що свідчило про тривалість реакції гострої фази. Поряд з цим, після електрохірургічного видалення злоякісних пухлин вміст α_1 -ІІІ нормалізувався вже з 3-ї доби.

Гематологічні показники крові пацієнтів за екстирпації доброякісних пухлин МЗ (табл. 4.22), підтверджують інші отримані нами результати.

Таблиця 4.22

**Динаміка гематологічних показників у собак після видалення
доброякісних пухлин МЗ**

Показники	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, Т/л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, Г/л
клінічно здорові (n=30)	149,7±4,3	6,2±0,2	3,8±0,9	9,5±0,4
до операції (n=50)	122,3±3,8**	5,0±0,3*	6,7±0,8*	10,3±0,5
Післяопераційний період – класичний спосіб (n=25), контроль				
3	119,8±4,6**	4,5±0,3*	9,2±0,5***°	14,4±1,2***°°
7	129,1±3,5*	5,1±0,4*	8,7±0,4***°	12,7±0,7***°
10	133,4±3,9*	4,9±0,4*	7,2±0,6***	11,3±0,6*
14	146,2±4,8°°°	5,5±0,6	5,1±0,4*	10,3±0,4
Післяопераційний період – електрохірургічний спосіб (n=25), дослід				
3	120,3±2,9*	5,0±0,4*	7,6±0,7*	12,1±0,5*°
7	125,4±3,6*	5,2±0,3*	7,0±0,9*	11,5±0,4*
10	141,8±4,6°°	5,9±0,5	4,5±0,4°	9,4±0,3
14	147,5±4,1°°°	6,2±0,3°	4,3±0,8°	9,8±0,7

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно із клінічно здоровими собаками; 2) ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$, відносно передопераційних показників.

У сук із доброякісними пухлинами МЗ встановлено анемію, про що свідчить зниження, порівняно із показником клінічно здорових тварин, вмісту у крові в 1,2 раза еритроцитів ($p < 0,05$) та гемоглобіну ($p < 0,01$), а також у 1,8 раза уповільнення ШОЕ ($p < 0,05$), хоча рівень лейкоцитів у цих пацієнтів – $10,3 \pm 0,5$ Г/л, коливався в межах норми.

При видаленні пухлин впродовж першого тижня після операції за будь-якого способу показники вмісту еритроцитів та гемоглобіну коливались в межах передопераційного рівня без вірогідної різниці між контрольною і дослідною групою. В подальшому за електрохірургічної мастектомії відбувалась нормалізація цих маркерів на 10-ту добу, тоді як за класичної техніки екстирпації в цей період вони були нижче норми в 1,3 ($p < 0,05$) та 1,1 ($p < 0,05$) раза, відповідно.

Водночас в післяопераційний період виявлена суттєва різниця показника ШОЕ, залежно від обраного способу мастектомії: одразу після операції та протягом семи діб за класичного способу екстирпації неоплазій реєстрували вірогідне її подовженням в 1,3–1,4 раза ($p < 0,001$), порівняно із передопераційним показником, тоді як у випадку використання високочастотної електрокоагуляції в цей період вона утримувалась на передопераційному рівні – $7,0 \pm 0,9$ – $7,6 \pm 0,7$ с. В подальшому у дослідних тварин відбувалась нормалізація ШОЕ на 10-ту добу, а у контрольних, незважаючи на тенденцію до зниження, навіть на 14-ту доба вона була подовжена порівняно із показником клінічно здорових собак в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Ранній післяопераційний період в обох групах характеризувався лейкоцитозом, але якщо за електрохірургічного способу перевищення передопераційного показнику складало 1,2 раза ($p < 0,05$), то за класичної техніки воно було більшим – 1,4 раза ($p < 0,01$). В подальшому у дослідних тварин на 7-му добу вміст лейкоцитів знижувався до $11,5 \pm 0,4$ Г/л, що відповідає передопераційному рівню та перевищує норму в 1,2 раза ($p < 0,05$),

а з 10-ї відбувалася його нормалізація, тоді як у контрольних собак подібні зміни встановлено на чотири доби пізніше.

Гематологічний статус в онкопацієнтів за злоякісних новоутворень МЗ (табл. 4.23) характеризувався зниження, порівняно із клінічно здоровими собаками, умісту гемоглобіну в 1,4 раза ($p<0,001$), еритроцитів в 1,5 раза ($p<0,01$), подовженням ШОЕ в 3,8 раза ($p<0,001$) та підвищенням концентрації лейкоцитів в 2,1 раза ($p<0,001$).

Таблиця 4.23

Динаміка гематологічних маркерів за видалення злоякісних пухлин МЗ

Показники	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, Т/л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, Г/л
клінічно здорові (n=30)	149,7±4,3	6,2±0,2	3,8±0,9	9,5±0,4
до операції (n=50)	109,5±4,1***	4,2±0,3**	14,3±0,7***	19,9±1,5***
Післяопераційний період – класичний спосіб (n=25), контроль				
3	109,5±3,6**	4,4±0,3*	15,2±2,7***	19,2±1,6***
7	118,7±3,9**	4,7±0,4*	12,8±0,9***	16,9±1,8***
10	124,9±4,1**°	5,0±0,2*°	10,3±1,1***°°	14,7±0,9***°°
14	136,2±2,3*°°°	5,1±0,2*°	6,7±0,6*°°°	13,6±1,2***°°
Післяопераційний період – електрохірургічний спосіб (n=25), дослід				
3	115,3±4,6**	4,6±0,5*	13,2±1,9**	19,1±1,5***
7	127,8±4,9**°	4,9±0,4*	11,3±1,5**	15,4±1,9**
10	133,7±3,1*°°°	5,2±0,3*°	8,7±0,9***°°°	12,8±0,7***°°°
14	146,1±5,6°°°	5,6±0,4°°	4,5±0,4°°°	11,9±1,2°°°

Примітки: 1) * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$, порівняно із клінічно здоровими собаками; 2) ° – $p<0,05$; °° – $p<0,01$; °°° – $p<0,001$, відносно передопераційних показників.

Після мастектомії в обох групах гіпогемоглобінемія утримувалась на передопераційному рівні впродовж перших трьох діб, в подальшому спостерігалась тенденція до нормалізації, яка більш динамічно проходила у дослідних собак. Якщо за електрохірургічного способу вже на 7-му добу вміст гемоглобіну вірогідно перевищував передопераційний рівень в 1,2 раза ($p < 0,05$), а на 14-ту – відновлювався, то за класичної техніки мастектомії подібні зміни встановлено на 10-ту добу, хоча на момент завершення спостереження він був нижче норми в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Передопераційна еритроцитопенія після екстирпації пухлин МЗ за будь-яким способом в обох групах утримувалась впродовж 7-ми діб без вірогідної різниці між групами із подальшим збільшенням вмісту еритроцитів, але за більш динамічного зростання у випадку використання електрокоагуляції, порівняно із класичною мастектомією, що відобразилося у нормалізації показника в першому випадку на 14-ту добу на фоні зниження його рівня в 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із нормою в другому.

Незважаючи на відсутність вірогідної різниці ШОЕ на 3–7-му добу, порівняно із передопераційними показниками, електрохірургічне видалення злоякісних пухлин МЗ в цей період спричинювало її подовження відносно клінічно здорових собак у меншому ступені, в 3,0–3,5 раза ($p < 0,01$), тоді як класичний спосіб – в 3,4–4,0 раза ($p < 0,001$). Більш динамічне зниження ШОЕ зумовлювало її відновлення за електрокоагуляції на 14-ту добу, а після класичної мастектомії в цей період вона була збільшена, порівняно із нормою, в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Головною відмінністю динаміки післяопераційного рівня лейкоцитозу, який суттєво не змінювався під впливом операції, є більша швидкість зниження кількості лейкоцитів за електрокоагуляції злоякісних новоутворень із нормалізацією на 14-ту добу, тоді як за класичного способу в цей період їх вміст вірогідно перевищував показник клінічно здорових тварин в 1,4 раза ($p < 0,01$).

Нижчий рівень і скорочення тривалості післяопераційної анемії, лейкоцитозу та більш динамічна нормалізація ШОЕ за електрохірургічної мастектомії, порівняно із класичним способом, зумовлені збереженням еритроцитів в кров'яному руслі, меншим ступенем активації коагуляційних процесів за рахунок ендотеліальної дисфункції, а також продукції медіаторів гострофазної реакції.

Водночас, незважаючи на певні переваги електрокоагуляції пухлин МЗ у собак, порівняно із класичної мастектомією, відсутність нормалізації гематологічних показників при її використанні, насамперед, за злроякісних новоутворень, зумовлює необхідність розробки і впровадження схем фармакологічної корекції системи гемостазу.

Активну участь в механізмах згортання крові за пухлинних уражень відіграють тромбоцити, зокрема в післяопераційний період, слугуючи маркером ризику тромбоутворення [474–476]. Передопераційне дослідження (табл. 4.24; 4.25) свідчать про те, що у собак із злроякісними новоутвореннями МЗ рівень тромбоцитів знаходився в межах фізіологічної норми – $302,2 \pm 16,5$ Г/л, хоча порівняно із клінічно здоровими собаками ($392,5 \pm 21,3$ Г/л) був знижений в 1,3 раза ($p < 0,01$), а доброякісних – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Водночас у сук із доброякісними пухлинами МЗ їх вміст коливався в межах норми.

Видалення доброякісних новоутворень МЗ будь-яким способом не спричинювало суттєвого впливу на вміст тромбоцитів, який коливався в межах передопераційного показнику.

Водночас екстирпація злроякісних пухлин за класичним способом зумовлювала стійку тромбоцитопенію протягом 14-ти діб, без тенденції до нормалізації. Впродовж 3-х діб їх концентрація відповідала передопераційному рівню – $295,5 \pm 16,8$ Г/л, що в 1,3 раза ($p < 0,01$) нижче показника у клінічно здорових тварин, в подальшому дещо збільшуючись без вірогідної різниці динамічних показників, але все рівно через 14 діб була нижче норми в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 4.24

Вміст тромбоцитів за класичного способу мастектомії (Г/л)

Період, доба	Злоякісні (n=25)	Доброякісні (n=25)
фізіологічна норма	250,0–550,0	
клінічно здорові тварини (n=30)	392,5±21,3	
передопераційні показники	302,2±16,5**•	376,1±18,9
післяопераційний період		
3	295,5±16,8**	339,8±20,1
7	310,5±19,0*	344,2±18,0
10	308,6±16,2*	352,4±19,8
14	314,7±18,4*	353,9±19,9

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

Таблиця 4.25

Динаміка вмісту тромбоцитів за електрокоагуляції пухлин МЗ у сук (Г/л)

Період, доба	Злоякісні (n=25)	Доброякісні (n=25)
фізіологічна норма	250,0–550,0	
клінічно здорові тварини (n=30)	392,5±21,3	
Передопераційні показники	301,3±14,9**•	366,5±17,8
післяопераційний період		
3	310,4±19,4*	356,9±18,9
7	359,3±15,2°	375,1±15,8
10	366,7±16,8°	378,2±16,4
14	367,1±19,1°	388,6±18,2

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, порівняно із клінічно здоровими собаками; 2) • – $p < 0,05$, порівняно із доброякісними пухлинами; 3) ° – $p < 0,05$, відносно передопераційних показників.

Застосування електрохірургічного способу у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями МЗ супроводжувалось тромбоцитопенією протягом лише перших трьох діб, в цей термін встановлено зниження вмісту тромбоцитів порівняно із клінічно здоровими тваринами в 1,3 раза ($p < 0,05$). В подальшому спостерігали збільшення його рівня і нормалізацію вже на 7-му добу післяопераційного періоду.

Таким чином, видалення злоякісних пухлин МЗ у собак класичним способом спричинювало стійку тромбоцитопенію протягом 14 діб, в той час, як застосування електрокоагуляції у цих пацієнтів скорочувало її тривалість до 3-х діб, що характеризує менший ступінь активації коагуляційних механізмів і, відповідно, ризик тромбозу [477].

4.3. Динаміка пероксидного окиснення ліпідів та рівня оксиду азоту

В основі патогенезу злоякісних уражень лежать процеси, які призводять до порушення цілісності клітинних мембран [478–480]. Одним із механізмів їх руйнування є активація процесів пероксидного окиснення ліпідів і вільнорадикального окиснення, які посилюються при наростанні пухлинної маси та корелюють із інтенсивністю запальної реакції і злоякісністю новоутворень.

Як було встановлено вище, у сук за пухлин МЗ відбувається активізація процесів пероксидного окиснення ліпідів із накопиченням у крові проміжного продукту – малонового діальдегіду.

До операції в групах тварин з доброякісними пухлинами його рівень був збільшеним у 1,7 раза ($p < 0,001$) до $16,9 \pm 0,42$ мкмоль/л, а із злоякісними – в 2,4 раза ($p < 0,001$) до $23,6 \pm 0,58$ мкмоль/л (табл. 4.26).

Післяопераційний період за новоутворень МЗ у собак супроводжувався підвищеним рівнем МДА в крові із тенденцією до зниження у всіх групах на фоні достовірної різниці в залежності від злоякісності процесу та способу екстирпації пухлин (класичний або електрохірургічний).

Таблиця 4.26

Динаміка вмісту МДА за видалення пухлин МЗ (мкмоль/л)

Період, доба	Доброякісні (n=50)		Злоякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
к/з (n=30)	9,8±0,45			
д/о (n=50)	16,9±0,42***		23,6±0,58***••	
післяопераційний період				
3	19,1±0,84***°	16,3±0,26***••	27,3±0,61***°°°	24,5±0,55***••
7	17,9±0,38***	14,0±0,4***•••°°°	20,9±0,76***°°	16,7±0,73***••°°°
10	15,2±0,68***	12,5±0,29***••°°°	16,2±0,42***°°°	13,2±0,31***•••°°°
14	12,7±0,51***°°°	10,3±0,32••°°°	14,8±0,54***°°°	12,5±0,2***••°°°

Примітки: 1) к/з – клінічно здорові; 2) д/о – до операції; 3) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 4) *** – $p < 0,001$, відносно клінічно здорових тварин; 5) •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, порівняно із класичним способом; 6) ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$; °°° – $p < 0,001$, відносно доопераційних показників.

В ранній післяопераційний період за класичної мастектомії рівень МДА продовжував підвищуватися в групі доброякісних пухлин в 1,1 раза ($p < 0,05$), а злоякісних – у 1,2 раза ($p < 0,001$).

Подальші спостереження вказують на поступове зменшення вмісту малонового діальдегіду, але по проходженню 14-ти діб після хірургічного втручання нормалізацію даного показнику реєстрували лише у пацієнтів із доброякісними пухлинами при екстирпації неоплазій за допомогою електрокоагулятора (становив $10,3 \pm 0,32$ мкмоль/л). В інших випадках спонтанної нормалізації перебігу процесів пероксидного окиснення ліпідів не відбувалось: на момент завершення спостереження рівень МДА за злоякісних

новоутворень перевищував показники клінічно здорових тварин в 1,5/1,3 раза (класичний/електрохірургічний спосіб), доброякісних – в 1,3 раза (класичний спосіб).

Узагальнюючи наведені вище дані, можна зробити висновок, що пухлинний процес у молочній залозі собак зумовлює порушення рівноваги “пероксидне окиснення ліпідів–антиоксиданти”, що проявляється надлишковим накопиченням МДА, рівні якого за доброякісних неоплазій перевищують показники клінічно здорових тварин в 1,5 раза ($p < 0,001$), за злоякісних – в 2,1 раза ($p < 0,001$). Післяопераційний період характеризувався підвищеним вмістом у сироватці крові МДА із максимальною концентрацією на 3-ю добу після хірургічного втручання на тлі статистично достовірної різниці між групами залежно від злоякісності процесу та обраного способу екстирпації ($p < 0,05$). Дана ситуація пояснюється травмування тканин за хірургічного втручання та доводить, що застосування електрокоагулятора дозволяє зменшити пошкодження тканин та інтенсивність післяопераційного запалення.

Об’єктивним тестом, який дозволяє оцінити ступень вираження запальної реакції, що супроводжує розвиток новоутворення та посилюється внаслідок механічного впливу на тканини при проведенні екстирпації пухлини, є визначення рівня оксиду азоту у крові. Накопичення даного маркеру являється пусковим механізмом для коротко- та довготривалих сигналів, які у відношенні розвитку запалення можуть носити як активуючий, так і інгібуючий характер.

Виявлені зрушення вмісту оксиду азоту при новоутвореннях МЗ у сук із урахуванням його фізіологічних властивостей, обґрунтовують доцільність вивчення динаміки насичення ним крові після видалення основного фактору, який їх спричинює (пухлин). Дані, представлені у табл. 4.27, відображають виявлені зміни вмісту оксиду азоту в післяопераційний період. У тварин із доброякісними ураженнями МЗ рівень зазначеного маркеру не зазнавав суттєвих змін, не виходячи за межі показників клінічно здорових собак.

Таблиця 4.27

Рівень NO в крові після екстирпації неоплазій МЗ у сук (мкмоль/л)

Період, доба	доброякісні (n=50)		зляюкісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	32,1±1,82			
до операції (n=50)	30,6±2,14		43,7±3,8*	
післяопераційний період				
3	35,3±1,54	33,3±3,04	43,2±4,23*	38,2±3,18
7	34,7±1,26	28,5±2,51	40,6±3,59*	37,7±2,56
10	31,5±2,19	29,3±2,94	38,8±4,61	36,1±1,07
14	32,1±3,37	30,2±3,28	37,9±3,42	34,2±1,96°

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p < 0,05$, порівняно із клінічно здоровими тваринами; 3) ° – $p < 0,05$, відносно передопераційних показників.

Екстирпація зляюкісних новоутворень МЗ у собак за допомогою ЕК–150 спричинювала нормалізацію вмісту оксиду азоту у крові на 3-ю добу. Виконання операції за класичним способом не супроводжувалось зниженням концентрації стійких метаболітів оксиду азоту впродовж 7-ми діб, а на 10-й день реєстрували відновлення рівня даного маркера.

Таким чином, інтенсивність запальної реакції за доброякісних неоплазій МЗ незначна, про що свідчить передопераційна концентрація оксиду азоту (30,6±2,14 мкмоль/л) та подальші коливання на рівні показників клінічно здорових тварин (32,1±1,82 мкмоль/л). Зляюкісний перебіг хвороби характеризувався значним посиленням захисних механізмів із збільшенням концентрації оксиду азоту в 1,3 раза ($p < 0,05$), вміст якого знижувався до фізіологічних параметрів у випадку проведення втручання за допомогою електрокоагулятора на 3-ю добу, класичного способу на 10-ту добу.

Зазначені зміни корелюють із надлишковим накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів на фоні виснаження антиоксидантного захисту організму, що наведено вище.

Післяопераційний моніторинг маркерів ендогенної інтоксикація доводить високу ефективність електрохірургічного способу екстирпації пухлин МЗ у сук, порівняно із класичною технікою. Електрокоагуляція в меншому ступені обтяжує наявні в організмі зрушення в системі “ПОЛ–антиоксиданти”, що радикально відрізняє її від хірургічного втручання за класичною технікою, яка суттєво посилює механізми вільнорадикального окиснення. Тим самим, за застосування електрокоагулятора ЕК–150 в ранній післяопераційний період створюються сприятливі умови для повноцінної активації відновлювальних процесів та блокування можливості подальшого росту, розмноження і дисемінації пухлинних клітин.

Враховуючи, що будь-яке хірургічне втручання, не залежно від способу його проведення, посилює оксидативний стрес, наявний в передопераційний період у тварин-пухлиноносіїв [481], визначали динаміку церулоплазміну, який є маркером як порушення ПОЛ, так і відображає інтенсивність запальної реакції, яка, зокрема спричинена хірургічною травмою.

У сук із доброякісними пухлинами МЗ вміст церулоплазміну був знижений в 1,3 раза ($p < 0,01$), хоча за злроякісних неоплазій відповідав показнику клінічно здорових тварин.

Подальші спостереження вказують на тенденцію до певної стабілізації показника, але по проходженню 14-ти діб рівень церулоплазміну знаходився на рівні, статистично нижчому, у порівнянні із клінічно здоровими тваринами. Електрохірургічне видалення новоутворень МЗ також викликає інтенсивне використання гострофазних білків, тому їх концентрація знижується. В подальшому відбувалось поступове відновлення вмісту церулоплазміну, на момент закінчення спостереження він відновлювався у всіх групах, за виключенням тварин, у яких злроякісні новоутворення

видаляли класичним способом – він перевищував показники клінічно здорових тварин в 1,5 раза ($p < 0,01$).

На 3 добу після видалення доброякісних новоутворень МЗ класичним способом (табл. 4.28) реєстрували його достовірне підвищення в 2 рази, злоякісних – в 1,7 раза, порівняно із передопераційними показниками.

Таблиця 4.28

Рівень церулоплазміну в сироватці крові за видалення пухлин МЗ (мг/л)

Період, доба	доброякісні (n=50)		злоякісні (n=50)	
	к/х (n=25) контроль	е/х (n=25) дослід	к/х (n=25) контроль	е/х (n=25) дослід
к/з (n=30)	28,7±0,34			
д/о (n=50)	22,6±0,26**		27,5±0,32	
післяопераційний період				
3	44,1±4,56*** ^{ooo}	39,5±4,05*** ^{ooo}	48,1±4,97*** ^{ooo}	43,6±2,78*** ^{ooo}
7	39,7±4,08* ^{ooo}	36,7±3,29* ^{ooo}	46,5±5,12*** ^{ooo}	41,5±4,09* ^{oo}
10	37,8±3,46* ^{ooo}	35,9±2,64*** ^{ooo}	44,0±4,83** ^{oo}	38,1±3,37* ^{oo}
14	35,6±3,72 ^{oo}	31,3±4,33	42,2±3,95*** ^{ooo}	36,4±4,61

Примітки: 1) к/з – клінічно здорові; 2) д/о – до операції; 3) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 4) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими тваринами; 5) ^{oo} – $p < 0,01$; ^{ooo} – $p < 0,001$, відносно передопераційних показників.

Післяопераційний період за доброякісних пухлин характеризується підвищенням його рівня на 3-ю добу за класичного способу в 2 рази ($p < 0,001$), а електрохірургічного – лише в 1,7 раза ($p < 0,001$). В подальшому в обох групах спостерігалась тенденцію до зниження вмісту церулоплазміну,

який на 14-ту становив відповідно $35,6 \pm 3,72$ та $31,3 \pm 4,33$ мг/л, що вказує на його відновлення.

За злоякісних новоутворень в ранній післяопераційний період також рівень підвищення церулоплазміну за електрокоагуляції був меншим, порівняно із класичним способом – 1,6 раза ($p < 0,001$) проти 1,7 раза ($p < 0,001$), а подальше більш інтенсивне зниження його величини в першому випадку зумовлювало нормалізацію маркеру на 14-ту добу, на відміну від другого – в цей термін він був вірогідно вище показника клінічно здорових тварин в 1,5 раза ($p < 0,01$).

4.4. Білковий склад крові за різних способів екстирпації пухлин молочної залози у сук

Білковий обмін у собак із неоплазіями МЗ (табл. 4.29) характеризувався зниженням рівня загального білку за доброякісного типу в 1,5 раза ($p < 0,01$), злоякісного – в 1,2 раза ($p < 0,01$), що зумовлено переважанням катаболічних процесів над анаболічними та виснаженням ресурсів за рахунок конкурентної боротьби за пластичний матеріал, зокрема нуклеїнові кислоти.

При видаленні доброякісних новоутворень класичним способом впродовж 14-ти діб концентрація загального білку коливалась на передопераційному рівні, по проходженню яких вона все рівно була нижчою, порівняно із нормою, в 1,3 раза ($p < 0,05$), тоді як за електрохірургічної екстирпації такого типу новоутворень відбувалась нормалізація даного показника на 14-ту добу.

За класичної хірургічної мастектомії з приводу злоякісних новоутворень МЗ відносно передопераційного показника на 3-ю добу спостерігалось зниження вмісту загального білку в 1,1 раза до $45,4 \pm 4,71$ г/л із подальшим зниженням на 14-ту добу до $41,0 \pm 5,01$ г/л, що було нижче вже в 1,2 раза, тобто прослідковується його негативна динаміка. Водночас за електрохірургічного видалення злоякісних пухлин після вірогідного зниження концентрації у крові загального білку на 3-ю добу в

1,3 раза ($p<0,01$), порівняно із рівнем собак-пухлиноносіїв, в подальшому реєстрували його підвищення і, хоча відновлення не відбувалося, він був знижений відносно передопераційного показника лише в 1,1 раза.

Таблиця 4.29

**Динаміка вмісту загального білку за різних способів видалення
пухлин МЗ у собак (г/л)**

Період, доба	Доброякісні (n=50)		Злоякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	63,1±3,21			
до операції (n=50)	42,1±3,34**		50,8±2,47**	
післяопераційний період				
3	41,4±5,07***	43,6±2,05***	45,4±4,71**	38,2±2,16*** ^{oo}
7	40,8±4,85***	45,3±3,67**	43,2±5,16**	40,5±6,11**
10	44,1±4,83**	45,9±4,01**	42,7±4,26***	46,3±4,21**
14	48,8±5,29*	52,6±7,13	41,0±5,01***	46,0±4,67**

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$, порівняно клінічно здорових тварин; 3) ^{oo} – $p<0,01$, відносно передопераційних показників.

Моніторинг рівня альбуміну (табл. 4.30) у крові пацієнтів до- та після екстирпації пухлин МЗ протягом періоду спостереження свідчить, що їх вміст не виходив за межі фізіологічних показників ($31,2\pm 2,23$ г/л), за виключенням класичного способу видалення доброякісних пухлина, коли на 14-ту добу спостерігали зниження даного маркеру в 1,4 раза ($p<0,05$), порівняно із клінічно здоровими тваринами.

Таблиця 4.30

Рівень альбуміну в сироватці крові після видалення неоплазій МЗ

Період, доба	Доброякісні (n=50)		Злоякісні (n=50)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	к/х (n=25)	е/х (n=25)	к/х (n=25)	е/х (n=25)
клінічно здорові (n=30)	31,2±2,23			
до операції (n=50)	29,9±4,72		32,4±2,57	
післяопераційний період				
3	29,5±3,25	28,1±2,62	30,9±2,99	32,3±4,51
7	29,8±3,22	27,3±4,24	30,6±2,83	31,8±5,27
10	27,2±2,73	26,2±4,16	29,8±3,47	29,9±4,72
14	22,4±2,55*	24,3±3,08	29,2±2,85	30,6±2,31

Примітки: 1) к/х – класичний; е/х – електрохірургічний спосіб; 2) * – $p < 0,05$, відносно клінічно здорових тварин.

Динаміка білкового профілю у онкохворих собак за різних способів екстирпації пухлин МЗ доводить перевагу електрокоагуляції над класичною технікою, на що вказує менший рівень його порушень в післяопераційний період, який відображає інтенсивність запальної реакції і перебігу процесів регенерації. Водночас, незалежно від техніки проведення екстирпації неоплазій МЗ, прослідковується наявність порушень його балансу по проходженню 14-ти діб, що свідчить про розбалансованість системи обміну протеїнів та нездатність організму самостійно в ранній післяопераційний період нормалізувати глибокі хронічні зміни метаболізму, обумовлені канцерогенезом.

Одним із перспективних напрямків удосконалення хірургічної техніки мастектомії є застосування високочастотних генераторів, ефективність яких доведена клінічно [414], тоді як їх вплив на гомеостаз залишається не вивченим. Відомо [62, 170], за екстирпації пухлин відбувається посиленням

наявної гострофазної реакції, інтенсивність якого залежить від ступеня пошкодження тканин, про що свідчить динаміка одного із його маркерів – фібриногену. Встановлена післяопераційна гіпофібриногенемія була вірогідно менш виражена за електрокоагуляції, порівняно із класичною технікою, що зумовлено нижчим рівнем активації утворення тромбіну за операційної травми і дефіциту факторів згортання внаслідок кровотечі та пояснює відновлення умісту фібриногену на 10-ту добу за доброякісних новоутворень. Водночас встановлене інтенсивне зниження рівня розчинного фібрину в крові зумовлене дефіцитом фібриногену, менш виражене за електрокоагуляції, хоча у всіх групах впродовж 14-ти діб він перевищував показники клінічно здорових тварин.

Скринингові тести вказують на вірогідно менший рівень порушень за електрокоагуляції, порівняно із класичним способом як зовнішнього, так внутрішнього механізмів коагуляції, що доводить більшу його ощадність по відношенню до тканин за меншої інтраопераційної крововтрати.

Встановлено, що зумовлена активацією факторів контактної фази коагуляції СФА не зазнавала суттєвих змін, порівняно із передопераційним періодом, але за електрохірургічного видалення доброякісних новоутворень відбувалась її більш рання нормалізація, а за злякисних вона залишалась зниженою. Застосування електрокоагуляції, на відміну від класичної техніки, забезпечувало відновлення підвищеної до операції активності α_2 -М за доброякісних пухлин на 3-ю добу, злякисних – на 7-му добу, тоді як стабілізація α_1 -ІІІ відбувалась у всіх групах вже на 3-ю добу, за виключенням класичного способу екстирпації злякисних новоутворень, у яких такі зміни виявляли лише на 10-ту добу.

Видалення новоутворень МЗ у собак супроводжувалось нормалізацією вмісту NO за електрокоагуляції, незалежно від патоморфологічного типу, на 3-ю добу, класичної техніки екстирпації – за доброякісних неоплазій в цей же період, а злякисних – лише на 10-ту добу.

Порушення механізмів пероксидного окиснення ліпідів, характерні для собак-пухлиноносіїв, були усунуті лише за електрохірургічної екстирпації доброякісних неоплазій на 14-ту добу, про що свідчить динаміка МДА.

Активацію антиоксидантної системи та посилення гострофазної реакції за екстирпації пухлин МЗ підтверджує високий уміст церулоплазміну одразу після операції із подальшим його відновленням у всіх групах на 14-ту добу, за виключенням класичного способу видалення злоякісних неоплазій.

Встановлено, що вміст загального білку після передопераційної гіпопротеїнемії відновлювався тільки за електрокоагуляції доброякісних пухлин на 14-ту добу за відсутності змін концентрації альбумінів.

Електрохірургічна мастектомія зумовлювала усунення анемії і лейкоцитозу на 3 дні раніше, порівняно із класичним способом. При цьому електрохірургічне видалення злоякісних неоплазій МЗ сприяло відновленню вмісту тромбоцитів на 7-му добу, а за класичного способу тромбоцитопенія залишалась впродовж 14-ти днів.

Таким чином, маркери системи гемостазу та ендотеліальної функції підтверджують результати клінічних досліджень та вказують, що електрохірургічна мастектомія, порівняно із класичною технікою, мінімізує травмування тканин і крововтрату, тим самим в меншому ступені посилює наявний передопераційний гіперкоагуляційний стан та не допускає поглиблення його дефіциту. Водночас наявність порушень гемостазіологічного статусу є підґрунтям для проведення фармакологічної корекції порушених механізмів.

Матеріали розділу 4 опубліковані в наступних працях [482–493].

РОЗДІЛ 5

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД У СОБАК З ПУХЛИНАМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одним із напрямків лікування за пухлин МЗ є фармакологічна корекція післяопераційного періоду, у тому числі гемокоагуляційних та імунологічних процесів, для забезпечення зменшення ризику їх рецидивів і метастазування.

Зважаючи на вище приведені результати досліджень, з цією метою обґрунтували застосування в післяопераційному періоді нестероїдних протизапальних препаратів, низькомолекулярних гепаринів та імуномодельючої цитокінотерапії.

Оскільки нестероїдні протизапальні засоби і низькомолекулярні гепарини справляють подібну дію – протизапальну та антитромбічну, впливають на ендотеліальну функцію, але різняться за механізмами і ступенем впливу на зазначені патогенетичні механізми [424, 494], то було сформовано дві групи тварин, у яких в одному випадку використовували препарат фленокс – підшкірно, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО)/кг 1 раз на добу протягом 10 днів, а другому – ацелізін – внутрішньом'язово, у дозі 20 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів. Додатково до обох лікувальних схем було включено імуномодулятор ронколейкін – 15000 ОД/кг, підшкірно, 5 ін'єкцій з інтервалом 24 год. та гемостатик транексам 15 мг/кг, внутрішньовенно, 2 рази/добу, протягом 10 днів.

Фармакологічну корекцію післяопераційного періоду проводили на фоні електрохірургічного способу видалення неоплазій МЗ.

5.1. Клінічна ефективність за показниками перебігу ранового процесу, частотою рецидивів і метастазування, виживаністю

Оцінку ефективності фармакологічної корекції післяопераційного періоду за екстирпації новоутворень МЗ електрохірургічним способом проводили на основі аналізу перебігу процесів регенерації операційних ран та моніторингу клінічних критеріїв онкологічного профілю: частоти

рецидивів у ділянці хірургічного втручання, метастазів в інші органи і тканини, динаміки виживаності пацієнтів після мастектомії.

Питання загоєння операційних ран після видалення пухлин МЗ досить дискусійне. Існує думка окремих авторів [144] щодо подовженого терміну їх загоєння.

Представленими дослідженнями встановлено, що у тварин після екстирпації одиничних пухлин МЗ та використання фармакологічної схеми корекції із ацелізином операційні рани загоювались за первинним натягом в 97,5 %, а із фленоксом – 95 %, а при застосуванні лише електрокоагуляції – 92 % випадків (табл. 5.1). Тобто, порівняно із електрокоагуляційною мастектомією – 92 % застосування НПЗЗ прискорювало загоєння операційних ран на 5,5 %, а НМГ – на 3 %.

Таблиця 5.1

Перебіг ранового процесу після видалення одиничних пухлин МЗ

Якісні та часові критерії ранового процесу	Електрокоагуляція (n=50)		Електрокоагуляція			
			ронколейкін+транексам ацелізин (n=40)		фленокс (n=40)	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
тип загоєння ран						
за первинним натягом	46	92	39	97,5	38	95
за вторинним натягом	4	8	1	2,5	2	5
терміни зняття швів з операційних ран (діб)						
7	28	56	26	65	25	62,5
10	18	36	13	32,5	13	32,5
≥14	4	8	1	2,5	2	5
всього	50	100	40	100	40	100

При цьому коригуючий вплив запропонованих схем зумовлює збільшення відсотку пацієнтів, у яких стан операційних ран дозволяв видаляти шви вже на 7 добу. Якщо у сук, яким не проводили фармакологічну корекцію, операційні шви видаляли через тиждень у 56 % випадків, то додаткове призначення ронколейкіну, транексаму та ацелізину/фленоксу збільшувало відсоток таких тварин в 1,2 та 1,1 раза (на 9 і 6,5 %), відповідно.

Таким чином, оптимізувати перебіг загоєння операційних ран дозволяє використання менш травматичного, по відношенню до тканин, способу, а також фармакологічних засобів, які регулюють запальну реакцію за рахунок зменшення операційної кровотечі та медіаторного пресингу, урівноваження гемостазіологічної функції, посилення імунної відповіді.

При цьому фармакологічна корекція зумовлювала більш динамічний перебіг ранового процесу (табл. 5.2). Зокрема, статистично достовірна різниця між контрольною і дослідними групами була встановлена вже на етапі запального набряку. Її тривалість у тварин за електрокоагуляції складала $2,6 \pm 0,2$ діб, а за фармакологічної корекції скорочувалася в 1,2 раза: з ацелізином до $2,2 \pm 0,1$ діб ($p < 0,05$), фленоксом – до $2,1 \pm 0,2$ діб ($p < 0,05$). Тривалість епітелізації операційної рани скорочувалась в 1,1 раза з $5,6 \pm 0,2$ до $5,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) та $5,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) діб, відповідно.

Таблиця 5.2

Динаміка ранового процесу за видалення одиничних пухлин МЗ у сук

Стадії ранового процесу	Електрокоагуляція (n=50)	Електрокоагуляція ронколейкін+транексам	
		ацелізин (n=40)	фленокс (n=40)
запальний набряк	$2,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$	$2,1 \pm 0,2^*$
регенерація	$3,3 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,1$
початок епітелізації	$5,6 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,1^*$	$5,0 \pm 0,2^*$
повне загоєння	$7,2 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,1^*$	$6,3 \pm 0,1^*$

Примітка. * – $p < 0,05$, порівняно з тваринами контрольної групи.

Проте вірогідної різниці за терміном перебігу стадій ранового процесу між дослідними групами не встановлено. Тобто, швидше за все, нестероїдний протизапальний засіб ацелізін і низькомолекулярний гепарин фленокс в однаковій мірі впливають на загоєння операційних ран після видалення одиничних пухлин МЗ. Водночас, у цілому комплекс фармакологічних заходів прискорював терміни повного загоєння в 1,1 раза, з $7,2 \pm 0,3$ до $6,4 \pm 0,1$ та $6,3 \pm 0,1$ діб, відповідно ($p < 0,05$).

Рановий процес у онкопацієнтів має свої особливості та потребує врахування стану прооперованої ділянки в часі. Так (табл. 5.3), за одиничних новоутворень МЗ у дослідних сук, в порівнянні із контрольними, ймовірність появи рецидивів зменшується за злоякісних пухлин в 1,2 раза, доброякісних – за ацелізіну в 1,2, фленоксу – 1,3 раза.

Таблиця 5.3

Структура рецидивів та метастазів за видалення одиничних пухлин МЗ

Рецидивування				Метастазування			
доброякісні		злоякісні		доброякісні		злоякісні	
гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
електрокоагуляція							
n=25		n=25		n=25		n=25	
15	60	16	64	2	8	3	12
електрокоагуляція + фармакологічна корекція: ронколейкін + транексам + ацелізін							
n=20		n=20		n=20		n=20	
10	50	11	55	1	5	2	10
електрокоагуляція + фармакологічна корекція: ронколейкін + транексам + фленокс							
n=20		n=20		n=20		n=20	
9	45	11	55	1	5	1	5

При цьому частота прояву вогнищ метастазування в тканинах у першому випадку зменшується за НМГ в 2,4 раза а НПЗЗ – 1,2 раза, а другому – в 1,6 раза, як за ацелізину, так і за фленоксу.

Спостереження за пацієнтами після екстирпації множинних новоутворень МЗ (табл. 5.4) свідчать про те, що застосування фармакологічних схем корекції на тлі електрокоагуляції за доброякісного типу покращує прогноз захворювання, зменшуючи кількість випадків рецидивів у випадку застосування НПЗЗ в 1,1 раза, НМГ – в 1,2 раза, злоякісних – в 1,1 раза, а метастазів – в 2 та 4 рази, відповідно. При цьому більш ефективною виявилась схема, яка поряд із ронколейкіном і транексамом включала низькомолекулярний гепарин фленокс, у порівнянні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізін.

Таблиця 5.4

Частота рецидивів і метастазів за видалення множинних пухлин МЗ

Рецидивування				Метастазування			
доброякісні		злоякісні		доброякісні		злоякісні	
гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
електрокоагуляція							
n=10		n=10		n=10		n=10	
7	70	7	70	2	20	2	20
електрокоагуляція + фармакологічна корекція: ронколейкін + транексам + ацелізін							
n=20		n=20		n=20		n=20	
13	65	13	65	2	10	2	10
електрокоагуляція + фармакологічна корекція: ронколейкін + транексам + фленокс							
n=20		n=20		n=20		n=20	
12	60	13	65	1	5	1	5

Ще одним, надзвичайно важливим показником ефективності лікування онкохворих є критерій виживаності. Така оцінка була проведена протягом 3-х років у собак після екстирпації пухлин МЗ та різних протоколів фармакологічної корекції.

За одиничних злоякісних неоплазій МЗ у сук спостерігали позитивну динаміку протягом всього періоду спостереження (табл. 5.5). Впродовж перших трьох місяців виживаність у всіх групах складала 100 %. Через півроку в ряді випадків захворювання прогресувало, у контрольній групі на рівні 12 %, а при застосуванні ацелізину – 5 % за повної збереженості тварин у другій дослідній групі (НМГ). Подібна динаміка, залежно від протоколів лікування, спостерігалася в подальшому. Через 3 роки із 25 прооперованих контрольних тварин залишилось 24 % (6 голів), за комплексної схеми із ацелізином – 35 %, фленоксом, найбільше – 40 %, що вказує на перевагу комбінованого лікування, яке поєднує електрокоагуляцію та патогенетичні засоби – в 1,5 та 1,7 раза, відповідно.

Таблиця 5.5

Показники виживаності за різних схем лікування собак із одиничними злоякісними неоплазіями МЗ у собак

Термін спостереження, місяці	Електрокоагуляція					
	(n=25)		НПЗЗ (n=20)		НМГ (n=20)	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
3	25	100	20	100	20	100
6	22	88	19	95	20	100
12	16	64	15	75	16	80
18	14	56	13	65	14	70
36	6	24	7	35	8	40

Передбачувано більш позитивними виявились результати за одиничних доброякісних новоутворень МЗ (табл. 5.6). Незважаючи на те, що у всіх групах відбувалось поступове зменшення популяції, інтенсивність їх загибелі чи вимушеної еутаназії в дослідних групах була меншою. Зокрема, перші ознаки прогресування захворювання у контролі встановлено через півроку, а через 12 місяців виживаність становила 72 %, тоді як за фармакологічної корекції перші тварини загинули або були вимушено еутаназовані через рік після хірургічного втручання, тобто виживаність була вищою в 1,1 та 1,2 раза, відповідно. Післяопераційне застосування фармакологічних засобів, які знижують запальний процес, стимулюють імунітет та нормалізують функціонування систему гемостазу збільшувало виживаність пацієнтів в 1,3–1,4 раза, із 36 до 45–50 %.

Таблиця 5.6

Динаміка виживаності собак за різних протоколів лікування одиничних доброякісних пухлин молочної залози

Термін спостереження, місяці	Електрокоагуляція					
	(n=25)		ронколейкін + транексам		НМГ (n=20)	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
3	25	100	20	100	20	100
6	23	92	20	100	20	100
12	18	72	16	80	17	85
18	15	60	14	70	15	75
36	9	36	9	45	10	50

Незважаючи на певну автономність пухлинних уражень, множинні новоутворення передбачають вищий рівень агресії, зумовлений, зокрема, більшим ступенем порушень в системі гемостазу, яка відіграє одну із ключових ролей в онкогенезі. У порівнянні із одиничними неоплазіями,

результати лікування прогнозовано виявились дещо нижчими, але загальна тенденція зберігалась (табл. 5.7). Активація імунної системи, зниження інтенсивності запальної реакції та антитромбічна дія застосованих протоколів знижувала ймовірність дисемінації пухлинних клітин в поряд розташовані та віддалені тканини, тим самим підвищуючи виживаність за множинних злоякісних новоутворень протягом 18 місяців в 1,3 раза, а через 36 місяців при застосуванні НПЗЗ в 1,3 раза, НМГ – 1,5 раза.

Таблиця 5.7

Вживаність собак за різних схем фармакологічної корекції після електрокоагуляції множинних злоякісних пухлин МЗ у собак

Термін спостереження, місяці	Електрокоагуляція					
	(n=10)		ронколейкін + транексам НПЗЗ (n=20)		НМГ (n=20)	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
3	9	90	19	95	20	100
6	8	80	18	90	19	95
12	5	50	12	60	14	70
18	3	30	8	40	8	40
36	2	20	5	25	6	30

За електрокоагуляції множинних доброякісних новоутворень (табл. 5.8) показники виживаності виявились наступними: протягом 6 місяців після мастектомії гине 20 %, 12 місяців – 40 %, 18 місяців – 60 % пацієнтів, а через 36 місяців лише у 20 % тварин відсутні клінічні ознаки прогресування захворювання.

Застосування після хірургічного видалення пухлин засобів фармакологічної корекції дозволяло уникнути розвитку рецидивів і метастазів впродовж перших 3 місяців, зменшити їх ймовірність у випадку

ацелізину протягом 6 місяців – в 1,1 раза, 12 місяців – 1,2 раза, 18 місяців – 1,3 раза, 36 місяців – 1,3 раза, а за призначення НМГ – в 1,2; 1,3; 1,3; 1,8 раза, відповідно. Тобто, курс фармакологічної корекції забезпечував покращення виживаності по мірі збільшення терміну після мастектомії за переваги схеми, яка включала фленокс, порівняно із ацелізином. У даних групах вдалось не допустити прогресування протягом 3 років в 25–35 % пацієнтів від їх первинної кількості.

Таблиця 5.8

Рівень виживаності сук із множинними доброякісними неоплазіями МЗ залежно від протоколу лікування

Термін спостереження, місяці	Електрокоагуляція					
	(n=10)		ронколейкін + транексам НПЗЗ (n=20)		НМГ (n=20)	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%
3	10	100	20	100	20	100
6	8	80	18	90	19	95
12	6	60	14	70	15	75
18	4	40	10	50	10	50
36	2	20	5	25	7	35

Таким чином, хоча електрокоагуляція за мастектомії суттєво покращує результати лікування, проте потребує додаткової фармакологічної корекції, з огляду на багатогранність онкологічного процесу.

Застосування останньої вірогідно прискорює перебіг стадій ранового процесу переважно за первинним натягом, зменшує ймовірність прогресування неоплазійного процесу та, відповідно, підвищує відсоток виживших пацієнтів, незалежно від патоморфологічного типу пухлин, як за одиничних, так і їх множинних уражень. При цьому дещо кращі результати отримано при застосуванні НМГ, порівняно із НПЗЗ, хоча і за окремими

показниками, що вказує на доцільність застосування обох груп лікарських засобів за пухлин МЗ у сук.

Відомо [313, 317], що хірургічна травма супроводжується не тільки кровотечею, а й продукцією прозапальних цитокінів. Останні, як і фактори системи гемостазу, є індукентами прогресування неоплазійного процесу, тому як засвідчили результати дослідження, ефективний і миттєвий місцевий гемостаз високочастотної електрокоагуляції обмежує вивільнення тригерів загального і неоплазійного процесів. Проте у тварин із неоплазіями МЗ, здебільшого вже до їх оперативного видалення, має місце дисбаланс у коагуляційних процесах.

Це обґрунтовує призначення транексамової кислоти, що спричинює місцеву і системну гемостатичну дію [370], гальмує міграцію лейкоцитів і продукцію прозапальних цитокінів.

В гуманній медицині доведена доцільність застосування інгібіторів ЦОГ за онкологічних хвороб [371, 383, 385], а у ветеринарній це питання фактично не розглядалося. Як було встановлено, за пухлин МЗ у сук одночасне застосування транексаму і ацелізину, забезпечує виражений протизапальний ефект, з одного боку за рахунок пригнічення продукції кінінів та інших біологічно активних пептидів, а з другого – гальмування каскаду арахідонової кислоти шляхом інгібування фермента циклооксигенази, а також роз'єднання міжнейронної передачі імпульсів в ЦНС на рівні таламуса і гіпоталамуса. При цьому транексам знижує ризик післяопераційної кровотечі, що нерідко має місце після видалення пухлин та забезпечує контроль над антиагрегатними властивостями ацелізину.

Клінічний вибір фармакологічних засобів був патогенетично обґрунтованим, хоча ронколейкін [362], як імуностимулятор за пухлин різного генезу не достатньо вивчений, однак виходячи із отриманих результатів, можна припустити, що він активує Т-лімфоцити і НК-клітини.

В гуманній медицині доведена [167, 171, 370] можливість покращення якості життя, подовження медіани його тривалості та терміну до

прогресування процесу шляхом призначення НМГ. За рекомендованої схеми із включенням фленоксу, він водночас із ронколейкіном зумовлює імуномодельюючу, транексамом – протизапальну та знеболюючу, але одноосібно – пряму протипухлинну і антиангіогенну та потужну антитромбічну дію, опосередковану антитромбіном III та інгібітором зовнішнього шляху згортання на фоні обмеження фібринолізу транексамовою кислотою, що не вступає в протиріччя через різні механізми реалізації гемостазіологічних ефектів.

Таким чином доведено, що фармакологічна корекція патогенетичних ланок системи гемостазу за пухлин МЗ у собак сприяє оптимізації перебігу регенеративних механізмів в операційній рані, створює несприятливі умови для розвитку і розповсюдження пухлинних клітин за рахунок посилення імунної відповіді, пригнічення медіаторів запалення та відновлення гемостазіологічної рівноваги організму.

5.2. Післяопераційна динаміка гемостазіологічних показників

Попередньо нами [495] були встановлені певні закономірності, які вказують на патогенетичну роль системи гемостазу в механізмах розвитку і прогресування неоплазійного процесу, а її показники мають клініко-прогностичне значення, що свідчить про необхідність корекції процесів системного гемостазу у тварин з неоплазіями. Водночас традиційне хірургічне видалення ураженої пухлинним процесом МЗ не забезпечує повної елімінації неоплазійних клітин та попередження їх дисемінації, зумовлює поглиблення гемостатичного дисбалансу, що в свою чергу створює умови для метастазування. Отже, удосконалення хірургічного лікування пухлин МЗ потребує посилення місцевого гемостатичного ефекту. Одним із таких способів, як було показано вище, виявилось видалення пухлин за допомогою високочастотної електрокоагуляції. Цей спосіб дозволяє забезпечити надійний місцевий гемостатичний ефект, зменшуючи рівень операційної травматизації тканин, потрапляння в кровеносне русло

неоплазійних клітин. Проте він не впливає на системний гемостаз, пов'язані з ним каскадні реакції медіаторів ендотелію і запалення, які, як було доведено вище, у онкохворих тварин розбалансовані.

Гемостазіологічна оцінка розроблених схем фармакологічної корекції післяопераційного періоду в собак за електрохірургічного способу видалення пухлин МЗ дозволила виявити наступне. Вміст фібриногену в плазмі крові собак за доброякісних пухлин (табл. 5.9), яким не проводили фармакологічну корекцію, після операції на 3–10-ту добу зменшується в 2,2 раза до $1,3 \pm 0,11$ г/л ($p < 0,001$). Тобто мала місце гіпофібриногенемія, яка утримувалася до 7-ї доби, і лише з 10-ї доби наступала нормфібриногенемія.

Таблиця 5.9

Динаміка фібриногену за фармакологічної корекції у сук після видалення доброякісних пухлин молочної залози (г/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	2,2±0,1		
до операції (n=65)	2,8±0,17**		
післяопераційний період			
3	1,3±0,11***	3,1±0,39*•••	3,0±0,28*•••
7	1,6±0,25*	2,9±0,22*••	2,8±0,21*••
10	2,1±0,12	2,4±0,26	2,5±0,32
14	2,2±0,06	2,2±0,21	2,5±0,17

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

Натомість за фармакологічної корекції в обох дослідних групах до 7-ї доби рівень фібриногену залишався підвищеним, як і до операції, а потім нормалізувався. Зокрема, вміст фібриногену в плазмі крові собак за доброякісних пухлин після корекції протягом перших 7-ми діб суттєво не змінювався, перевищуючи показники клінічно здорових тварин в 1,4 раза, а після електрокоагуляційної мастектомії виявляли різке його зниження в 1,8–2,2 раза відносно передопераційного рівня та в 1,7 раза – фізіологічної норми.

Подібною виявилася ситуація і у випадку екстирпації злоякісних пухлин (табл. 5.10). Після операції, попередньо високий рівень фібриногену – $6,8 \pm 0,7$ г/л, різко зменшувався в 5,2 раза ($p < 0,001$) і у тварин формувалася стійка гіпофібриногенемія до 7-ї доби – $1,4 \pm 0,11$ г/л.

Таблиця 5.10

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

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	$2,2 \pm 0,1$		
до операції (n=65)	$6,8 \pm 0,7^{***}$		
післяопераційний період			
3	$1,3 \pm 0,08^{***}$	$3,0 \pm 0,31^{*...}$	$3,1 \pm 0,29^{*...}$
7	$1,4 \pm 0,11^{***}$	$2,9 \pm 0,17^{*...}$	$2,9 \pm 0,28^{*...}$
10	$1,7 \pm 0,12^{**}$	$2,5 \pm 0,29^{**}$	$2,6 \pm 0,40^{\bullet}$
14	$1,9 \pm 0,1^*$	$2,3 \pm 0,33$	$2,4 \pm 0,46$

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.

Лише з 10-ї доби після операції він поступово підвищувався, досягаючи на 14-ту добу $1,9 \pm 0,1$ г/л, що однак було в 1,2 раза ($p < 0,05$) менше рівня клінічно здорових собак – $2,2 \pm 0,1$ г/л. У випадках фармакологічної корекції, навпаки, вміст фібриногену динамічно знижувався і приходив до норми на 14-ту добу. Так, на 3-ю добу після операції в дослідних групах він зменшився в першій у 2,3 раза ($p < 0,001$), а у другій – у 2,2 раза ($p < 0,001$). На 10-ту добу у дослідних сук констатували відновлення його рівня до фізіологічного: у випадку призначення НПЗЗ – $2,5 \pm 0,29$ г/л, НМГ – $2,6 \pm 0,40$ г/л за норми $2,2 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,001$).

Слід відзначити, що протягом всього періоду спостереження, достовірної різниці між показниками рівня фібриногену у тварин дослідних груп не виявлено, тоді як порівняно з контрольною групою вона була присутня.

Тобто, хоча електрохірургічний спосіб видалення пухлин і оптимізує процес хірургічного лікування та перебіг ранового процесу, проте він не усуває системні порушення гемостазу. При цьому гіпофібриногенемія в післяопераційному періоді відображає посилення гіперкоагуляції з формуванням коагулопатії споживання та ризиком виникнення післяопераційних кровотеч. У випадках ж комплексної фармакологічної корекції помірна гіперфібриногенемія триває лише в межах перших 7-ми післяопераційних діб, що відображає притаманну для загоєння ран за первинним натягом реакцію гострої фази у відповідь на операційну травму.

Підтвердженням позитивного впливу запропонованих протоколів фармакологічної корекції системи гемостазу на його коагуляційну ланку є динаміка рівня у плазмі крові розчинного фібрину. Після видалення пухлин молочної залози, незалежно від злості процесу, вона характеризувалася наступними особливостями. У всіх групах, надлишкове накопичення РФ, зумовлене наявністю неоплазії, після її екстирпації змінювалось поступовим зниженням його рівня. Необхідно відзначити достовірно більші рівні

розчинного фібрину у контрольних тварин, порівняно із пацієнтами дослідних груп.

Після електрохірургічної екстирпації доброякісних новоутворень МЗ (табл. 5.11) концентрація РФ знижувалась у 6 разів ($p < 0,001$), за післяопераційного призначення ацелізину – у 14,1 раза ($p < 0,001$), фленоксу – у 11,6 раза ($p < 0,001$). При цьому різниця між контрольною і дослідними групами протягом всього періоду спостереження була вірогідною.

Таблиця 5.11

Вміст РФ за фармакологічної корекції у сук із доброякісними пухлинами МЗ (мг/100 мл)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор+НПЗЗ	коагулятор +НМГ
клінічно здорові (n=30)	0,1±0,02		
до операції (n=65)	32,5±2,67***		
післяопераційний період			
3	5,4±0,44***	2,3±0,24***•••	2,8±0,43***•••
7	4,2±0,32***	2,0±0,35***•••	1,6±0,36***•••
10	2,3±0,11***	1,5±0,22***••	0,8±0,12***•••
14	2,0±0,3***	0,3±0,12•••	0,3±0,11•••

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

Такою ж була динаміка рівня РФ і після екстирпації злоякісних пухлин (табл. 5.12). При цьому вона виявилася більш інтенсивною, оскільки концентрація в плазмі крові собак з таким патоморфологічним типом пухлин

до операції була істотно вищою – $55,3 \pm 6,4$ мг/100 мл. На 3-ю добу після неї в контрольній групі вона зменшувалася в 7,7 раза ($p < 0,001$), першій дослідній – у 11,3 ($p < 0,001$), а другій – у 17,3 раза ($p < 0,001$) за наявності вірогідної різниці між ними.

Таблиця 5.12

Рівень розчинного фібрину за лікування злоякісних пухлин (мг/100 мл)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	0,1±0,02		
до операції (n=65)	55,3±6,4***		
післяопераційний період			
3	7,2±0,47***	4,9±0,29***••	3,2±0,16***•••
7	6,2±0,36***	3,4±0,56***••	2,2±0,67***•••
10	4,6±0,25***	2,1±0,31***•••	1,6±0,24***•••
14	3,0±0,32***	0,8±0,32*•••	0,9±0,37*••

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

Тобто, як при доброякісних, так і злоякісних пухлинах, проведення лише їх хірургічного видалення було недостатнім для відновлення показників вмісту РФ протягом 14-ти діб – $2,0 \pm 0,3$ та $3,0 \pm 0,32$ мг/100 мл, відповідно. Поєднання ж електрохірургічного способу із направленою фармакологічною терапією дозволило максимально наблизити його концентрацію до показників клінічно здорових тварин. При цьому динаміка рівня РФ в дослідних групах суттєво не відрізнялась. Зокрема, за

доброякісних неоплазій призначення НПЗЗ та НМГ дозволило фактично його нормалізувати, а за злоякісних – максимально наблизити до фізіологічної норми. Це є свідченням усунення тромбінемії та нормалізації метаболізму фібриногену.

В цьому випадку видається логічним припущення про опосередковану (через механізми згортання та лізису крові) оптимізацію перебігу загоєння хірургічних ран, а також зниження ризику післяопераційних ускладнень: як місцевих гнійно-запальних, так і можливого рецидивування та метастазування. Причому реалізація цього відбувається як через внутрішній, так і зовнішній механізми гемостазу (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Динаміка АЧТЧ після екстирпації доброякісних неоплазій МЗ у собак (с)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	46,1±1,3		
до операції (n=65)	47,3±3,84		
післяопераційний період			
3	35,2±2,01*	31,7±1,53***	34,5±5,11*
7	33,3±1,43***	36,1±3,81*	38,3±4,03
10	37,1±1,74**	40,2±3,24	42,8±1,45•
14	43,0±2,06	44,5±3,89	43,4±4,98

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

Зокрема, за доброякісних пухлин показники АЧТЧ-тесту, які в передопераційний період знаходились на рівні фізіологічних показників ($47,3 \pm 3,84$ с), після їх екстирпації зменшувалися у всіх групах: за електрохірургічної мастектомії в 1,3 раза ($p < 0,05$), призначення НПЗЗ – 1,5 раза ($p < 0,001$), НМГ – 1,4 раза ($p < 0,05$) за відсутності вірогідної різниці між групами. Тобто, у всіх випадках тестовий час згортання скорочувався, що відображало посилення коагуляційних процесів у відповідь на хірургічну травму. У наступному в тварин, яким проводили лише хірургічне втручання АЧТЧ-тест по відношенню до клінічно здорових собак був скороченим в 1,2–1,4 раза із нормалізацією на 14-ту добу, при додатковому застосуванні НМГ відновлювався на 7-му добу та НПЗЗ – на 10-ту добу.

У тварин із злоякісними пухлинами молочної залози, уповільнені показники тривалості АЧТЧ-тесту ($71,2 \pm 3,9$ с), до операції після екстирпації новоутворень скорочувалися після електрохірургічної мастектомії в 2,8 раза ($p < 0,001$), на фоні застосування НПЗЗ – втричі ($p < 0,001$), НМГ – вдвічі ($p < 0,01$) (табл. 5.14). Водночас, у наступні терміни післяопераційного періоду динаміка АЧТЧ-тесту мала суттєві особливості в групах. Так, за відсутності фармакологічної корекції у випадку електрокоагуляції злоякісних пухлин свого мінімального значення АЧТЧ-тест досягав на 7-му добу – $22,7 \pm 0,91$ с, що було менше норми вдвічі ($p < 0,001$). Лише потім воно поступово збільшувалося, але й на 14-ту добу залишалося менше показника клінічно здорових тварин – $46,1 \pm 1,3$ с, в 1,2 раза ($p < 0,01$).

В першій дослідній групі відновлення показника АЧТЧ-тесту відбувалося більш інтенсивніше і на 14-ту добу він уже не мав вірогідної різниці з нормальним. Проте найбільш динамічно цей процес проходив за використання низькомолекулярного гепарину, оскільки протягом перших десяти діб величина АЧТЧ-тесту в тварин другої дослідної групи виявилася на 3, 7 та 10-ту добу більшою в 1,5, 1,4 та 1,2 раза ($p < 0,01$), ніж у першій. Це пояснюється тим, що гепарин є кофактором АТ-III – головного природного

антикоагулянта, і під його впливом надзвичайно швидко відновлюється антитромбіновий потенціал системи гемостазу.

Таблиця 5.14

Показники АЧТЧ за різних схем лікування злоякісних пухлин МЗ (с)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	46,1±1,3		
до операції (n=65)	71,2±3,9***		
післяопераційний період			
3	25,3±1,24***	24,1±2,63***	36,5±2,38**••°°°
7	22,7±0,91***	27,2±1,98***	37,9±2,47*•••°°°
10	29,1±0,76***	33,6±2,85**	39,7±2,54*••
14	38,9±0,84**	41,2±3,12	40,1±3,31

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками; 2) •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, відносно контрольної групи; 3) °°° – $p < 0,001$, між дослідними групами.

У пацієнтів контрольної групи протягом періоду спостереження після видалення доброякісних новоутворень, значно подовжений – в 3,2 раза ($p < 0,001$) ПЧ мав тенденцію до нормалізації, поступово знижуючись відносно передопераційного рівня (табл. 5.15). При цьому і на 14-ту добу він залишався збільшеним у 1,8 раза ($p < 0,01$). Водночас, за фармакологічної корекції післяопераційного періоду ПЧ нормалізувався значно динамічніше і повністю. У собак дослідних груп протягом 7-ми діб ПЧ знижувався порівняно із передопераційними показниками: у випадку призначення НПЗЗ

в 1,3–1,8 ($p<0,01$ – $0,001$) раза, НМГ – 1,4–1,7 раза ($p<0,001$) із відновленням до фізіологічного показнику на 10-ту добу післяопераційного періоду, за відсутності вірогідної різниці між ними.

Таблиця 5.15

Зміна ПЧ у сук із доброякісними пухлинами молочної залози (с)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	8,7±0,91		
до операції (n=65)	27,6±1,28***		
післяопераційний період			
3	26,3±1,12***	20,9±1,73***•	19,2±2,53***•
7	20,3±2,12***	15,1±2,01**•	16,3±1,74***
10	18,4±1,75**	12,7±1,94•	11,6±2,19••
14	15,6±1,68**	9,6±1,03••	10,6±1,46••

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

За злякисних неоплазій ПЧ був до операції подовженим у 5,3 раза ($p<0,001$), що засвідчує надзвичайно виражений гіперкоагуляційний стан з формуванням дефіциту факторів згортання (табл. 5.16). Видалення злякисних пухлин МЗ супроводжувалось скороченням ПЧ вірогідно лише з 7-ї доби в 1,8 раза ($p<0,001$), тоді як за фармакологічної корекції вже з 3-ї доби післяопераційного періоду – в 1,8 раза ($p<0,001$) у першій дослідній групі та в 1,9 раза ($p<0,001$) – у другій, за відсутності вірогідної різниці між ними. В наступному в контрольній групі відбувалося зменшення тривалості

ПЧ, але і під кінець спостережень він майже вдвічі залишався подовженим, порівняно з показником клінічно здорових собак – $8,7 \pm 0,91$ с ($p < 0,001$).

Таблиця 5.16

Динаміка ПЧ за різних схем лікування злоякісних новоутворень (с)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	$8,7 \pm 0,91$		
до операції (n=65)	$46,3 \pm 2,85^{***}$		
післяопераційний період			
3	$38,2 \pm 2,32^{***}$	$26,0 \pm 2,38^{***\bullet\bullet}$	$23,9 \pm 2,84^{***\bullet\bullet}$
7	$25,9 \pm 1,57^{***}$	$20,0 \pm 1,66^{***\bullet}$	$19,3 \pm 1,97^{***\bullet}$
10	$21,7 \pm 1,94^{***}$	$17,2 \pm 1,47^{***}$	$15,8 \pm 1,96^{***\bullet}$
14	$17,0 \pm 2,36^{***}$	$11,5 \pm 2,16$	$11,0 \pm 2,73$

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

Водночас у дослідних групах після 7-ї доби післяопераційного періоду ПЧ починав суттєво скорочуватися і на 14-ту добу фактично не відрізнявся від показника здорових тварин. При цьому впродовж всього терміну дослідження різниця між дослідними групами за величиною ПЧ була неістотною ($p > 0,05$).

Таким чином, дослідження гемокоагуляційних тестів засвідчило, що запропоновані протоколи фармакологічної корекції, в першу чергу, системи гемостазу, забезпечують усунення гіперкоагуляційного синдрому і нормалізацію метаболізму фібриногену як через внутрішній, так і зовнішній

шляхи коагуляційного каскаду. При цьому включення до схеми низькомолекулярного гепарину дозволяє відновити природній антитромбіновий потенціал організму.

Оцінку патогенетичних ефектів запропонованих схем післяопераційної фармакологічної корекції провели і за станом фібринолітичної ланки системи гемостазу. Визначена на фоні видалення пухлин МЗ у собак динаміка СФА крові підтверджує доцільність застосування коригуючої терапії (табл. 5.17; 5.18). Проведення електрохірургічної мастектомії за доброякісних новоутворень зумовлювало подальше пригнічення СФА, порівняно із передопераційними показниками, протягом 3 діб в 1,2 раза ($p < 0,05$) із її відновленням на 14-ту добу. Водночас, у дослідних групах її показники динамічно збільшувалися після 3-ї доби, а з 10-ї не мали вірогідної різниці з рівнем у клінічно здорових тварин.

Таблиця 5.17

Післяопераційний стан СФА крові за доброякісних пухлин (мм²)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	607,7±22,8		
до операції (n=65)	479,8±32,1**		
післяопераційний період			
3	409,2±19,05***	458,2±36,97**	418,1±18,29***
7	415,8±19,78***	509,2±27,39***••	496,3±37,04*
10	474,1±27,53**	548,7±30,52	597,5±23,16••
14	586,0±24,21	614,9±29,34	609,2±20,47

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

Таблиця 5.18

Післяопераційний стан СФА крові за злоякісних пухлин (мм²)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	607,7±22,8		
до операції (n=65)	418,8±32,72***		
післяопераційний період			
3	366,9±23,22***	420,9±28,67***	473,7±28,94***••
7	487,5±11,3**	529,1±29,11*	517,6±23,42**
10	447,8±30,56**	553,5±21,84••	549,0±24,53•
14	490,8±16,97**	603,6±24,63••	618,9±31,05••

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

За злоякісних пухлин на 3-ю добу після операції вірогідних змін сумарної фібринолітичної активності не відбувалося ні в одній із груп. Проте тенденція до її зменшення в контрольній групі та до підвищення в другій дослідній зумовила більшу в 1,3 раза ($p < 0,01$) активність в останній.

Це, насамперед, пов'язано з швидким відновленням функцій АТ-ІІІ під впливом низькомолекулярного гепарина. В цілому, в дослідних групах відновлення сумарної фібринолітичної активності відбувалося більш динамічно, і з 10-ї доби вона не мала вірогідної різниці з рівнем у клінічно здорових собак. Поряд з цим, у контрольній групі вона і на 14-ту добу була меншою за норму у 1,2 раза ($p < 0,01$) та за показник першої дослідної – в 1,3 раза ($p < 0,001$).

Динаміка плазмінової активності в цілому співпадала з сумарною

фібринолітичною активністю. Водночас звертає на себе увагу досить виражене після операції на 3-ю добу зменшення плазмінової активності в дослідних групах: в 1,4 раза ($p < 0,01$) в першій; у 1,3 раза ($p < 0,05$) у другій. Далі рівень плазмінової активності динамічно підвищувався як у контрольній, так і дослідних групах з досягненням показника норми на 10–14-ту добу (табл. 5.19; 5.20).

Після видалення злоякісних новоутворень вірогідним зменшенням ПА виявилось лише в другій дослідній групі – 1,3 раза ($p < 0,05$). В наступному вона в дослідних групах поступово нормалізувалася – на 10-ту добу в другій дослідній та на 14-ту в першій. Однак, у контрольній плазмінова активність навіть на 14-ту добу – $237,2 \pm 13,38 \text{ мм}^2$, залишилася на передопераційному рівні – $230,3 \pm 15,6 \text{ мм}^2$.

Таблиця 5.19

Післяопераційний стан ПА за доброякісних пухлин (мм^2)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	284,4±11,1		
до операції (n=65)	224,7±12,8**		
післяопераційний період			
3	203,2±15,9**	163,9±14,13***	179,2±19,35**
7	212,3±14,22**	190,9±13,27***	216,8±18,02**
10	246,1±18,01	234,4±10,98**	279,1±15,32°
14	271,4±23,23	286,1±11,37	287,1±17,59

Примітка: 1) ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з клінічно здоровими собаками; 2) ° – $p < 0,05$ між дослідними групами.

Таблиця 5.20

Післяопераційний стан ПА за злоякісних пухлин МЗ (мм²)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	284,4±11,1		
до операції (n=65)	230,3±15,6*		
післяопераційний період			
3	182,6±16,92***	183,2±18,72***	179,7±14,21***
7	230,2±19,14*	202,4±14,85**	219,0±17,35**
10	238,7±11,27*	240,6±15,34*	254,7±16,82
14	237,2±13,38*	281,3±15,52•	285,3±12,85•

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

Особливо звертає на себе увагу динаміка післяопераційної активності тканинного активатора плазміногену. В контрольній групі після видалення доброякісних пухлин вона продовжувала знижуватись і досягала найнижчого рівня – $203,5 \pm 14,3$ мм², на 7-му добу, тоді як у дослідних у цей період вже не мала вірогідної різниці з показником клінічно здорових собак (табл. 5.21). Хоча на 14-ту добу активність тканинного активатора плазміногену нормалізувалася і у контрольних тварин, проте в період 3–10-ї діб, порівняно з дослідними групами, вона була вірогідно нижчою в 1,4–1,6 раза.

Подібною виявилась і ситуація з активністю ТАП після видалення злоякісних пухлин. Причому, в другій дослідній групі за використання фленоксу вона нормалізувалася вже на 3-ю добу, а в першій з ацелізином – на 7-му. Незважаючи на певну позитивну динаміку, активність тканинного

активатора плазміногену у контрольних тварин не відновлювалася навіть і на 14-ту добу – $253,6 \pm 16,04 \text{ мм}^2$, що було в 1,3 раза менше за норму ($p < 0,05$) (табл. 5.22). Водночас протягом усіх термінів досліджень у дослідних групах вона була вищою в 1,3–1,6 раза.

Таблиця 5.21

Післяопераційна динаміка ТАП крові за доброякісних пухлин МЗ (мм²)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	323,3±25,1		
до операції (n=65)	255,1±14,22*		
післяопераційний період			
3	206,0±20,17**	294,3±15,62••	238,9±19,02*°
7	203,5±14,3**	318,3±12,39•••	279,5±21,53••
10	228,0±24,04**	314,3±18,24••	318,3±16,24••
14	314,6±16,21	328,8±15,96	322,1±18,39

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, порівняно з клінічно здоровими собаками; 2) •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$, відносно контрольної групи; 3) ° – $p < 0,05$, між дослідними групами

В цілому, оцінюючи стан фібринолізу та враховуючи особливості функціонування його внутрішнього і зовнішнього шляхів, необхідно констатувати наступне. Комплексна дія компонентів фармакологічних схем корекції післяопераційного періоду усуває медіаторний пресинг, тромбінемію та відновлює антитромбічний потенціал організму. Це відображає гальмування ПА і поступове підвищення активності тканинного

активатора плазміногену у ранній післяопераційний період. Подальша швидка нормалізація ПА за паралельного підвищення тканинного активатора плазміногену свідчить про ефективне відновлення функціональності зовнішнього, через ТАП, шляху фібринолізу та відповідно ендотеліальної функції.

Таблиця 5.22

Післяопераційна динаміка ТАП крові за злоякісних пухлин МЗ (мм²)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	323,3±25,1		
до операції (n=65)	188,5±14,3***		
післяопераційний період			
3	184,3±20,11**	237,7±12,18**•	294,0±18,52••
7	257,4±14,28*	326,8±17,35••	298,7±16,57
10	209,1±28,63**	312,9±20,04••	294,3±13,84•
14	253,6±16,04*	322,4±16,63••	333,6±15,98••

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

Виявлені в попередніх дослідженнях порушення спряженості у роботі різних ланок і механізмів системи гемостазу, зокрема рівнів інгібіторів протеїназ, свідчить про високий ризик розвитку гемокоагуляційних ускладнень, що потребує призначення післяопераційних корегуючих схем. Тому нами було вивчено динаміку їх змін у випадку застосування низькомолекулярних гепаринів і нестероїдних протизапальних засобів на фоні використання електрокоагулятора ЕК–150.

Підтвердженням цьому є наростання інгібіторного потенціалу крові, головним чином, за рахунок α_2 -М, який забезпечує ефективний контроль протеолітичних реакцій у каскадних механізмах запалення, гемостазу і фібринолізу.

Динаміка вмісту в плазмі крові α_2 -М в контрольній та дослідних групах виявилась протилежною як за видалення доброякісних, так і злоякісних пухлин (табл. 5.23; 5.24). Зокрема, в першому випадку, на 3-ю добу після електрокоагуляції його рівень зменшився, порівняно з передопераційним періодом, в 1,4 раза ($p < 0,01$) та не мав вірогідної різниці з показником у клінічно здорових тварин. Натомість у дослідних тварин, він ще більше підвищувався і протягом перших 7-ми діб виявився вірогідно вищим у 1,5–1,7 раза ($p < 0,05$), ніж у контрольних. У наступному вони нормалізувалися з 10-ї доби післяопераційного періоду.

Таблиця 5.23

Рівень α_2 -М за різних схем лікування доброякісних пухлин МЗ (г/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	1,43±0,05		
до операції (n=65)	1,81±0,14*		
післяопераційний період			
3	1,30±0,1	2,16±0,32*•	2,24±0,34*•
7	1,35±0,04	1,97±0,19*••	2,05±0,25*•
10	1,34±0,08	1,63±0,21	1,65±0,22
14	1,45±0,07	1,20±0,34	1,41±0,15

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

Таблиця 5.24

Вміст α_2 -М за коригуючої терапії у сук із злоякісними пухлинами (г/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	1,43±0,05		
до операції (n=65)	2,36±0,09***		
післяопераційний період			
3	1,23±0,03**	2,14±0,31*••	2,84±0,57*••
7	1,29±0,05*	1,98±0,19**•••	2,43±0,45*•
10	1,22±0,09*	1,52±0,21	2,06±0,24*••
14	1,32±0,06	1,33±0,12	1,98±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.

За видалення злоякісних пухлин ситуація виявилася подібною. В контрольній групі вміст α_2 -М виявився зниженим до 10-ї доби, тоді як у дослідних був більшим за рівень клінічно здорових собак протягом 7-ми діб, а у другій дослідній групі – 10-ти.

Більш однозначною виявилася динаміка α_1 -ІІІ. Незважаючи на виражені зміни концентрації α_1 -ІІІ у сук із пухлинами МЗ (при доброякісних становила $92,7 \pm 4,56$ мкмоль/л, злоякісних – $109,6 \pm 6,54$ мкмоль/л, за норми $78,6 \pm 1,93$ мкмоль/л), їх хірургічне видалення за допомогою електрокоагулятора призводило до його швидкої нормалізації, починаючи із 3-ї доби післяопераційного періоду, незалежно від патоморфологічного типу

новоутворення. Аналогічні результати отримано при поєднанні електрохірургічного способу і фармакологічної корекції (табл. 5.25; 5.26).

У випадку застосування фармакологічної корекції за доброякісних неоплазій на 3-ю добу активність α_1 -ІІІ знижувалась в 1,1 раза відносно передопераційного рівня та становила за використання НПЗЗ $82,2 \pm 5,48$ мкмоль/л, НМГ – $83,8 \pm 5,62$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялось від показника клінічно здорових тварин.

У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями через 3 доби після їх екстирпації активність α_1 -ІІІ знижувалась, порівняно із показниками собак-пухлиноносіїв, в 1,4 раза і становила за електрохірургічної мастектомії $79,9 \pm 9,24$ мкмоль/л ($p < 0,01$), використання НПЗЗ $77,4 \pm 4,92$ мкмоль/л ($p < 0,001$), НМГ – $80,4 \pm 2,7$ мкмоль/л ($p < 0,001$), вірогідно не відрізняючись від показника клінічно здорових тварин та у подальшому коливаючись в межах фізіологічних показників.

Таблиця 5.25

Динаміка активності α_1 -ІІІ за доброякісних пухлин МЗ у собак (мкмоль/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	78,6±1,93		
до операції (n=65)	92,7±4,56*		
післяопераційний період			
3	76,0±6,11	82,2±5,48	83,8±5,62
7	79,2±7,41	83,1±7,14	80,9±6,23
10	78,0±5,34	87,3±7,53	84,5±4,64
14	87,0±6,32	81,1±5,61	86,6±4,77

Примітка. * – $p < 0,05$, порівняно з клінічно здоровими собаками.

Таблиця 5.26

Активність α_1 -ІІІ за злоякісних новоутворень МЗ у сук (мкмоль/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	78,6±1,93		
до операції (n=65)	109,6±6,54***		
післяопераційний період			
3	79,9±9,24	77,4±4,92	80,4±2,7
7	71,3±6,25	84,2±7,68	81,3±9,12
10	80,1±5,07	76,2±5,86	84,3±6,98
14	82,1±4,23	83,4±7,27	83,2±5,08

Примітка. *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками.

Отже, видалення пухлин МЗ електрохірургічним способом супроводжується в цілому нормалізацією інгібіторного потенціалу крові у собак, що до певної міри відображає контрольованість протеолітичних реакцій. Водночас, формування дефіциту α_2 -М, особливо після видалення злоякісних неоплазій зберігає ризик можливості різних ускладнень. Підвищення його рівня за фармакологічної корекції мінімізує ці ризики, оскільки α_2 -М, як інгібітор протеїназ з імунорегуляторними властивостями здатний контролювати молекулярно-біохімічні реакції пухлинного процесу.

5.3. Післяопераційна динаміка гематологічних показників

Вивчення динаміки гематологічних показників у собак після їх електрохірургічного видалення та фармакологічної корекції дозволило визначити наступні закономірності. За електрокоагуляції доброякісних

пухлин МЗ – $120,3 \pm 2,9$ г/л (табл. 5.27), а також у випадку застосування НПЗЗ – $130,4 \pm 3,3$ г/л на 3-тю добу вміст гемоглобіну залишався на доопераційному рівні, тоді як після призначення НМГ збільшувався в 1,2 раза ($p < 0,001$), вірогідно не відрізняючись від норми та коливаючись в її межах.

Таблиця 5.27

**Динаміка гематологічних показників за фармакологічної корекції
після екстирпації доброякісних пухлин МЗ у сук**

Показники	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, Т/л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, Г/л
клінічно здорові (n=30)	$149,7 \pm 4,3$	$6,2 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,9$	$9,5 \pm 0,4$
до операції (n=65)	$123,4 \pm 3,2^{***}$	$4,9 \pm 0,3^{**}$	$7,0 \pm 0,9^*$	$11,2 \pm 0,5^*$
електрокоагуляція (n=25)				
3	$120,3 \pm 2,9^*$	$5,0 \pm 0,4^*$	$7,6 \pm 0,7^*$	$12,1 \pm 0,5^*$
7	$125,4 \pm 3,6^*$	$5,2 \pm 0,3^*$	$7,0 \pm 0,9^*$	$11,5 \pm 0,4^*$
10	$141,8 \pm 4,6$	$5,9 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,3$
14	$147,5 \pm 4,1$	$6,2 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,8$	$9,8 \pm 0,7$
електрокоагуляція + фармакологічна корекція НПЗЗ (n=20)				
3	$130,4 \pm 3,3^*$	$4,7 \pm 0,2^*$	$6,5 \pm 0,6^*$	$10,6 \pm 0,9$
7	$142,7 \pm 2,9$	$5,5 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$	$10,2 \pm 0,5$
10	$146,4 \pm 4,4$	$5,9 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,6$	$9,5 \pm 0,4$
14	$149,2 \pm 3,6$	$6,4 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$9,8 \pm 0,7$
електрокоагуляція + фармакологічна корекція НМГ (n=20)				
3	$143,4 \pm 3,9^{\circ\circ}$	$5,9 \pm 0,3^{\circ\circ\circ}$	$4,3 \pm 0,5^{\circ\circ}$	$11,9 \pm 0,5^{**}$
7	$144,5 \pm 4,8$	$6,1 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,7$
10	$150,1 \pm 3,3$	$5,8 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,3$	$9,8 \pm 0,4$
14	$149,6 \pm 4,5$	$6,8 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,5$	$10,3 \pm 0,6$

Примітки: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками; 2) $\circ\circ$ – $p < 0,01$; $\circ\circ\circ$ – $p < 0,001$, між дослідними групами.

При цьому встановлено вірогідно більший його рівень у другій дослідній групі ($p < 0,01$), порівняно із першою. В подальшому більш динамічне відновлення концентрації гемоглобіну реєстрували за використання ацелізину – на 7-му добу, порівняно із контрольними собаками, у яких він нормалізувався лише на 10-ту добу.

Подібною виявилась і динаміка концентрації еритроцитів. У контрольній та першій дослідній групі виявляли еритроцитопенію на передопераційному рівні, але в другому випадку вона відновлювалась на 3 дні раніше. Водночас, використання фленоксу супроводжувалось збільшенням їх вмісту одразу після операції в 1,2 раза ($p < 0,05$) до показника клінічно здорових тварин, перевищуючи рівень за ацелізину в 1,3 раза ($p < 0,001$).

В ранній післяопераційний період тривалість ШОЕ суттєво не змінювалась за електрокоагуляції доброякісних пухлин і використання ацелізину, але більш динамічно вона відновлювалась у першій дослідній групі, що зумовлювало скорочення терміну нормалізації на 3 доби. При цьому призначення НМГ спричинювало її скорочення в 1,6 раза – з $7,0 \pm 0,9$ до $4,3 \pm 0,5$ мм/год до рівня клінічно здорових тварин, що було нижче, ніж у собак за корекції НПЗЗ в 1,5 раза ($p < 0,01$).

Мінімальні терміни усунення лейкоцитозу виявлені в собак після корекції НПЗЗ, в яких вміст лейкоцитів нормалізувався на 3-ю добу, знижуючись, порівняно із передопераційним рівнем ($11,2 \pm 0,5$ Г/л) в 1,1 раза – до $10,6 \pm 0,9$ Г/л. Водночас, в цей період за електрокоагуляції і призначення НМГ він зменшувався в 1,1 раза, але без вірогідної різниці із показником до операції. В подальшому вміст лейкоцитів в першому випадку відновлювався повільніше – на 10-ту добу, тоді як в другому – вже на 7-му.

У пацієнтів із злоякісними пухлинами в контрольній і першій дослідній групах впродовж перших трьох діб зберігалась гіпогемоглобінемія на передопераційному рівні (табл. 5.28). Подальша тенденція до відновлення вмісту гемоглобіну була більш динамічною за корекції ацелізином, що

зумовлювало скорочення терміну його відновлення на 3 доби. Призначення фленоксу супроводжувалось підвищенням концентрації гемоглобіну в 1,1 раза ($p < 0,05$) з 113,8 до 129,8 г/л та нормалізацією вже на 7-му добу.

Таблиця 5.28

**Динаміка гематологічних показників за фармакологічної корекції
після екстирпації злоякісних пухлин МЗ у сук**

Показники	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, Т/л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, Г/л
клінічно здорові (n=30)	149,7±4,3	6,2±0,2	3,8±0,9	9,5±0,4
до операції (n=65)	113,8±4,2***	4,5±0,4**	14,1±2,7***	19,9±1,8***
електрокоагуляція (n=25)				
3	115,3±4,6**	4,6±0,5*	13,2±1,9**	19,1±1,5***
7	127,8±4,9**	4,9±0,4*	11,3±1,5**	15,4±1,9**
10	133,7±3,1*	5,2±0,3*	8,7±0,9**	12,8±0,7**
14	146,1±5,6	5,6±0,4	4,5±0,4	11,9±1,2
електрокоагуляція + фармакологічна корекція НПЗЗ (n=20)				
3	117,2±4,8***	4,3±0,3***	9,9±1,6**	16,5±1,6***
7	129,4±3,5**	4,4±0,5**	7,8±1,3*	13,7±1,9*
10	139,9±5,1	5,6±0,4	4,4±0,7	10,9±1,4
14	145,1±3,2	6,1±0,5	4,3±0,6	10,1±1,7
електрокоагуляція + фармакологічна корекція НМГ (n=20)				
3	129,8±4,9**	4,4±0,2***	8,3±1,2**	15,3±1,7**
7	139,9±5,5	5,6±0,4	4,9±0,4°	11,2±1,5
10	143,6±4,1	5,5±0,7	4,3±0,5	10,6±1,3
14	150,2±3,8	6,4±0,3	4,2±0,6	10,2±1,8

Примітка: 1) * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з клінічно здоровими собаками. 2) ° – $p < 0,05$ між дослідними групами

У всіх групах через 3 доби концентрація еритроцитів не зазнавала суттєвих змін відносно передопераційного рівня, але за корекції НМГ вже на 7-му добу підвищувалась в 1,2 раза ($p < 0,05$) до норми, тоді як подібні зміни встановлені у випадку застосування НПЗЗ на 10-ту добу, електрокоагуляції – 14-ту добу, що свідчить про більш динамічне її відновлення в другій дослідній групі.

Порівняно із передопераційним рівнем, ШОЕ через 3 доби знижувалася у контрольних собак – в 1,1 раза до $13,2 \pm 1,9$ мм/год, корекції ацелізином – в 1,4 раза до $9,9 \pm 1,6$ мм/год, фленоксом – 1,7 раза, але при цьому вони достовірно не відрізнялись від нього. Проте, наступна динаміка її відновлення виявилась більш інтенсивною у дослідних групах, в яких нормалізація ШОЕ встановлена на 10-ту добу за використання НПЗЗ, 7-му добу – НМГ.

Вміст лейкоцитів, відносно показнику до операції – $19,9 \pm 1,8$ Г/л, впродовж трьох діб після електрокоагуляції не зазнавав суттєвих змін – $19,1 \pm 1,5$ Г/л, корекції ацелізином знижувався в 1,2 раза до $16,5 \pm 1,6$ Г/л, фленоксом – 1,3 раза до $15,3 \pm 1,7$ Г/л, але вірогідна різниця при цьому встановлена не була ($p > 0,05$). Проте, подальше їх зниження виявилось більш динамічним у собак дослідних груп із скорочення тривалості лейкоцитозу, порівняно із дослідною на 3–4 доби.

В основу запропонованих протоколів лікування сук із пухлинами МЗ покладене інгібування патологічної взаємодії тромбоцит–пухлинна клітина та мінімізація впливу факторів, які активують їх агрегацію. У пацієнтів із доброякісними пухлинами МЗ (табл. 5.29) передопераційна концентрація тромбоцитів ($382,9 \pm 22,1$ Г/л) після мастектомії та призначення коригуючої терапії коливалась в межах фізіологічних показників за відсутності вірогідної різниці між групами. У всіх групах із злоякісними неоплазіями встановлено, що впродовж 3-х діб вміст тромбоцитів у крові залишався низьким, коливаючись на рівні передопераційного показника, а вже на 7-му добу відновлювався до рівня фізіологічної норми (табл. 5.30).

Таблиця 5.29

Вмісту тромбоцитів за корекції у сук із доброякісними пухлинами (Г/л)

Період, доба	Контрольна (n=25)	Дослідна перша (n=20)	Дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	392,5±21,3		
до операції (n=65)	382,9±22,1		
післяопераційний період			
3	356,9±18,9	367,5±22,4	364,7±26,8
7	375,1±15,8	358,6±26,1	355,6±30,4
10	378,2±16,4	362,3±25,2	358,9±28,1
14	388,6±18,2	369,4±29,9	370,2±27,9

Таблиця 5.30

Динаміка вмісту тромбоцитів за різних схем лікування злоякісних пухлин МЗ у сук (Г/л)

Період, доба	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	392,5±21,3		
до операції (n=65)	306,8±19,7**		
післяопераційний період			
3	310,4±19,4*	308,2±21,1**	311,2±23,7*
7	359,3±15,2	365,7±22,8	379,8±18,5
10	366,7±16,8	360,3±20,7	362,1±26,0
14	367,1±19,1	352,4±26,9	361,5±30,9

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, порівняно із клінічно здоровими собаками.

Виявлена динаміка гемостазіологічних показників характеризує коагуляційний потенціал та ступінь вираження запальної реакції і свідчить про нормалізацію судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, більш раннє усунення запальної реакції у ділянці оперативного втручання, що ліквідує перевантаження та забезпечує функціональне відновлення системи гемопоезу.

За доброякісних пухлин корекція фленоксом зумовлює ліквідацію анемії одразу після їх екстирпації, ацелізином – на 7-му добу, використання НПЗЗ спричинює скорочення тривалості післяопераційного лейкоцитозу, порівняно із НМГ на 4 доби, контролем – 7 діб. За злякисних новоутворень НМГ зменшує термін відновлення гематологічних показників на 7 діб, НПЗЗ – 4 доби. При цьому нормалізація гематологічних показників пов'язана із виключенням впливу медіаторів гострофазної реакції на гемопоез та ендотеліальну функцію, зниженням активності механізмів утворення тромбіну та збереження кількості еритроцитів і тромбоцитів внаслідок протизапального, гемостатичного, антитромбічного та імуностимулюючого впливу засобів фармакологічної корекції.

5.4. Післяопераційна динаміка рівнів оксиду азоту, малонового діальдегіду та білкової картини крові

Вивчено рівень оксидативного стресу, який є невід'ємною частиною неоплазійного процесу, при застосуванні різних підходів до лікування даної патології. Встановлено, що найкращі результати отримано при використанні комбінованої схеми, яка включала електрохірургічне видалення новоутворення із наступним призначенням фармакологічної корекції.

Післяопераційний період за доброякісних неоплазій МЗ характеризувався впродовж перших трьох діб високим рівнем МДА, який відповідав передопераційному, із наступним інтенсивним зниженням на 7-му добу за електрокоагуляції та застосування НМГ в 1,2 раза ($p < 0,001$), корекції НПЗЗ – 1,4 раза ($p < 0,001$) (табл. 5.31). При цьому більш динамічне його

відновлення за ацелізину відображалось вірогідно нижчим рівнем МДА на 7-му ($p<0,05$) і 10-ту ($p<0,001$) добу, порівняно із використанням фленоксу, що зумовило нормалізацію вмісту на 3 доби раніше, ніж у цій та контрольній групах.

Таблиця 5.31

Динаміка рівня МДА за видалення доброякісних пухлин МЗ (мкмоль/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	9,8±0,45		
до операції (n=65)	16,9±0,42***		
післяопераційний період			
3	16,3±0,26***	17,2±0,23***	15,9±0,41***°
7	14,0±0,4***	12,4±0,38***•	13,6±0,37***°
10	12,5±0,29***	10,6±0,21••	12,1±0,26***°°
14	10,3±0,32	11,2±0,44	9,9±0,53

Примітки: 1) *** – $p<0,001$ порівняно з клінічно здоровими собаками. 2) • – $p<0,05$; •• – $p<0,001$ відносно контрольної групи; 3) ° – $p<0,05$; °° – $p<0,01$; °°° – $p<0,001$ між дослідними групами.

За злякисних новоутворень МЗ операція не спричинювала вплив на вміст МДА впродовж 3-х діб, який не виходив за межі передопераційного показника, проте після цього реєстрували його зниження у 1,5 раза ($p<0,001$) за електрокоагуляції, 1,2 раза – застосування НПЗЗ ($p<0,001$) та НМГ ($p<0,01$) і подальше відновлення у собак дослідних груп на 14-ту добу, тоді

як у контролі перевищення, порівняно із клінічно здоровими тваринами, складало 1,3 раза ($p < 0,001$) (табл. 5.32).

Таблиця 5.32

**Динаміка МДА за різних схем корекції у сук із злоякісними
неоплазіями МЗ (мкмоль/л)**

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	9,8±0,45		
до операції (n=65)	24,6±0,95***		
післяопераційний період			
3	24,5±0,55***	23,6±0,53***	24,6±0,49***
7	16,7±0,73***	19,8±0,25***••	21,2±0,65***••°
10	13,2±0,31***	15,1±0,41***••	14,7±0,34***••
14	12,5±0,2***	10,8±0,37•••	10,5±0,29•••

Примітки: 1) *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками; 2) •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$ відносно контрольної групи; 3) ° – $p < 0,05$, між дослідними групами.

Оцінку динаміки відновлення ендотеліальної функції за різних схем лікування проводили за вмістом оксиду азоту. В попередніх дослідженнях було встановлено достовірну різницю концентрації оксиду азоту у крові в передопераційний період (становила за злоякісних новоутворень – $42,9 \pm 4,9$ мкмоль/л, доброякісних – $29,7 \pm 4,03$ мкмоль/л), що свідчить про наявність оксидативного стресу в першому, при його відсутності у другому випадку.

Подальше вивчення насиченості оксидом азоту крові у тварин з пухлинами МЗ дозволило зробити висновок про те, що за доброякісних пухлин він не зазнавав змін, коливаючись в межах показника клінічно здорових тварин (табл. 5.33).

Таблиця 5.33

Вміст оксиду азоту у крові залежно від схеми лікування сук із доброякісними неоплазіями МЗ (мкмоль/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	32,1±1,82		
до операції (n=65)	28,2±3,67		
післяопераційний період			
3	33,3±3,04	32,7±3,71	34,4±2,5
7	28,5±2,51	29,8±3,95	31,2±2,45
10	29,3±2,94	30,6±4,13	30,6±3,58
14	30,2±3,28	29,2±2,76	28,2±2,57

У собак із злоякісними новоутвореннями впродовж трьох діб його вміст знижувався за електрокоагуляції у 1,2 раза, у випадку корекції НПЗЗ – 1,2 раза, НМГ – 1,3 раза (табл. 5.34). При цьому, порівняно із передопераційним рівнем, у контрольних сук вірогідна різниця не виявлена, а у дослідних вона була присутня як за ацелізину ($p < 0,05$), так і фленоксу ($p < 0,001$). Починаючи із 3-ї доби вміст оксиду азоту нормалізувався у всіх групах.

Тобто, призначення фармакологічної корекції усувало метаболічні

порушення, в основі яких лежала активацію пероксидного окиснення ліпідів на тлі дефіциту факторів антиоксидантного захисту, за рахунок гальмування гострофазної реакції і механізмів тромбоутворення.

Таблиця 5.34

Динаміка вмісту оксиду азоту за різних протоколів лікування собак із злоякісними пухлинами МЗ (мкмоль/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	32,1±1,82		
до операції (n=65)	44,3±2,17***		
післяопераційний період			
3	38,2±3,18	35,8±2,64	35,0±0,85
7	37,7±2,56	32,2±1,91	33,6±2,48
10	36,1±1,07	31,2±4,51	32,2±3,09
14	34,2±1,96	29,3±1,24	30,5±4,55

Примітка. *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками.

Рівень загального білку у собак із неоплазіями МЗ був знижений, порівняно із нормою (63,1±3,21 г/л), за доброякісних форм в 1,5 раза ($p < 0,01$), злоякісних – 1,3 раза ($p < 0,01$). На 3-ю добу, порівняно із передопераційним вмістом – 43,0±4,56 г/л, у пацієнтів після електрокоагуляції доброякісних пухлин від практично не змінювався – 43,6±2,05 г/л, а у дослідних збільшувався: за корекції ацелізином – в 1,2 раза, фленоксом – 1,3 раза, вірогідна різниця при цьому була відсутня (табл. 5.35). Хоча, на відміну від контрольної і першої дослідної, в другій дослідній групі

концентрація загального білка відповідала нормі та в подальшому не виходила за її межі. Водночас, у контрольній групі підвищення його вмісту спостерігали після 10-ї доби із відновленням на 14-ту добу, а у випадку призначення НПЗЗ – вже на 7-му та нормалізацію на 10-ту добу.

Таблиця 5.35

Динаміка вмісту загального білку (г/л) за доброякісних пухлин

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	63,1±3,21		
до операції (n=65)	43,0±4,56**		
післяопераційний період			
3	43,6±2,05***	51,1±1,76**••	55,3±5,62
7	45,3±3,67**	53,3±1,59*	57,2±3,12•
10	45,9±4,01**	55,7±4,35	54,4±4,98
14	52,6±7,13	57,8±5,14	55,5±6,08

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

Після електрокоагуляції злоякісних новоутворень (табл. 5.36) гіпопротеїнемія, відносно передопераційного рівня, поглиблювалася в 1,3 раза ($p < 0,001$), утримувалася протягом всього періоду спостереження: через 14 діб вміст загального білку був нижче норми в 1,4 раза ($p < 0,01$). У собак дослідних груп, навпаки, за корекції НПЗЗ на 3-ю добу він суттєво не змінювався, але в подальшому збільшувався із відновленням на 10-ту добу, а у випадку призначення НМГ одразу підвищувався в 1,1 раза до норми.

Таблиця 5.36

Концентрація загального білку (г/л) за злякисних новоутворень

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	63,1±3,21		
до операції (n=65)	50,2±1,53**		
післяопераційний період			
3	38,2±2,16***	52,0±2,74*••	57,0±4,77••
7	40,5±6,11**	54,3±1,86*•	56,6±3,92•
10	46,3±4,21**	58,1±3,15•	54,7±4,35
14	46,0±4,67**	57,4±4,77	54,1±5,25

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

Отримані результати свідчать про відсутність порушень рівня альбуміну як в передопераційний період, так і після проведення лікування, незалежно від нозологічної форми та використаної схеми: він коливався в межах фізіологічних показників у всіх групах тварин за відсутності достовірної різниці між ними (табл. 5.37; 5.38).

Таким чином, можна стверджувати, що запропоновані протоколи фармакологічної корекції системи гемостазу нормалізують білковий профіль, а тим самим активують імунну систему, врівноважують гемостазіологічний баланс, оптимізують регенеративні процеси в організмі, чим забезпечують не тільки функціональне і структурне відновлення організму, а й не допускають дисемінацію пухлинних клітин.

Таблиця 5.37

Динаміка вмісту альбуміну за доброякісних пухлин МЗ (г/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	31,2±2,23		
до операції (n=65)	30,8±3,65		
післяопераційний період			
3	28,1±2,62	27,8±5,57	25,9±1,5*
7	27,3±4,24	26,8±4,71	27,2±2,61
10	26,2±4,16	28,9±5,15	28,0±3,18
14	24,3±3,08	29,3±6,04	27,8±5,67

Таблиця 5.38

Динаміка рівня альбуміну у собак із злоякісними пухлинами (г/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	31,2±2,23		
до операції (n=65)	28,3±2,86		
післяопераційний період			
3	32,3±4,51	34,7±1,87	31,9±2,98
7	31,8±5,27	33,7±4,91	31,0±2,77
10	29,9±4,72	31,5±3,21	29,5±3,46
14	30,6±2,31	34,0±3,77	29,8±2,95

Враховуючи наявність запальної реакції, що супроводжує неоплазійний процес, з метою оцінки інтенсивності інгібіторної системи, яка необхідна для відновлення рівноваги гемостазіологічних механізмів, визначали вміст церулоплазміну – одного із медіаторів, які регулюють активність протеолітичних ферментів. Як свідчать отримані результати, у собак із пухлинами МЗ реєстрували зниження рівня церулоплазміну ($p < 0,001$), порівняно із нормою, за злоякісних неоплазій у 1,3 раза до $22,9 \pm 0,42$ мг/л, доброякісних у 1,2 раза до $23,6 \pm 0,32$ мг/л.

Після видалення доброякісних пухлин відбувалось підвищення концентрації церулоплазміну у всіх групах відносно передопераційного рівня ($p < 0,001$): за електрохірургічної мастектомії в 1,7 раза, застосуванні НПЗЗ – 1,6 раза, НМГ – 1,5 раза (табл. 5.39).

Таблиця 5.39

Динаміка вмісту церулоплазміну за доброякісних пухлин МЗ (мг/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	28,7±0,34		
до операції (n=65)	23,6±0,32***		
післяопераційний період			
3	39,5±4,05**	37,9±3,27**	35,9±1,54***
7	36,7±3,29*	34,1±2,34*	33,6±1,17**
10	35,9±2,64**	28,5±3,19	32,3±1,27*
14	31,3±4,33	26,2±2,47	27,7±2,34

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками.

Наступна тенденція до його зниження виявилася більш динамічною за використання ацелізіну, що зумовило скорочення терміну відновлення на 4 доби, порівняно із електрокоагуляцією та застосуванням фленоксу.

За злоякісних новоутворень динаміка церулоплазміну була подібною, але відрізнялась більшим рівнем надлишкового його накопичення. Зокрема, на 3-ю добу у контрольній та другій дослідній групі його вміст перевищував передопераційні показники в 1,9 раза, першій дослідній – 1,7 раза, із більш ранньою, на 3 доби, нормалізацією в останньому випадку (табл. 5.40).

Таблиця 5.40

Рівень церулоплазміну за злоякісних пухлин МЗ (мг/л)

Період, доба	Група		
	контрольна (n=25)	дослідна перша (n=20)	дослідна друга (n=20)
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
клінічно здорові (n=30)	28,7±0,34		
до операції (n=65)	22,9±0,42***		
післяопераційний період			
3	43,6±2,78***	38,4±2,68**	44,1±5,57**
7	41,5±5,09*	37,1±2,26**	39,4±2,84**
10	38,1±4,37*	32,2±3,47	34,2±1,86**
14	36,4±4,61	26,3±4,85	31,2±3,44

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, порівняно з клінічно здоровими собаками.

Можна припустити, що динаміка відновлення церулоплазміну пов'язана із його участю в гострофазній реакції, інтенсивність якої він відображає. При цьому застосування комплексної фармакологічної корекції

супроводжується більш раннім відновленням його вмісту – у випадку призначення нестероїдного протизапального засобу на 10-ту добу, низькомолекулярного гепарину – на 14-ту добу.

Запропоновані протоколи післяопераційної корекції включають фармакологічні засоби, які довели свою ефективність в гуманній онкології [370, 379, 420], але в такій комбінації вони не застосовувались. Направленість лікувального впливу пов'язана із тим, що хірургічна травма спричинює додаткове навантаження на гемостазіологічну систему за рахунок збільшеного надходження тканинного фактора, медіаторів гострофазної реакції, посилення метаболічних порушень, зокрема поглиблення ендогенної інтоксикації.

Відомо [414], що електрокоагуляція пухлин зменшує об'єм крововтрати, але у сук за неоплазій МЗ все рівно посилюється коагуляція із поглибленням дефіциту фібриногену, чого можна уникнути завдяки гемостатичній та антифібринолітичній дії запропонованих протоколів. Водночас, у дослідних групах встановлено більш динамічне зниження рівня РФ, пов'язане із зменшенням інтенсивності гострофазної відповіді, тромбоутворення на фоні посилення фібринолітичної активності за рахунок протизапальної, антитромбічної та фібринолітичної дії лікарських засобів.

Визначене врівноваження гемостазіологічних процесів за фармакологічної корекції, на відміну від електрокоагуляції, відбувалось завдяки нормалізації як внутрішньої, так і зовнішньої ланок коагуляції шляхом усунення впливу активуючих чинників на ендотелій судин (цитокіни) та механізм коагуляції (тромбіну).

В умовах встановленого післяопераційного пригнічення фібринолізу, транексам повертає її в збалансований стан шляхом інактивації утворення плазміну [428], а НМГ блокуванням фактору Ха зумовлюють антикоагуляційний ефект [368, 369]. Водночас утримання високої концентрації цього маркеру протягом 7–10 діб із наступною нормалізацією

узгоджується із інтенсивністю протеолітичної реакції за протизапального впливу на неї [384, 390].

Захист і відновлення функції ендотелію судин та усунення тромбінемії комбінацією фармакологічних засобів [60] пояснює скорочення термінів тривалості анемії та лейкоцитозу незалежно від їх патоморфологічного типу, а також нормалізацію умісту тромбоцитів за злоякісних пухлин МЗ порівняно із електрокоагуляцією.

Незважаючи на відсутність порушень після екстирпації пухлин МЗ у сук вмісту оксиду азоту, спостерігали високий рівень МДА, який відображає ступінь ендогенної інтоксикації, позитивна динаміка якого у дослідних тварин спричинена зменшенням концентрації токсичних для клітин проміжних продуктів ПОЛ шляхом безпосереднього блокування механізмів їх утворення, насамперед медіаторів запалення, та опосередковано – стабілізацією антитромбічну функцію ендотелію [251, 253].

Призначення корегуючих протоколів дозволяло нормалізувати білковий профіль, порушення якого призводили до диспротеїнемії, ймовірно за рахунок врівноваження механізмів, за яких відбувалось їх значне споживання та виключення впливу гальмівних чинників на механізм синтезу [257, 286, 391].

Таким чином, у сук із неоплазіями молочної залози поєднання імуностимулюючої, антикоагуляторної і протизапальної дій післяопераційної фармакологічної корекції сприяє зниженню ризику прогресування захворювання.

Матеріали розділу 5 опубліковано в статтях [496–505].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нині, незважаючи на значну поширеність пухлин МЗ серед дрібних домашніх тварин, відсутня єдина інформаційна база онкохворих тварин, яка включала б інформацію про пацієнтів, опис загальних і патологічних змін, протоколи лікування та результати їх застосування. При цьому [506], відсутній єдиний методологічний підхід до верифікації новоутворень, а адаптована до тварин гістологічна класифікація за L.N. Owen (1980) недостатня для висвітлення патогномонічних ознак неоплазій і тому потребує корекції із урахуванням новітніх поглядів на механізми їх розвитку. Нагальним [506, 507] є доповнення клінічної TNM класифікації імуногістохімічним профілем новоутворень, включення до неї молекулярно-генетичних характеристик, що дозволить не тільки більш точно визначати перспективи перебігу хвороби, а й рекомендувати оптимальну тактику лікування.

Мало вивченими залишаються питання патогенезу неоплазій і молочної залози, зокрема [68, 91, 374]. У більшості випадків визначається один або декілька показників, які відображають лише напрямок зрушення коагуляційних і протеолітичних механізмів, але не розкривають суті змін. До захворювань, для яких вивчення гемостазіологічного статусу як важливої ланки патогенезу, є актуальним, насамперед, слід віднести пухлини.

Крім того, базуючись на наявних наукових публікаціях, можна стверджувати, що вивченню патогенезу неоплазійного процесу приділяється недостатня увага, тому спроби використання схем лікування, запозичені із гуманної медицини не дозволяють отримати прийнятний рівень позитивних результатів. Недосконалість методологічних підходів до комплексного дослідження тварин із неоплазіями МЗ не дозволяє об'єктивно оцінити особливості ураження тканин і ступінь їх поширеності, а також більш точно визначити лікувальний ефект.

Погіршення ситуації щодо пухлин МЗ у собак, можна пояснити також

недостатньою ефективністю їх лікування, тому збільшення їх загальної кількості відбувається як за рахунок первинних спонтанних неоплазій, так і пацієнтів із рецидивами і метастазами. Така ситуація спонукає до проведення комплексних досліджень у напрямку удосконалення техніки хірургічного втручання та вивчення патогенетичних механізмів, розкриття яких дасть змогу обрати ланки впливу консервативних засобів.

Моніторингові дослідження підтвердили високий рівень захворюваності собак на пухлини та значну поширеність неоплазійних уражень МЗ на фоні негативної динаміки реєстрації даної патології, що характерно також для інших регіонів України та зарубіжжя [27, 28, 30–32]. Зокрема, кількість собак із новоутвореннями різних органів і тканин в м. Дніпро збільшилась в 1,8 раза з 6,3 % до 11,3 %, рівень неоплазійного ураження МЗ впродовж останніх років коливався в межах 29,7–40,2 %. Наявну ситуацію щодо пухлинних хвороб у собак, зокрема і уражень МЗ можна охарактеризувати як критичну. Кількість реєстрації тварин із спонтанними новоутвореннями неухильно збільшується на фоні зменшення віку онкохворих пацієнтів та посилення тяжкості перебігу.

Аналіз сприйнятливості до пухлин МЗ засвідчив, що дана патологія в більшості випадків діагностується у самок (97,6 % проти 2,4 % у самців) в віці від 6 до 11 років (65,7 % всіх реєстрацій), приблизно за рівної кількості доброякісних і злоякісних пухлин, що узгоджується із результатами інших науковців [27, 40–42], хоча, враховуючи негативну тенденцію поширення новоутворень та посилення дії несприятливих чинників, зокрема, оточуючого середовища, неконтрольованого застосування засобів гормональної контрацепції, кількість пацієнтів із злоякісним типом починає превалювати.

Незважаючи на багатогранність клінічних ознак неоплазійного процесу, були виділено загальні особливості, пов'язані, на нашу думку, із об'ємом залозистої тканини МЗ, які узгоджуються із результатами дослідження сук в інших регіонах [37, 127, 128]: у переважній кількості пацієнтів процес локалізувався в одному пакеті (58,9 %) – четвертому

(20,8 %) або п'ятому (35,2 %), за величини патологічного вузла від 6 до 10 см (доброякісні – 58,3 %, злоякісні – 53,0 % випадків). Додатково встановлена максимальна ймовірність злоякісного перебігу у молодих тварин (до 2 років), за локалізації в краніальних парах молочної залози, у випадках нерегулярних в'язок або їх відсутності (коефіцієнт злоякісності 1,3:1), застосування гормональних засобів контрацепції. При цьому кастрація сук старших 3 років не дозволяла знизити відсоток пацієнтів із раком молочної залози, який за збільшенням віку підвищувався вдвічі – із 20 до 40 %.

Встановлений рівень ураження собак різних порід в умовах м. Дніпро, можна пояснити лише величиною їх популяцій, на що вказують також інші дослідники [28]. Хоча за наявності більшого об'єму інформації щодо породної сприйнятливості, можливо, можна було виявити певні закономірності, зокрема генетичну схильність, які мали б клініко-діагностичне та прогностичне значення.

Узагальнення результатів вивчення місцевих змін дозволяє припустити їх прогностичне значення, хоча це питання є дискусійним [61, 142]. Так, при вивченні клінічних ознак новоутворень МЗ встановлено, що характер поверхні, співвідношення з оточуючими тканинами, наявність виразок, ступінь вираження набряку і болю мають високий ступінь зв'язку із розміром, стадією захворювання і патоморфологічним типом новоутворення. У більшості випадків доброякісний перебіг супроводжується незначною або помірно вираженою запальною реакцією, рівномірною проліферацією, яка не виходить за межі утвореної капсули. За злоякісних же неоплазій інтенсивність клінічних ознак запалення та його агресивність значно вищі, що спричинює залучення оточуючих тканин, збільшення об'єму пухлинної тканини та відбувається нерівномірно в різних ділянках.

Багатофакторність впливу екологічних чинників на організм, в тому числі і на тварин, є однією із можливих причин відсутності інформації щодо їх ролі в розвитку пухлин МЗ у собак. Як показали представлені дослідження, поширеність новоутворень МЗ у собак певним чином залежить

від екологічного стану території та рівня надання ветеринарної допомоги, що знайшло відображення у високій частоті реєстрації зазначеної патології із переважанням злоякісного перебігу: в першому випадку у екологічно забруднених містах, в другому – у селах і невеликих селищах.

Незважаючи на різноманіття неоплазійних уражень МЗ у сук, які досить детально описані [37, 111, 112], отримані результати дослідження свідчать про найбільшу поширеність за злоякісного перебігу інфільтруючих карцином різного ступеня зрілості (33,5 % від загальної кількості новоутворень), а за доброякісного – фіброаденом (21,3 %) і фібром (27,4 %).

Система гемостазу, будучи багатофункціональною, є важливою складовою патогенетичних механізмів, як за неоплазійного процесу загалом, так і окремих його ланок – гострофазної реакції і апоптозу, зокрема [227, 437, 438, 509]. Проте дослідження цього питання у ветеринарній медицині практично не проводились.

Гемостазіологічний статус у сук із новоутвореннями молочної залози наочно відображає боротьбу організму, який себе захищає, та пухлини, яка прагне до розвитку і поширення. Незважаючи на достатньо широкі індивідуальні межі коливань маркерів гемостазіологічного статусу у пацієнтів, його загальною особливістю у онкохворих тварин є посилення механізмів згортання крові та пригніченням її фібринолітичної активності. Ступінь вираження коагуляційних порушень був більше виражений за злоякісних новоутворень, порівняно із доброякісними неоплазіями МЗ.

На посилення коагуляційних процесів крові вказує надлишкова концентрація в плазмі крові фібриногену, середні рівні якого збільшувались ($p < 0,001$) за злоякісного перебігу в 2,3 рази, доброякісного – 1,2, а також розчинного фібрину – вміст складав відповідно $49,8 \pm 5,23$ і $30,7 \pm 4,14$ мг/100 мл ($p < 0,001$). Висока концентрація розчинного фібрину в крові є наслідком функціонування пухлини, яка не тільки безпосередньо продукує тромбін, а й впливає на тканинний фактор, активуючи його перетворення із протромбіну. Також це є відповіддю на підвищення рівня

інтерлейкіну-6, який секретується макрофагами, що підтверджується деякими авторами [60]. В той же час, у роботі вперше встановлено залежність рівня продуктів метаболізму фібрину/фібриногену від ступеня вираження гострофазної реакції: чим вище їх концентрація, тим сильніші ознаки запальної реакції. Тобто, система фібриноген/фібрин приймає безпосередню участь у механізмах пухлинної трансформації, а також ініціації, моніторингу і управлінні гострофазною реакцією.

При вивченні патогенетичних механізмів коагулопатії за неоплазій МЗ було виявлено, що їх доброякісний перебіг характеризується статистично достовірним порушенням тільки зовнішнього шляху згортання, а злоякісний – додатково і внутрішнього. Про це свідчили середньостатистичні показники тривалості ПТ-тесту, які перевищували показники клінічно здорових тварин за доброякісних неоплазій у 3,2 раза, злоякісних – у 5,1 раза ($p < 0,001$), а також АЧТЧ-тесту – лише за доброякісного типу в 1,5 раза ($p < 0,001$). Тобто, у таких пацієнтів має місце подовження зазначених маркерів, що, ймовірно, виникає внаслідок послідовної зміни активації внутрішнього і зовнішнього механізмів згортання та виснаженням їх ресурсів.

Одиничні дослідження, присвячені альтеративним процесам за пухлин у собак, свідчать про те, що у клінічно здорових тварин фібринолітична система знаходиться в стані мінімальної активності, однак після утворення фібрину і формування тромбу в судинному руслі вона різко посилюється [510]. У собак із новоутвореннями МЗ, порівняно із клінічно здоровими тваринами, встановлено низький рівень СФА, зумовлений її антикоагуляційною функцією через механізм ініціалізації переходу плазміногену в плазмін, який регулює утворення фібринового згустку, та, відповідно, його нестачею внаслідок надмірних витрат. Зниження фібринолітичної активності в онкохворих пацієнтів спричинено також посиленням під впливом неоплазійних клітин, продукції ендотелієм інгібіторів: активатора плазміногену першого типу, а також урокіназного типу. Вважається, що рівень і співвідношення експресії різних компонентів

системи активації плазміногену в пухлинній тканині може слугувати показником метастатичної та інвазивної активності новоутворення [511].

Активну участь в онкогенезі відіграють інгібітори протеїназ, які, являючись гострофазними білками, виконують протективну роль, максимально обмежуючи самопошкодження тканин за рахунок інактивації лізосомальних ферментів, які вивільняються із змінених клітин, а також нейтралізації протеолітичних ензимів, секретованих фагоцитами. Вони забезпечують коректну ступінь активації систем: калікреїн-кінінової і згортання крові [215, 217, 220]. Нами було встановлено, що одним із факторів, які спричинюють низький рівень протеолізу є висока активність окремих його інгібіторів, зокрема, α_1 -ІІ і α_2 -М, вміст яких за злоякісних неоплазій вірогідно перевищував показники клінічно здорових тварин ($78,6 \pm 1,93$ мкмоль/л, $1,43 \pm 0,05$ г/л) в 1,3 ($p < 0,01$) та 1,6 ($p < 0,001$) раза, відповідно. Підвищення активності інгібіторів у крові пацієнтів із новоутвореннями, ймовірно, зумовлене відповідною реакцією на активацію протеолізу, яка, з одного боку, виконує захисну функцію, з другого – є фактором неоплазійної агресії. Крім того, α_2 -М спричинює безпосередню цитотоксичну дію шляхом гальмування трансформації клітинних ліній, а також опосередкований протипухлинний вплив через імунну систему [512]. Таким чином, стан протеїназ-інгібіторної системи у онкохворих пацієнтів пов'язаний із функціональною активністю пухлинної тканини та реакцією тканин організму на пошкодження, а виявлені закономірності доводять важливість її ролі в патогенезі неоплазій.

Наявні за пухлин МЗ порушення фізіологічних процесів регулюються оксидом азоту, на що вказують наукові роботи в гуманній медицині [431, 513, 514]. Встановлене достовірне ($p < 0,01$) перевищення його рівня за злоякісних неоплазій МЗ, порівняно із доброякісними, в 1,4 раза, а клінічно здоровими тваринами – в 1,3 раза, вказує на кореляцію експресії оксиду азоту із ступенем пошкодження ендотеліальної функції та агресивністю новоутворення, зумовлену, зокрема, продукцією протизапальних цитокінів,

участю в функціонуванні ендотелію та процесах регуляції тону судинної стінки. Підвищена і тривала продукція NO на фоні тканинної гіпоксії і синтезу прозапальних цитокінів може, з одного боку, призводити до активації онкогену p53 та формування мутантних клітин, які дають початок росту пухлини, а з другого боку, сприяти продукції ангіостимулюючого фактору, що забезпечує розвиток судинної сітки неоплазії [242].

Як відповідь на пошкодження тканин, пов'язана із розвитком і розповсюдження новоутворення, відбувається активація пероксидного окиснення ліпідів із накопиченням продуктів вільнорадикального окиснення, які посилюють інтоксикацію, викликають токсичне пошкодження, порушення функції та загибель клітин. Рівень збільшення вмісту МДА, як маркера порушень в системі "ПОЛ–антиоксиданти", характеризує тяжкість процесу: порівняно із клінічно здоровими тваринами за злоякісних неоплазій встановлено перевищення його рівня в 2,1 раза ($p < 0,001$), доброякісних – в 1,5 раза ($p < 0,01$) за різниці між групами в 1,4 раза ($p < 0,05$). В 11 % пацієнтів за доброякісних та 9 % тварин за злоякісних пухлин присутня фізіологічна рівновага між процесами вільнорадикального окиснення та дією антиоксидантної системи, надлишкове накопичення МДА встановлено в 58 та 68 %, зниження – 31 та 26 % сук, відповідно.

При цьому, низький вміст у крові МДА у більшості випадків характеризує початкові стадії канцерогенезу, за яких відбувається зменшення активності супероксиддисмутази та посилення – каталази, зумовлене пригніченням рівня утворення гідроксид-аніону радикалу, необхідного для контролю інтенсивності проліферації тканин шляхом фрагментації молекул ДНК, а підвищення концентрації даного маркера спричинене високою інтенсивністю окиснювальних процесів і функціональною неспроможністю механізмів антиоксидантного захисту внаслідок виснаження ресурсів [515].

Незважаючи на доведену перевагу катаболічних механізмів над анаболічними у пацієнтів із неоплазіями, питання білкового профілю залишається дискусійним [60]. Результатами роботи встановлено відхилення

концентрації загального білку як в бік зменшення, так і збільшення, а також коливання в межах фізіологічної норми, хоча середньостатистичні дані свідчать про його зниження, порівняно із клінічно здоровими тваринами, за доброякісних неоплазій в 1,4 раза ($p < 0,01$), злоякісних – в 1,1 раза ($p < 0,05$) та різниці між ними в 1,2 раза ($p < 0,05$), що зумовлено порушенням рівноваги між процесами синтезу і розпаду білків та інших високомолекулярних сполук; виснаженням ресурсів внаслідок посилення продукції білків і нуклеїнових кислот, необхідних для збереження високого рівня ділення пухлинних клітин та конкурентної боротьби між організмом і пухлиною за амінокислоти, як складові компоненти для побудови протеїнів.

Концентрація альбуміну в крові пацієнтів із новоутвореннями МЗ в значній мірі залежала від особливостей перебігу захворювання у конкретного пацієнта, але в абсолютній більшості випадків – за доброякісних 77 %, злоякісних – 69 %, не виходила на фізіологічні межі, тому середньостатистичні показники між онкохворими і клінічно здоровими тваринами не мали достовірної різниці.

В гуманній медицині доведена участь церулоплазмiна в транспорті і обміні міді, біогенних амінів за новоутворень у людей [251, 481], але у ветеринарній медицині їх біологічна роль вивчена лише за патології МЗ незапального характеру [440]. Встановлено, що за доброякісних пухлин МЗ у собак його вміст у більшості випадків був зниженим (46 %), або відповідав фізіологічній нормі (37 %), тоді як за злоякісних, як правило, реєстрували зниження (34 %) чи підвищення (43%), а середньостатистичний рівень в першому випадку виявився зниженим в 1,2 раза ($p < 0,01$), другому – відповідав показникам клінічно здорових тварин за різниці між групами в 1,1 раза ($p < 0,05$), що зумовлено виснаженням ресурсів внаслідок участі в гострофазній реакції, ангіогенезі, гальмуванні окиснення ліпідів.

Думки дослідників щодо впливу величини пухлин на їх агресивність суттєво різняться [60, 127], хоча результати представленої роботи свідчать, що збільшення розміру новоутворень МЗ супроводжується поглибленням

гіперкоагуляційного стану та ендотеліальної функції, являючи собою показник посилення інвазійних властивостей неоплазійних клітин.

Таким чином, вперше у ветеринарній медицині встановлено зв'язок між ступенем порушень гемостазіологічних і біохімічних систем та гістопатологічними типами новоутворень МЗ у собак. Компоненти системи гемостазу можна розглядати як патогномонічні маркери процесів, які відбуваються в організмі за пухлин на різних стадіях їх розвитку. Складність системної відповіді у тварин-пухлиноносіїв та багатофункціональність біологічних компонентів, які її формують, вимагають комплексного підходу до діагностики патогенетичних порушень. Для кращого розуміння ролі гемостазіологічних факторів в неоплазійній трансформації, логічним є визначення їх місця не тільки в механізмах коагуляції і фібринолізу крові, а також в запальній реакції та апоптозі, які тісно пов'язані між собою.

Неоплазійний процес знаходив відображення в змінах гематологічних показників крові, дослідження яких є стандартом за даної патології [60, 268]. При цьому, у собак із пухлинами МЗ встановлено такі паранеоплазійні синдроми: анемія, лейкоцитоз і тромбоцитопенія, зумовлені як дією токсичних факторів на гемоцитопоез, так і прямим пошкоджуючим впливом неоплазій. Новоутворення МЗ характеризувались, незалежно від їх гістопатоморфологічної структури зниженням концентрації гемоглобіну в 1,2–1,3 раза ($p < 0,01$), зменшенням середнього об'єму еритроциту в 1,1 раза ($p < 0,05$; $p < 0,01$), вмісту гемоглобіну в ньому в 1,1–1,2 раза ($p < 0,05$) і подовженням ШОЕ в 1,8–3,6 раза ($p < 0,05$; $p < 0,01$), а за злякисних – тромбоцитопенією ($p < 0,01$) і лейкоцитозом ($p < 0,001$) на фоні вірогідної різниці між групами, а також еритроцитопенією ($p < 0,05$). Важливим показником є вміст лімфоцитів, зниження якого у пацієнтів із злякисними новоутвореннями (до $16,8 \pm 1,5$ %) свідчить про імунодефіцитний стан.

Зважаючи на те, що за пухлин молочної залози основним способом лікування залишається хірургічне втручання [114, 304, 306], в гуманній медицині широке розповсюдження отримало високочастотне

електрохірургічне обладнання [311, 312], яке у ветеринарії застосовується вкрай рідко, як правило, за випадкових ран, новоутворень шкіри і видимих слизових оболонок, кастрації самок, що зумовлює необхідність досліджень в цьому напрямку.

Доведеним в гуманній медицині [516] є той факт, що хірургічне лікування представляє собою додатковий фактор ризику тромбоемболічних ускладнень, оскільки система згортання крові додатково активується під час оперативного втручання, а в післяопераційний період гіперкоагуляція наростає, розвивається декомпенсована форма ДВЗ-синдрому. У ветеринарній медицині подібні дослідження не проводились, хоча вони є актуальними для оцінки можливих ризиків мастектомії та подальшого прогнозування перебігу захворювання.

Як встановлено, за електрокоагуляційної мастектомії, порівняно з класичним способом, прискорювалось загоєння операційних ран у 1,3 раза ($p < 0,001$), збільшувалася кількість їх перебігу за первинним натягом на 10 % та скорочувався термін зняття швів на 29 %. Ймовірно, це відбувалось за рахунок надійного гемостазу, зниження травматизації тканин і меншої кількості шовного матеріалу в їх глибині.

Порівняльна оцінка віддалених результатів використання різних способів мастектомії при неоплазіях МЗ у сук із високим ступенем достовірності доводить перевагу застосування електрокоагулятора, що дозволяє за одиничних пухлин знизити ймовірність розвитку рецидивів у 1,7–1,8 раза, метастазів – у 1,3–1,5 раза, а множинних – в 2 та 1,5–2 рази, відповідно. Зазначені результати зумовлені безпосередніми чинниками: вищим рівнем інтраопераційної абластики і антибластики за електрокоагуляції, а також опосередкованими: меншим рівнем поглибленням гіперкоагуляційного стану, що дає організму можливість використовувати гемостазіологічні ресурси для боротьби із дисемінацією пухлинних клітин.

Показовим є той факт, що електрохірургічна мастектомія, порівняно із класичною технікою, збільшувала виживаність пацієнтів за одиничних

доброякісних форм удвічі, злоякісних – 1,8 рази, множинних – удвічі, незалежно від патоморфологічного типу, що вказує на покращення прогнозу у випадку видалення новоутворень МЗ за допомогою електрокоагулятора.

Враховуючи обмежену можливість застосування в післяопераційний період методів протипухлинної терапії, що пов'язано із необхідністю залучення складного високовартісного обладнання (опромінення) або відсутністю патогенетичного обґрунтованих протоколів лікування (корекція системи гемостазу), особливе значення набуває здатність електрокоагуляції руйнувати неоплазійні клітини в оточуючих пухлину тканинах та незначний вплив на гемостазіологічний статус пацієнтів.

Порушення гемостазіологічної рівноваги спричинює погіршення мікроциркуляції, гіпоксію, метаболічні розлади, що може сприяти розвитку післяопераційних ускладнень (тромбози, неспроможність швів, гнійно-септичні ускладнення) [75, 87, 315].

В післяопераційний період встановлено певні закономірності змін гематологічного, біохімічного та гемостазіологічного профілів за наявності вірогідної різниці більшості маркерів між електрокоагуляційною мастектомією та класичною технікою, які узгоджуються із результатами клінічних досліджень.

Після проведення мастектомії високий вміст одного із основних маркерів коагуляції та гострофазної реакції – фібриногену [86, 90, 176] знижувався, порівняно із передопераційним рівнем, за класичного способу – в 3,2–7,1 рази, електрохірургічного – 2,2–4,4 рази, що свідчить про менший об'єм крововтрати і травмування тканин у випадку застосування електрокоагуляції. Ці чинники зумовлюють поглиблення наявної коагулопатії споживання [285], що може стати причиною кровотеч.

В подальшому спостерігали тенденцію до нормалізації цього маркера, але відновлення відбувалось лише за електрохірургічного видалення доброякісних неоплазій на 10 добу.

Наявність певних стадій ДВЗ-синдрому характеризує вміст РФ, висока

концентрація якого за пухлин МЗ за гіпофібриногенемії вказує на стадію коагулопатії споживання [293, 313]. Екстирпація пухлин МЗ у собак спричинювала різке зниження умісту РФ, порівняно із передопераційним рівнем, за електрокоагуляції доброякісних неоплазій в 5,8 раза, злоякісних – 7,2 раза, використання класичної техніки – у 3,8 та 5,3 раза, відповідно, із подальшою тенденцією до нормалізації. Проте, через 14 діб в останньому випадку гіперфібринемія залишалась, за вірогідно ($p < 0,01$) меншого її рівня після електрохірургічного видалення новоутворень.

Результатами представленої роботи встановлено загальну закономірність: незважаючи на відсутність порушень АЧТЧ за доброякісних пухлин і подовження у випадку злоякісних, в передопераційний період, екстирпація новоутворень МЗ у всіх групах спричинювала його укорочення нижче фізіологічної норми, тоді як ПЧ як до мастектомії, так і після неї залишався подовженим, незалежно від патоморфологічного типу неоплазій. Водночас прослідковувалась тенденція до нормалізації показників, яка за електрокоагуляції, порівняно із класичним способом, була більш виражена, що зумовило відновлення АЧТЧ-тесту після електрокоагуляції доброякісних неоплазій МЗ на 10 добу. Встановлена динаміка скринінгових тестів, які свідчать про дисфункцію ендотелію і активацію тромбоцитів внаслідок пошкодження судинної стінки: запуск реакції згортання для попередження крововтрати, спазм судин, зниження продукції антиагрегантів, а також дефіцит факторів згортання зовнішньої ланки коагуляції, зумовлена надмірним надходженням тканинного фактора, що відображається укороченням АЧТЧ і подовженням ПЧ, доводять менший ступінь пошкодження тканин і об'єм кровотечі за електрохірургічного способу мастектомії, порівняно із класичною технікою.

За будь-якого травмування, зокрема екстирпації пухлин, із пошкоджених тканин в кровоток надходять активатори плазміногену, які посилюють фібриноліз: плазмовий і тканинний активатори, тканинні лідокінази, протеолітичні ферменти [170, 212], але вони швидко втрачають

свою активність за розведення в 10–100 раз і не можуть спричинювати утворення достатньої для лізису фібриногену та факторів згортання кількості плазміну, тоді як тканинний тромбопластин витримує розведення в десятки і сотні тисяч раз [203, 215]. Ймовірно тому, впродовж всього періоду спостереження незалежно від гістоморфологічної структури пухлини МЗ та обраного способу екстирпації, СФА коливалась в передопераційних межах, хоча за електрохірургічного видалення доброякісних неоплазій відбувалась її нормалізація на 14 добу на фоні відновлення у ці ж терміни рівня ТАП, а також ПА на 10 добу. Водночас за класичного способу екстирпації новоутворень МЗ, незважаючи на зниження СФА, на 14-ту добу відновлювалась ПА. Тобто, низький післяопераційний рівень СФА, зумовлений у більшій мірі дефіцитом плазміногену та гальмуванням ТАП у зв'язку із ендотеліальною дисфункцією. При цьому встановлена різниця термінів відновлення фібринолітичної активності залежала від способу екстирпації неоплазій МЗ, що вказує на їх вплив як на зовнішній, так і на внутрішній шляхи утворення плазміну. Водночас, враховуючи, що плазмін здатен розщеплювати основні компоненти базальної мембрани і активувати головні фактори росту, тим самим забезпечуючи пухлинну агресію, скорочення термінів нормалізації СФА за електрокоагуляції вказує на зниження інвазійних можливостей неоплазійних клітин та створення несприятливих умов для їх розвитку і розповсюдження.

Однією із особливостей новоутворень є коагулопатія, що характеризується активацією факторів згортання із розвитком гіперфібриногенемії та посиленням продукції плазміну, в регуляції механізмів утворення якого важливу роль відіграють інгібітори фібринолізу – α_1 -ІІ і α_2 -М [218, 222]. Після екстирпації новоутворень МЗ у собак відбувалось зниження активності інгібіторів протеолізу, передопераційний рівень яких вірогідно перевищував показники клінічно здорових тварин ($p < 0,01$). Встановлена різниця вмісту інгібіторів протеїназ, залежно від використаного способу мастектомії: відновлення рівня α_2 -М відбувалось за

електрокоагуляції доброякісних новоутворень на 3-ю добу, злякисних – 7-му добу, тоді як за класичної техніки впродовж 14 діб рівень цього маркера був нижчим показників клінічно здорових тварин в 1,2–1,5 та 1,2–2 рази, відповідно, що вказує на його дефіцит, зумовлений споживанням для гальмування надмірно активованого фібринолізу. Відмінність рівня α_1 -ІІ пов'язана із його нормалізацією за електрокоагуляції впродовж 3-х діб незалежно від патоморфологічного типу пухлин, тоді як за класичного способу відновлення маркера в такий же термін відбувалось лише за доброякісних неоплазій, а злякисних – на 10-ту добу. Тобто, динаміка α_1 -ІІ та α_2 -М корелює із зниженням рівня фібринолітичної активності, вказує на скорочення термінів відновлення ендотеліальної дисфункції за електрокоагуляції, порівняно із класичним способом екстирпації неоплазій МЗ. Водночас отримані результати свідчать про відновлення рівноваги в системі плазіноген–плазміну, зменшення до фізіологічного рівня плазіну, що може свідчити про зниження пухлинної агресії і сприятливий прогноз, насамперед за електрохірургічної мастектомії.

Неоплазійний процес супроводжується, насамперед, активацією продукції NO, підвищенням рівня вільнорадикального окиснення та інгібуванням антиоксидантного захисту [242], що відображається надлишковим накопиченням вільних радикалів, які зумовлюють пошкодження структури клітин, їх проліферацію та апоптоз, індукують хромосомні аберації, тим самим приймаючи участь в промоції канцерогенезу, хоча його високі концентрації використовуються організмом для знищення пухлинних клітин [247]. Встановлено, що після видалення доброякісних новоутворень МЗ рівень NO, який у передопераційний період відповідав фізіологічній нормі, не зазнавав суттєвих змін, коливаючись в межах показників клінічно здорових тварин. Водночас за злякисних неоплазій встановлена перевага електрохірургічної мастектомії, яка зумовлювала нормалізацію підвищеного до операції вмісту даного маркера ($43,7 \pm 3,8$ мкмоль/л) з 3-ї доби, а класичної техніки екстирпації – лише з 10-ї доби, що, ймовірно, пов'язане із

скороченням термінів відновлення ендотеліальної дисфункції, спричиненим виключенням впливу на неї пошкоджуючих неоплазійних факторів та зменшенням прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1, -6, фактора некрозу пухлин, що проявляється врівноваженням системи ПОЛ-антиоксиданти і ліквідацією оксидативного стресу, усуненням, зумовленої тканинною деструкцією, стану ендогенної інтоксикації, яка супроводжується гіпоксією тканин.

Встановлено, що у сук після видалення пухлин МЗ класичним способом впродовж 3-х діб відбувається збільшення умісту МДА в крові, порівняно із передопераційними показниками, за доброякісного типу в 1,1 раза, зляккісного – в 1,2 раза, тоді як застосування електрохірургічної техніки в цей період суттєво не впливало на рівень даного маркеру. В подальшому динаміка МДА мала тенденцію до зниження за вірогідно ($p < 0,01$; $p < 0,001$) нижчих показників у пацієнтів після електрохірургічної мастектомії, порівняно із класичним способом, хоча впродовж усього періоду спостереження його концентрація перевищувала показники клінічно здорових тварин ($p < 0,001$), за виключенням електрокоагуляції доброякісних новоутворень, яка зумовлювала відновлення маркеру на 14-ту добу, що, ймовірно, пов'язано із меншим рівнем порушення системи ПОЛ-антиоксиданти внаслідок мінімізації інтраопераційного травмуванням тканин та більш раннім створенням оптимальних умов для процесів регенерації.

Антиоксидантний захист тканин, як відповідь на посилення ПОЛ, реалізується церулоплазміном – поліфункціональним інгібітором значної кількості вільних радикалів, який також сприяє формуванню гуморального імунітету та приймає участь в гострофазній реакції запалення [248, 251]. У собак після видалення неоплазій МЗ впродовж перших 3 діб, незалежно від обраного способу, відбувалось вірогідне збільшення вмісту церулоплазміну, відносно передопераційного рівня, який за доброякісних пухлин був нижчим за показник клінічно здорових тварин в 1,3 раза, а зляккісних – знаходився в межах фізіологічної норми, в 1,7–2 та 1,6–1,7 раза, відповідно, із подальшим

зниженням та нормалізацією його рівня на 14-ту добу за електрокоагуляції, незалежно від патоморфологічного типу, і класичного способу видалення доброякісних новоутворень. Таким чином, екстирпація новоутворень МЗ у собак спричинює активацію антиоксидантної системи та посилення гострофазної реакції, про що свідчить динаміка церулоплазміну, що узгоджується із умістом NO і МДА – маркерів системи ПОЛ і вказує на пероксидно–антиоксидантний дисбаланс, який швидше відновлюється за електрохірургічного способу видалення неоплазій.

За онкологічної патології відбуваються метаболічні порушення, зокрема білкового профілю, які характеризуються виснаженням ресурсів і дефіцитом пластичного матеріалу внаслідок їх інтенсивного використання пухлинною тканиною, що призводить до вивільнення власних резервів за рахунок деструкції тканин організму, якій підлягають спочатку субстрати вторинного значення – м'язи і шкіра, а на фоні некомпенсованого порушення – імунна система [257]. Видалення неоплазій МЗ у собак суттєвим чином не впливало на передопераційний рівень загального білку, який був нижчим показника клінічно здорових тварин – за доброякісних новоутворень в 1,5 раза, злоякісних в 1,2 раза. Впродовж всього періоду спостереження реєстрували гіпопротеїнемію, яка усувалась після електрохірургічної екстирпації доброякісних новоутворень. При цьому концентрація альбуміну, яка до операції знаходилась в межах фізіологічної норми, після видалення пухлин МЗ, незалежно від їх патоморфологічного типу та способу екстирпації не зазнавала змін, відповідаючи показникам клінічно здорових тварин.

Хірургічне втручання, супроводжуючись пошкодженням тканин і кровотокою, у більшості випадків спричинює гематологічні порушення, а за їх наявності, зокрема у пацієнтів із неоплазіями, посилює їх [60]. У пацієнтів після видалення доброякісних пухлин МЗ реєстрували анемію та лейкоцитоз, які за електрохірургічної мастектомії спостерігали впродовж 7 діб, а класичної техніки – 10 діб. При цьому ШОЕ в першому випадку

відновлювалось на 14-ту добу, а в другому залишалось подовженим. За злоякісних неоплазій нормалізація концентрації гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів, а також ШОЕ, відбувалась лише за використання електрокоагуляції, тоді як після класичного способу екстирпації впродовж 14 діб реєстрували низький рівень гемоглобіну та еритроцитів, високий – лейкоцитів, а також подовження ШОЕ. Можна припускати, що анемія після екстирпації новоутворень спричинена впливом медіаторів запалення, порушенням продукції еритропоєтину, зумовленого дією цитокінів, кровотечею, дефіцитом кофакторів гемопоезу. Водночас, лейкоцитоз у післяопераційний період спричинений, насамперед, їх участю в процесах регенерації, запальній та імунній відповіді та у меншій мірі – коагуляції і фібринолізі.

Важлива роль тромбоцитів в механізмах згортання крові [317, 340] зумовлена активацією внутрішнього шляху коагуляції та безпосередньою участю в утворенні первинної гемостатичної пробки, тому високий рівень споживання за хронічного перебігу захворювання, спричинює їх дефіцит, який після екстирпації пухлин МЗ поглиблюється за рахунок посилення гіперкоагуляційного стану. Результатами дослідження встановлено, що у собак після екстирпації доброякісних неоплазій МЗ, незалежно від обраного способу, вміст тромбоцитів залишався в фізіологічних межах, тоді як видалення злоякісних новоутворень за класичною технікою супроводжувалось тромбоцитопенією впродовж всього післяопераційного періоду. Проте за використання високочастотного електрокоагулятора їх низька концентрація нормалізувалась на 7-му добу, що пов'язано із мінімізацією кровотечі.

Таким чином, порівняльна оцінка способів видалення пухлин МЗ свідчить про перевагу електрокоагуляції, яка дозволяє оптимізувати екстирпацію, знизити об'єм крововтрати, забруднення пухлинними клітинами тканин операційної рани та знешкодити їх поза неоплазійним вогнищем, а це відповідно зменшує ймовірність прогресування

захворювання, його рецидиви і метастазування.

Водночас, незважаючи на більш ощадне відношення до тканин і мінімізацію інтраопераційної крововтрати, електрохірургічна екстирпація пухлин МЗ спричинювала певне поглиблення наявної у собак-пухлиноносців коагулопатії, що є підґрунтям для розробки і впровадження патогенетично обґрунтованих протоколів фармакологічної корекції, мішенями якої будуть порушені ланки гемостазу і ендотеліальної функції, оскільки відомі [215, 477] механізми взаємовідношень тромбоцит–ендотелій–пухлинна клітина.

Онкохірургія має дві складні, полярно протилежні проблеми: високий ризик тромботичних ускладнень, зумовлених продукцією пухлинними клітинами прокоагуляторних факторів та індукцією ними утворення цитокінів, які посилюють тромбоутворення, та ймовірністю кровотеч, спричинених як хірургічною травмою, так і інтенсивним споживанням факторів згортання.

В гуманній медицині [358, 370, 378] фармакологічна корекція гемостазіологічних порушень за онкологічних хвороб обґрунтована та отримала широке розповсюдження, а її ефективність підтверджена результатами клінічного впровадження. Водночас імуностимулюючий засіб ронколейкін знайшов більше поширення у ветеринарії [362, 517], тоді як у гуманній медицині він застосовується вкрай рідко. Гемостатичні засоби, зокрема на основі транексамової кислоти, частіше рекомендовані за операцій із значною крововтратою [420, 518], хоча і після екстирпації новоутворень слід прогнозувати можливу кровотечу, зумовлену гіпокоагуляційним станом.

Ефективність застосування за пухлин антикоагулянтів базується на значній кількості накопичених результатів клінічних досліджень, які свідчать про їх вплив на проліферацію неоплазійних клітин, ангіогенез і агресивність новоутворень, хоча навіть в гуманній медицині це питання залишається дискусійним, зокрема із-за ймовірності кровотеч на фоні їх використання у вигляді монотерапії.

Відповідно до сучасної уяви щодо багатофакторності канцерогенезу

[424, 434], посилення метаболічної активності, зокрема під дією медіаторів запалення, спричинює мутації і пошкодження генів, тим самим зумовлюючи активацію онкогенів та інактивацію генів-супресорів в умовах пригнічення імунітету. Тому призначення інгібіторів циклооксигеназ розглядається як паліативне лікування пухлин, зумовлене гальмування активації метаболізму арахідонової кислоти за циклооксигеназним і ліпооксигеназним шляхами із утворенням медіаторів запалення [390].

Виходячи із наведено вище, було обрано два напрямки фармакологічної корекції – антитромбічна (фленокс – низькомолекулярний гепарин) та нестероїдна протизапальна терапія (ацелізін – водорозчинна форма ацетилсаліцилової кислоти). Додатково в обох групах призначали ронколейкін – рекомбінантний інтерлейкін людини та транексам – гемостатичний засіб.

Визначення ефективності запропонованих схем базувалось на аналізі клінічних досліджень та гематологічних, біохімічних і гемостазіологічних показників, які дозволяють оцінити перебіг відновлювальних процесів як в ділянці оперативного втручання, так і на рівні організму в цілому (рис. 6.1; 6.2).

Імуностимулюючий та гемостатичний вплив у комбінації із протизапальними і антитромбічними засобами оптимізував перебіг регенеративних механізмів операційних ран: збільшував кількість пацієнтів із загоєнням ран за первинним натягом на 3–5,5 %, скорочував термін їх загоєння в 1,1 раза ($p < 0,05$). Водночас запропоновані протоколи із включенням до них НПЗЗ за одиничних пухлин дозволили знизити ймовірність розвитку рецидивів в 1,2 раза, метастазів – в 1,2–1,6 раза, НМГ – в 1,2–1,3 та 1,6–2,4 раза, відповідно.

Використання на фоні електрохірургічного видалення множинних новоутворень НПЗЗ скорочувало кількість випадків повторної появи неоплазійних вогнищ у ділянці операції в 1,1 раза, НМГ – в 1,1–1,2 раза, виникнення пухлин у віддалених тканинах – в 2 та 4 рази, відповідно.

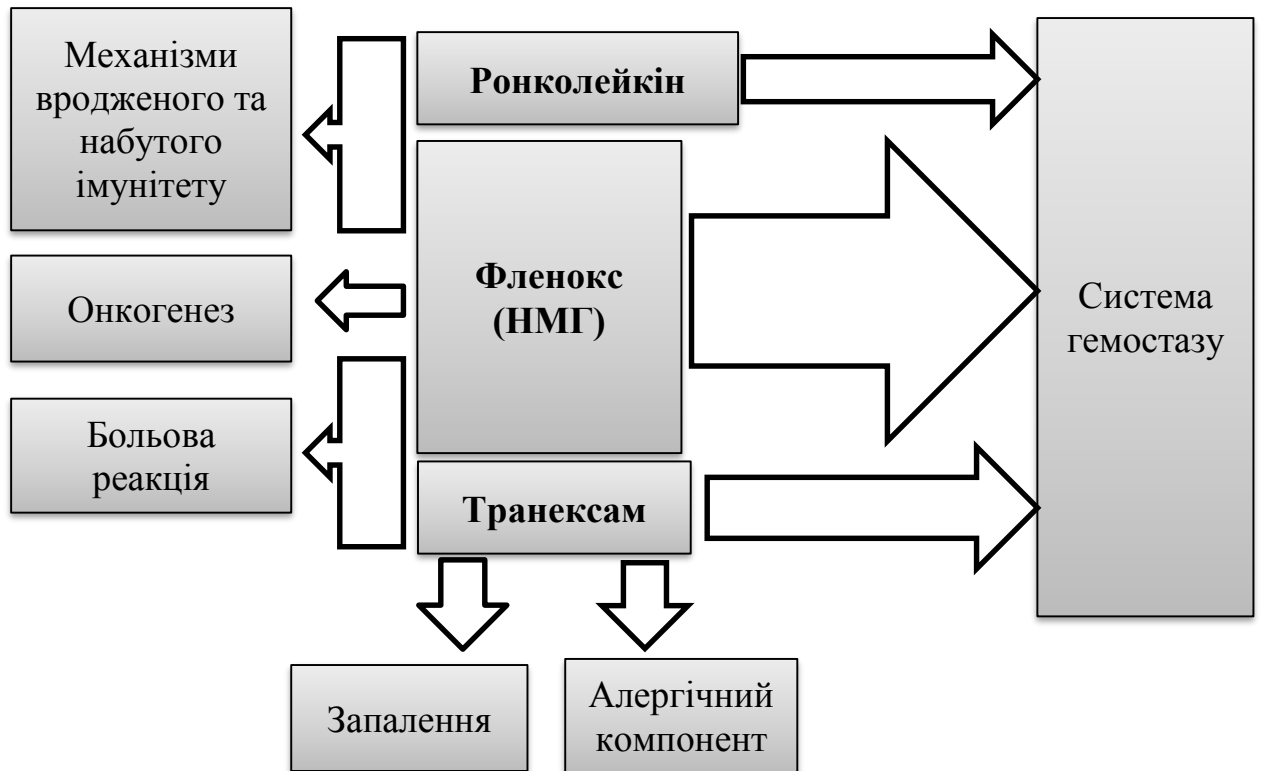


Рис. 6.1. Схема фармакологічної корекції за неоплазії МЗ у собак
(із включенням НМГ)

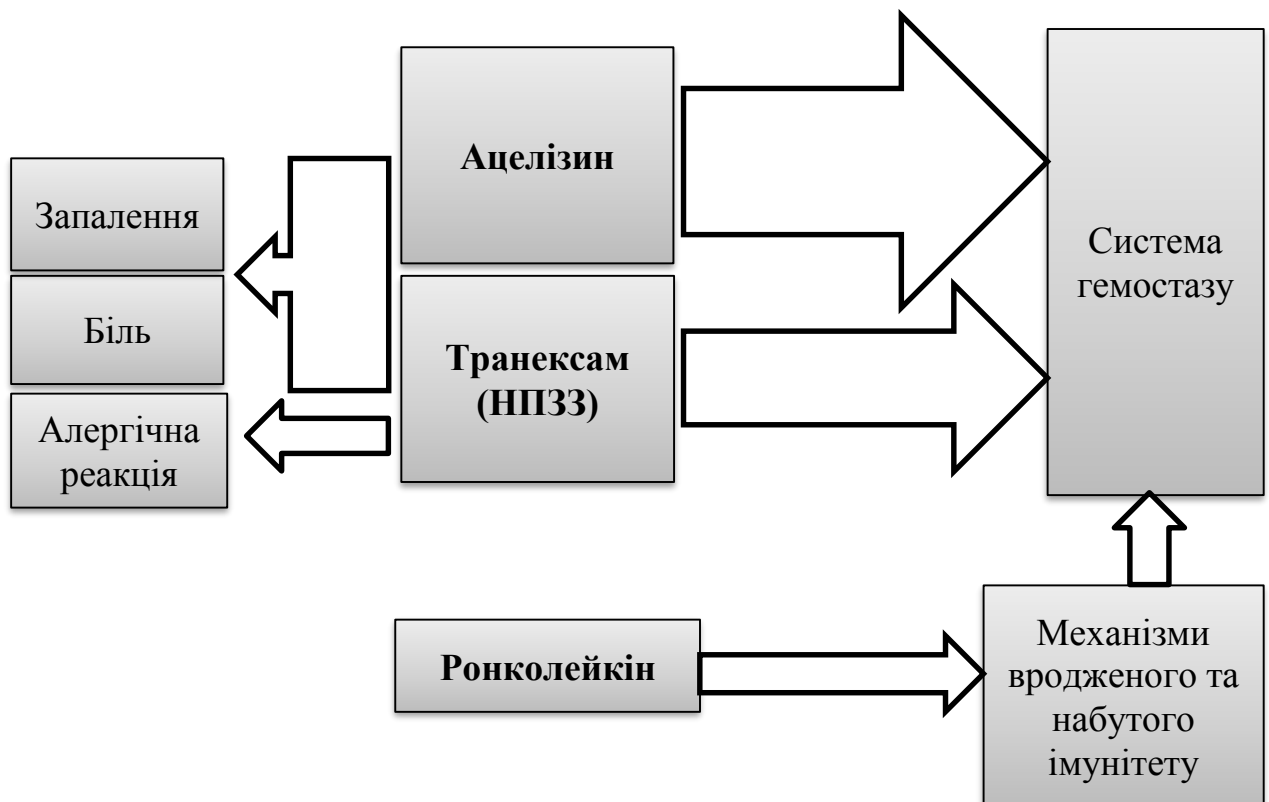


Рис. 6.2. Протокол фармакологічної корекції за пухлин МЗ у собак (із включенням НПЗЗ)

При цьому комплексний протокол лікування, який включав НПЗЗ, підвищував відсоток виживання пацієнтів впродовж 3-х років за одиничних неоплазій МЗ в 1,3–1,5 раза, множинних в 1,3 раза, НМГ – в 1,4–1,7 та 1,5–1,8 раза, відповідно.

Ефективність клінічної апробації запропонованих протоколів зумовлена тим, що ронколейкін [517] ініціює механізми компенсації імунологічних розладів, які, зокрема, усувають вторинний дефіцит ІЛ-2, посилюють антибактеріальний і протипухлинний імунітет за рахунок як безпосереднього впливу на процеси проліферації і диференціювання неоплазійних клітин, так і опосередкованого – через систему цитотоксичних лімфоцитів, природних кілерів і синтез ендogenous інтерферонів.

Водночас покращенню результатів сприяє використання транексамової кислоти [518], яка знижує операційну кровоточивість, зумовлену як коагулопатією споживання за рахунок інгібування утворення плазміну, так і посиленням активності протеолітичних ферментів, зокрема і фібринолізу (плазміну), шляхом активації продукції прозапальних цитокінів під час мастектомії – через пригнічення утворення кінінів та інших активних пептидів.

Ймовірно, підвищенню клінічної ефективності сприяв і вплив НМГ фленоксу, який спричинював протипухлинний ефект на неоплазійні клітини поза вогнищем ураження за рахунок блокади їх адгезивних молекул (Р- та L-селектинів) до ендотелію, тромбоцитів, лейкоцитів, регуляції експресії онкогенів (c-fos, c-myc) та індукції апоптозу, а також протизапальної дії шляхом пригнічення хемотаксису нейтрофілів, активності мієлопероксидази, лізосомальних протеаз, вільних радикалів; ініціація функцій Т-лімфоцитів і факторів комплементу [519].

На фоні електрокоагуляції пухлин МЗ у собак НПЗЗ (ацелізін) зумовлював виражену протизапальну дію шляхом гальмування перетворення арахідонової кислоти в циклооксигеназу, тим самим не тільки спричинюючи пригнічення синтезу медіаторів запалення, обмежуючи

біоенергетику запалення, а й активацію протоонкогенів c-fos, c-myc, c-jun [520].

Тобто клінічна ефективність розроблених протоколів зумовлена імуностимулюючим, гемостатичним і протизапальним впливом комбінації лікарських засобів, а відсутність вірогідної різниці між схемами із НПЗЗ і НМГ – наявністю подібних ефектів, які досягаються різними шляхами.

Так, встановлено, що застосування фармакологічної корекції спричинювало швидке зниження вмісту розчинного фібрину, порівняно з його динамікою на фоні електрокоагуляції, із нормалізацією рівня за доброякісних пухлин МЗ. Водночас за злоякісних неоплазій МЗ через 14 діб концентрація РФ була в 3,3–3,8 раза нижче показників контрольних собак, незначно відрізняючись від клінічно здорових тварин ($p < 0,05$).

Відновлення цього маркера зумовлене дією фленоксу (НМГ) [519] за рахунок інгібування зовнішньої ланки коагуляції, впливом ацелізину (НПЗЗ) [520], який характеризувався антитромбічною дією через гальмування синтезу тромбоксану та протизапальним ефектом обох фармакологічних засобів, а також гемостатичною дією транексамової кислоти [521].

Встановлено, що за доброякісних пухлин МЗ, незалежно від протоколу лікування, впродовж перших трьох діб реєстрували прискорення АЧТЧ-тесту, але проведення фармакологічної корекції спричинювало більш ранню його нормалізацію: за НМГ – на 7 діб, НПЗЗ – на 3 доби. Водночас за злоякісних неоплазій МЗ відновлення прискореної АЧТЧ відбувалось тільки в дослідних групах на 14-ту добу. В післяопераційний період на фоні фармакологічної корекції ПЧ-тест залишався подовженим, але його показники на 3-ю добу, порівняно із передопераційним рівнем, знижувалися за доброякісних пухлин МЗ в 1,3–1,4 раза, злоякісних в 1,8–1,9 раза із нормалізацією в першому випадку на 10-ту, другому – 14-ту добу.

За призначення фармакологічної корекції відбувалась нормалізація СФА, незалежно від патоморфологічного типу пухлин, на 10-ту добу.

Скорочення термінів урівноваження фібринолізу у випадку призначення коригуючої терапії відбувалось, головним чином, за рахунок підвищення активності коагуляції у його зовнішньому механізмі, про що свідчить нормалізація ТАП у таких пацієнтів на 3–7-му добу. Водночас у собак ПА не зазнавала суттєвих змін у післяопераційний період, а строки нормалізації були мінімальними за НМГ – на 10-ту добу, у випадку призначення НПЗЗ відставали на 3 доби, тоді як у контрольних сук її відновлення відбувалось тільки за доброякісного типу на 14-ту добу.

При цьому включення до протоколу НМГ направлене на ліквідацію тромбоутворення шляхом непрямой стимуляції фібринолізу через систему активованого протеїну С, за рахунок пригнічення продукції ендотелієм PAI-1 та утворення комплексів із плазміном, фібриногеном та адреналіном, які забезпечують фібринолітичну дію [522].

Гальмування гіперкоагуляції, яка спричинює активацію вторинного фібринолізу, в післяопераційний період за призначення поряд із транексамом НПЗЗ досягається впливом на каскад арахідонової кислоти шляхом інгібування циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) тромбоцитів [523]. Тобто, НМГ фленокс та НПЗЗ ацелізін зумовлюють зменшення тромбоутворення – однієї із причин адгезії пухлинних клітин.

У пацієнтів на фоні призначення коригуючих протоколів концентрація α_2 -М перевищувала показник клінічно здорових тварин за доброякісних пухлин впродовж 7-ми діб, злякисних – 7–10-ти діб із наступним відновленням. При цьому активність α_1 -ІІ, незалежно від протоколу лікування та гістоморфологічного типу неоплазій, нормалізувалась одразу після операції.

Тобто за призначення коригуючих протоколів відбувалась більш рання нормалізація протеолітичної активності, яка відображається динамікою її інгібіторів та узгоджується із відновленням фібринолітичної активності, що зумовлено урівноваженням коагуляційних механізмів шляхом безпосереднього гальмування продукції тромбіну і нормалізації фібринолізу.

У післяопераційний період за фармакологічної корекції швидше нормалізуються гематологічні показники: вміст гемоглобіну і еритроцитів у пацієнтів із доброякісними пухлинами за НПЗЗ – впродовж 3-х діб, НМГ – за добу, а лейкоцитів – через 7 діб та одразу після операції, відповідно.

Це зумовлене збереженням об'єму еритроцитарної маси в кровоносному руслі внаслідок гемостатичного впливу транексаму, гальмуванням продукції прозапальних цитокінів ронколейкіном, ацелізином/фленоксом [428, 517]. Більш раннє усунення лейкоцитозу в післяопераційний період за фармакологічних протоколів зумовлене обмеження ними гострофазної реакції у відповідь на хірургічну травму, а також корекцією імунної системи, зокрема, дефіциту інтерлейкіну-2.

Важливо, що на відміну від більшості видів протипухлинної терапії [296, 342] запропоновані комбінації імуностимулятора і гемостатика із НПЗЗ або НМГ не тільки не пригнічують еритропоез та лейкопоез, а навпаки, сприяють їх відновленню.

Встановлено, що виражені порушення вмісту оксиду азоту реєструються лише у собак із злоякісними новоутвореннями, в яких він перевищував в 1,4 раза ($p < 0,001$) показник клінічно здорових тварин ($32,1 \pm 1,82$ мкмоль/л). В подальшому, одразу після операції, його рівень нормалізувався, а коливання не виходили за межі норми впродовж всього періоду спостереження. За доброякісних пухлин концентрація оксиду азоту не зазнавала істотних змін та відповідала нормі як в до-, так і післяопераційний період. Можна припустити, що завдяки дії НПЗЗ та НМГ відбувається нормалізація продукції оксиду азоту, пов'язана із зниженням експресії тканинного фактору і прозапальних цитокінів, та, відповідно, відновленням ендотеліальної дисфункції.

Поряд з цим, незважаючи на відсутність порушень вмісту оксиду азоту, в усіх групах у післяопераційний період, рівень МДА впродовж 10 діб, порівняно із клінічно здоровими тваринами, був підвищений за електрокоагуляції доброякісних неоплазій в 1,3–1,7 раза, їх післяопераційної

корекції НМГ – 1,2–1,6 раза, а у випадку призначення НПЗЗ – 1,3–1,8 раза, але протягом 7-ми діб. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями вміст даного маркера також мав тенденцію до нормалізації, зменшуючись порівняно передопераційного показника у випадку призначення ацелізину в 1,6 раза, фленоксу – 1,7 раза із нормалізацією на 14-ту добу, тоді як за електрохірургічного способу його величина в цей термін перевищувала норму в 1,3 раза. Зниження рівня, а в подальшому ліквідацію стану ендогенної інтоксикації у післяопераційний період забезпечують фармакологічні засоби як із протизапальним і знеболюючим ефектом шляхом зниження продукції медіаторів запалення, так і антитромбічною дією за рахунок гальмування механізмів утворення тромбіну.

Ранній післяопераційний період за доброякісних пухлин МЗ характеризувався різким накопиченням у крові церулоплазміну у пацієнтів всіх груп, порівняно із передопераційним рівнем, максимально виражений за електрокоагуляції – в 1,7 раза, мінімально – корекції НМГ – 1,5 раза. За злоякісних новоутворень в цей період встановлені подібні зміни, зокрема найбільший приріст вмісту маркера був у контрольних тварин – у 1,9 раза, найменший – у випадку застосування НПЗЗ – в 1,7 раза. В подальшому відновлення рівня церулоплазміну, незалежно від типу пухлини, констатоване на 10-ту добу у собак, яким призначали НПЗЗ, тоді як після електрокоагуляції та застосування НМГ – на 4 доби пізніше, що можна пояснити більш вираженою протизапальною і знеболюючою дією за рахунок блокування утворення циклооксигенази у ацелізину, порівняно із пригніченням міграції нейтрофілів, утворення лізосомальних протеаз і вільних радикалів та ініціацією функцій Т-лімфоцитів та факторів комплементу фленоксом.

За доброякісних новоутворень передопераційна гіпопротеїнемія за НПЗЗ утримувалась впродовж 7-ми діб, злоякісних – 10-ти діб, тоді як за електрокоагуляції – 10-ти та 14-ти діб, відповідно. При цьому вміст альбуміну як за доброякісного, так і злоякісного типу неоплазій МЗ у сук

відповідав показнику клінічно здорових тварин в післяопераційний період у всіх групах, за виключення їх зниження в 1,2 раза, порівняно із собаками-пухлиноносіями. Тобто, встановлена після мастектомії диспротеїнемія в дослідних групах була ліквідована в коротші терміни, порівняно із контрольною за рахунок нормалізації метаболічних порушень.

Таким чином, післяопераційне призначення фармакологічних протоколів, мішенями для дії яких були порушені патогенетичні ланки, в більш короткі терміни сприяло нормалізації механізмів згортання крові, ендотеліальної функції, метаболічних процесів у тканинах, усуненню стану ендотоксикозу, що створювало несприятливі умови для неоплазійних клітин, тим самим знижуючи ризик рецидивів і метастазування, сприяючи подовженню тривалості та якості життя пацієнтів. Водночас порівняння схем корекції із НПЗЗ і НМГ не дозволило встановити вірогідну перевагу одного із них, що, ймовірно, зумовлене тісним зв'язком гострофазної та гемостазіологічної реакції, а також їх впливом на обидва механізми, хоча і різними шляхами.

При цьому даний лікувальний напрямок може бути частковою альтернативою чи доповненням, зокрема до хіміотерапії, усуваючи токсичні ефекти за рахунок впливу на механізми, які приймають безпосередню участь в трансформації нормальних клітин в пухлинні, їх подальшому розвитку і поширенню в організмі, гальмуючи канцерогенез без пошкодження здорових тканин.

Таким чином, проблема пухлин МЗ у собак в Дніпровському регіоні з кожним роком набуває все більшої актуальності, що зумовлено збільшенням кількості реєстрацій спонтанних первинних неоплазій та високим відсотком післяопераційних рецидивів і метастазів за низької виживаності і тривалості життя пацієнтів. Проведені більш ґрунтовні дослідження причинно-наслідкових зв'язків виникнення і прогресування новоутворень МЗ у сук дозволили виділити основні фактори ризику та патогномонічні клінічні симптоми, які даю змогу прогнозувати перебіг захворювання. Водночас у сук

за пухлин МЗ встановлено порушення механізмів згортання крові, ендотеліальної функції, метаболічних процесів, що проявляються активацією тромбоутворення за формування дефіциту факторів згортання, розвитком оксидативного стресу та ендотоксикозу, на основі чого доведено патогенетичну роль гемостазіологічного статусу в неоплазійному процесі.

Результати застосування високочастотної електрокоагуляції за пухлин МЗ у собак вказують на її суттєву перевагу, порівняно із класичним хірургічним способом, що підтверджено клінічними, гематологічним, біохімічними і гемостазіологічними дослідженнями. Проте і в цьому випадку необхідна фармакологічна корекція післяопераційного періоду, в зв'язку з чим обґрунтовано її протоколи.

Запропоновані фармакологічні протоколи, які включали імуностимулятор ронколейкін і гемостатик транексам у комбінації із НПЗЗ ацелізін або НМГ фленокс довели свою ефективність, на що вказує: скорочення термінів регенерації операційної рани, зменшення ймовірності рецидивів і метастазів та збільшення показників виживаності тварин.

Отримані результати дають підставу рекомендувати для впровадження у ветеринарну онкологію електрокоагуляції пухлин молочної залози із післяопераційною фармакологічною корекцією, яка передбачає використання засобів імуностимулюючої, протизапальної та нормалізуючої гемостатичну функцію дії.

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 рази, метастазів у 1,2–4 рази та збільшити виживаність пацієнтів у 1,3–1,8 рази.

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 злоякісних 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 % злоякісних пухлин їх розмір становить 6–10 см, збільшення якого

супроводжується підвищенням ймовірності інвазії у шкіру за доброякісних типів з 17,2 до 75,0 %, злякісних – 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 злякісності 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 злякісних форм з 0,7:1 до 1,4:1. Рівень захворюваності в екологічно забруднених промислових містах становить 41,6 % за коефіцієнта злякісності 2,4:1. Водночас оваріогістероектомія не попереджує метастазування і розвиток 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 злякісних з 20 до 40 % з коефіцієнтом злякісності 1,3–2,1:1 за контрольного 0,5:1.

3. Серед гістоморфологічних типів неоплазій МЗ у сук найчастіше діагностуються злякісні – 50 %, доброякісні – 22,6 % та фіброзно-кістозні мастопатії – 27,4 %. Здебільшого злякісні 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 злоякісних – 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 злоякісних – $49,8 \pm 5,23$ ($p < 0,01$), 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 середньо-статистичному вимірі не змінюється за доброякісних пухлин, але подовжується в 1,5 раза ($p < 0,001$) за злоякісних. 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 гістоморфо-логічного 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 злроякісних – 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 рази ($p < 0,001$) концентрації у випадку екстирпації злроякісних 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 злроякісних – 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Татарникова Н.А. Оперативное лечение опухолей животных и их гистологическая характеристика / Н.А. Татарникова, М.Г. Чегодаева // Изв. Оренбургского гос. агр. унив. – 2012. – Вып. 6(38). – С. 94–96.
2. Шугурова И.М. Рак: современное состояние проблемы: (онкология) / И.М. Шугурова // Земский Врач : Журнал для врача. – 2010. – № 1. – С. 30–31.
3. Veterinary pathology in Europe in the light of the Congresses of the European Society of veterinary pathology in the last decade / M. Gesek, J. Szarek, I. Babinska [et al.] // Polish Journal Of Veterinary Sciences. – 2008. – Vol. 11. – P. 193–197.
4. Veterinary pathology trends in the light of the European Society of veterinary pathology congresses in 1997–2009 / J. Szarek, M. Gesek, I. Babinska [et al.] // Polish Journal of Pathology . – 2010. – Vol. 61. – P. 89–93.
5. Сорока Н.М. Клініко-морфологічний аналіз кісткових сарком у собак / Н.М. Сорока, М.О. Голіченко // Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. – 2012. – Т. 14. – № 2(52), Ч. 1. – С. 298–306.
6. Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995–2000: I breed-, gender-, age- and cause-specific rates / B.N. Bonnett, A. Egenvall, A. Hedhammar, P. Olson // Acta Veterinaria Scandinavica. – 2005. – Vol. 46(3). – P. 105–120.
7. Воробьёва О.В. Сравнительная характеристика рака молочной железы у человека и животных (обзор) / О.В. Воробьёва, Г.С. Терентюк, А.Б. Бучарская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т.8, № 3. – С. 706–711.
8. Breast cancer statistics / C. Desantis, R. Siegel, P. Bandi, A. Jemal // Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – Vol. 61. – P. 409–418.
9. Misdorp W. Tumors of the mammary gland / W. Misdorp // Tumors in Domestic Animals. 4th edition. Edited by Meuten D.J. Iowa, USA: Iowa State Press, 2002. – P. 575–606.

10. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors / P. Uva, L. Aurisicchio, J. Watters [et al.] // *BMC Genomics*. – 2009. – Vol. 10(135). – Access mode: doi: 10.1186/1471-2164-10-135
11. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis / S.S. Pinho, S. Carvalho, J. Cabral [et al.] // *Translational Research*. – 2012. – Vol. 159(3). – P. 165–172.
12. Онкологические заболевания мелких домашних животных / М.Дж. Брели, Д.Е. Босток, Р. Деннис [и др.]; под ред. Р.А.С. Уайта // Перевод с англ. Е. Махиянова. – М.: Аквариум ЛТД, 2003. – 352 с.
13. Retracted article: diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an clinicocytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine / R. Shafiee, J. Javanbakht, N. Atyabi [et al.] // *Cancer Cell International*. – Vol. 13. – Access mode: doi: 10.1186/1475-2867-13-79.
14. Manifestation of tumours in domestic animals in Warmia and Mazury (Poland) between 2003 and 2011 / M. Gesek, T. Rotkiewicz, I. Otrocka-Domagala [et al.] // *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. – 2014. – Vol. 58. – P. 439–446.
15. Чегодаева М.Г. Распространённость неопластических заболеваний у декоративных животных и птиц на территории г. Перми / М.Г. Чегодаева, Н.А. Татарникова // *Уч. Записки Казанской гос. акад. вет. мед. им. Н.Э. Баумана*. – 2011. – № 208. – С. 323–326.
16. Mammary cancer in captive wild felids and risk factors for its development: a retrospective study of the clinical behavior of 31 cases / L.A. Harrenstien, L. Munson, U.S. Seal [et al.] // *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. – 1996. – Vol. 27. – P. 468–517.
17. Spontaneous equine pulmonary granular cell tumors: morphologic, histochemical, and immunohistochemical characterization / L.C. Kelley, J.E. Hill, S. Hafner, K.J. Wortham // *Veterinary Pathology*. – 1995. – Vol. 32. – № 2. – P. 101–106.

18. Papillary ductal adenocarcinoma in the mammary glands of two horses / G.P. Reppas, S.A. McClintock, P.J. Canfield [et al.] // *Veterinary Record*. – 1996. – Vol. 138. – P. 518–519.
19. Petrites-Murphy M.B. Mammary carcinoma with peritoneal metastasis in a cow / M.B. Petrites-Murphy // *Veterinary Pathology*. – 1992. – Vol. 29. – P. 552–553.
20. Mammary adenocarcinoma in four mares / T.L. Seahorn, G. Hall, G.W. Brumbaugh [et al.] // *American Veterinary Medical Association*. – 1992. – Vol. 200. – P. 1675–1677.
21. Митин В.Н. Сравнительные результаты различных методов лечения остеосаркомы длинных трубчатых костей у собак: дис. ... д-ра биол. наук: 16.00.02; 14.00.14 / Митин Владимир Никифорович. – М., 2003. – 245 с.
22. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002 / A. Egenvall, B.N. Bonnett, P. Ohagen [et al.] // *Preventive Veterinary Medicine*. – 2005. – Vol. 69. – P. 109–127.
23. Мамчук Н.А. Моніторинг пухлинних захворювань дрібних тварин / Н.А. Мамчук // *Наук.-техн. Бюлетень Інституту біології тварин УААН та ДНДКІ ветпреп. та корм. добавок МАПУ*. – 2008. – Вип. 9. – № 3. – С. 184–188.
24. Kelsey J.L. Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs / J.L. Kelsey, A.S. Moore, L.T. Glickman // *Epidemiologic Reviews*. – 1998. – Vol. 20. – № 2. – P. 204–217.
25. Бибина И.Ю. Сравнительная оценка полихимиотерапевтического метода лечения неоплазий молочных желёз сук: дисс. ... канд. вет. наук: 06.02.01, 06.02.06 / Бибина Ирина Юрьевна. – Саратов, 2011. – 133 с.
26. Кочерга М.Н. Морфологическая оценка новообразований половых органов собак при разных методах лечения: дис.... канд. вет. наук: 16.00.02 / Кочерга Марина Николаевна. – Благовещенск, 2004. – 133 с.

27. Глазунова Л.А. Сравнительная эффективность различных приёмов при лечении новообразований молочной железы у собак и кошек / Л.А. Глазунова, А.В. Конева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 18–24.
28. Мисак А.Р. Порівняльні аспекти моніторингу неоплазій у собак / А.Р. Мисак // Наук. вісник вет. мед.: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 4(76). – С. 75–80.
29. Пустовіт Р.В. Гемостаз та його корекція при переломах трубчастих кісток у собак : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / Р.В. Пустовіт. – Біла Церква, 2008. – 22 с.
30. Яхновська О.В. Клінічна та патоморфологічна діагностика неоплазм кішок і собак / О.В. Яхновська, Ю.М. Тирсіна, Ю.В. Тимошенко // Наук. вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2012. – Вип. 10(99). – С. 120–124.
31. Epidemiology of canine mammary gland tumours in Gujarat / M.A. Dharmi, P.H. Tank, A.S. Karle [et al.] // Veterinary World. – 2010. – Vol. 3(6). – P. 282–285.
32. Позябкин С.Н. Морфологические особенности новообразований молочных желёз у собак в Москве / С.Н. Позябкин // Ветеринарная патология. – 2014. – № 2(48). – С. 114–119.
33. Clinical and histopathological study of mammary tumors in foreing dogs breeds in Kurdistan region of Iraq / M.A. Abdullah, B.I. Al-muftu, M.I. Yasin, N.J. Hassan // Basrah journal of veterinary research. – 2014. – Vol. 1. – № 1. – P. 11–19.
34. Дегай В.Ф. Комплексная терапия собак при неоплазмах молочной железы / В.Ф. Дегай, И.И. Жукова // Вестник Алтайского гос. агр. университета. – 2008. – № 8. – С. 40–42.
35. Розповсюдження та типовий склад новоутворень у собак в умовах міста Луганська / В.І. Шарандак, О.М. Ракітін, О.О. Денисенко [та ін.] // Вісник ЛНАУ. – 2011. – № 31. – С. 230–234.

36. Зон Г.А. Результаты диагностики опухолей собак в г. Сумы / Г.А. Зон, Л.Б. Ивановская, М.В. Доб'я // Вісник Сумського нац. агр. університету. – 2013. – Вип. 9(33). – С. 171–174.
37. The retrospective analysis of mammary tumors in dogs / A. Eierskyte, G. Zamokas, A. Grigonis, N. Juodiiukyniene // *Veterinarija ir Zootechnika*. – 2011. – Т. 53(75). – Р. 3–8.
38. Hahn K.A. Feline mammary neoplasia: biological behaviour, diagnosis and treatment alternatives / K.A. Hahn, W.H. Adams // *Feline Practice*. – 1997. – Vol. 25. – Р. 5–11.
39. Rutterman G.R. Tumors of the mammary gland / G.R. Rutterman, S.J. Winthrow, E.G. MacEwen // *Small Animal Clinical Oncology* – 2000. – Р. 450–467.
40. Тимошенко О.П. Биохимические показатели сыворотки крови собак при раке молочной железы / О.П. Тимошенко, Ю.В. Кузьмина // Проблемы зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб. наук. праць Харківської державної зооветеринарної академії. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2016. – Вип. 33(2). – С. 24–29.
41. Method and mortality result of a health survey of purebred dogs in the UK / V.J. Adams, K.M. Evans, J. Samson, L.N. Wood // *Journal of Small Animal Practice*. – 2010. – Vol. 51(10). – Р. 512–524.
42. McNell E.A. Evaluation of risk and clinical outcome of mast cell tumors in pug dogs / E.A. McNell, A.L. Prink, T.D. O'Brien // *Veterinary and Comparative Oncology*. – 2006. – Vol. 4. – Р. 2–28.
43. Hepatocyte growth factor-induced up-regulation of Twist drives epithelial-mesenchymal transition in a canine mammary tumour cell line / K. Yoshida, N. Choisunirachon, T. Saito [et al.] // *Research in Veterinary Science*. – 2014. – Vol. 97. – Р. 521–526.
44. Герштейн Е.С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // *Практ. онкология*. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 38–44.

45. Aberrant P-cadherin expression is associated to aggressive feline mammary carcinomas / A.C. Figueira, C. Gomes, J.T. Oliveira, [et al.] // *BMC Veterinary Research*. – 2014. – Vol. 10. – P. 270–276.
46. Expression of glutathione, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase in canine mammary tumors / C. Leonel, G. B. Gelaleti, B.V. Jardim [et al.] // *Veterinary Research*. – 2014. – Vol. 10. – P. 49–59.
47. Losiewicz K. MiRNA-21, miRNA-10b, and miRNA-34a expression in canine mammary gland neoplasms / K. Losiewicz, M. Chmielewska-Krzesinska, P. Socha [et al.] // *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. – 2014. – Vol. 58. – P. 447–451.
48. Of humans and canines: a comparative evaluation of heat shock and apoptosis-associated proteins in mammary tumors / R. Kumaraguruparan, D. Karunakaran, C. Balachandran [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2005. – P. 1–9.
49. Global gene expression analysis of canine cutaneous mast cell tumor: could molecular profiling be useful for subtype classification and prognostication? / M. Giantin, A. Granato, C. Baratto [et al.] // 2014. – Vol. 9(4). – Access mode: doi:10.1371/journal.pone.00954.
50. BRCA1 expression in canine mammary dysplasia and tumors: relationship with prognosis variables / A. Nieto, M.D. Perez-Alenza, N. Del- Castillo [et al.] // *J. Comp. Pathol.* – 2003. – Vol. 128. – P. 260–268.
51. Cloning and sequencing full length of canine BRCA2 and RAD51 cDNA / K. Ochini, M. Morimatsu, N. Tomizawa, B. Syuto // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2001. – Vol. 63. – P. 1103–1108.
52. Okobia M.N. Molecular epidemiology of breast cancer: a revive / M.N. Okobia, C.H. Bunker // *African Journal of Reproductive Health*. – 2003. – Vol. 7. – P. 17–28.
53. Expression of BCL2L12, a new member of apoptosis-related genes, in breast tumors / M. Talieri, E.P. Diamandis, N. Katsaros [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 89 (6). – P. 1081–1088.

54. Луценко С.В. Перспективы противоопухолевой антиангиогенной терапии / С.В. Луценко, Н.Б. Фельдман, С.Е. Северин // Молек. медицина. – 2004. – № 4. – С. 13–24.
55. Ялкупт С.И. Биотерапия опухолей. – Киев: Книга-плюс, 2010. – 472с.
56. Гранов А.М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // Вопросы онкологии. – 2008. – № 54. – С. 401–409.
57. Чехун В.Ф. Противоопухолевые вакцины / В.Ф. Чехун // Онкология. – 2008. – № 10. – С. 204–205.
58. Tosch C. Adenovirus-mediated gene transfer of pathogen-associated molecular patterns for cancer immunotherapy / C. Tosch, M. Gesist, C. Ledoux // Cancer gene therapy. – 2009. – Vol. 16. – P. 310–319.
59. Weber J. Anti-CTLA-4 antibody Ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events / J. Weber // Oncologist. – 2007. – Vol. 12. – P. 864–872.
60. Шекель В.Ф. Імунофізіологічні фактори протипухлинного захисту молочної залози у собак: дис. ... канд.вет.наук: 03.00.13 / Шекель Віктор Федорович. – Львів, 2008. – 146 с.
61. Double-staining immunohistochemistry of canine mammary neoplasms / F.M. Pereira, E. Ferreira, D.A. LeitSo, G.D. Cassali // Arg. Bras. Med. Vet. Zootec. – 2006. – Vol. 58. – P. 681–684.
62. Митрушкин Д.Е. Развитие коагулопатии при генерализации рака молочной железы / Д.Е. Митрушкин, Е.А. Корнюшенко // Мир ветеринарии. – 2013. – № 3–4. – С. 32–36.
63. Митрушкин Д.Е. Развитие коагулопатии при генерализации рака молочной железы / Д.Е. Митрушкин, Е.А. Корнюшенко // Мир ветеринарии. – 2013. – № 5. – С. 41–44.
64. First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumours: a pilot study / V. Marchetti, M. Giorgi, A. Fioravanti [et al.] // Investigational New Drugs. – 2012. – Vol. 30(4). – P. 1725–1730.

65. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs / Н.Н. Gakiya, D.A. Silva, J. Gomes [et al.] // Acta Cirurgica Brasileira. – 2011. – Vol. 26. – P. 346–351.
66. Данилов И.П. Гемостаз и онкогенез: новый взгляд на проблему / И.П. Данилов // Медицинские новости. – 2006. – № 9. – С. 8–9.
67. Гамаюнов С.В. Базальноклеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы / С.В. Гамаюнов, И.С. Шумская // Практ. онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 92–106.
68. Мысак А.Р. Морфологические и биохимические исследования крови при новообразованиях молочной железы у сук / А.Р. Мысак, В.А. Ховайло, Е.В. Ховайло // Учёные Записки УО ВГАВМ. – 2013. – Т. 49, Вып. 1. – Ч. 2. – С. 150–154.
69. Якунина М.Н. Клинические и морфологические аспекты течения и лекарственной чувствительности рака молочной железы собак и кошек: автореф. дисс. на соискание научн. степени д-ра вет. наук: спец. 06.02.01 “Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных” / М.Н. Якунина. – М., 2011. – 30 с.
70. Єсіна Е.В. Значення патоморфологічних досліджень у діагностиці захворювань тварин / Е.В. Єсіна, М.К. Потоцький // Вет. медицина України. – 2007. – № 3. – С. 27–30.
71. Потоцький М.К. Пухлини молочних залоз / М.К. Потоцький, Н.І. Шестяєва // Вет. медицина України. – 2009. – № 10. – С. 23–24.
72. Мисак А.Р. Рентгенологічна і ультразвукова діагностика неоплазій молочної залози у сук / А.Р. Мисак, В.В. Прицак // Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. – 2011. – Т. 13, № 4 (50). – С. 293–297.
73. Ковальов П.В. Оперативне лікування пухлин молочної залози у собак / П.В. Ковальов, Ю.В. Ковальчук, С.М. Демчук // Науковий вісник ЛНАУ. – 2010. – № 18. – С. 56–58.

74. Stratmann N. Mammary tumor recurrence in bitches after region mastectomy / N. Stratmann, K. Failing, A. Richter // *Veterinary Surgery*. – 2002. – Vol. 37(1). – P. 82–86.

75. Assessment of postoperative pain after unilateral mastectomy using two different surgical techniques in dogs / B. W. Minto, L.C. Rodrigues, P.V.M. Steagall [et al.] // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2013. – Vol. 55. – Access mode: doi:10.1186/1751-0147-55-60.

76. Horta R. Influence of surgical technique on overall survival, disease free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors / R. Horta, G. Lavallo, R. Cunha // *Advances in breast cancer research*. – 2014. – Vol. 3. – P. 38–46.

77. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region / E.I. Swanson, R.J. Amdur, W.M. Mendenhall [et al.] // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119 (12). – P. 2366–2368.

78. Clinical outcome of 42 dogs with scapular tumors treated by scapulectomy: A Veterinary Society of Surgical Oncology (VSSO) retrospective study (1995–2010) / S.E. Boston, P. Buracco, W.T.N. Culp [et al.] // *Veterinary Surgery*. – 2013. – Vol. 42 (8). – P. 943–950.

79. Калишян М.С. Возможности проведения неoadьювантной полихимиотерапии рака молочной железы собак с использованием каталитической системы терафтал+аскорбиновая кислота / М.С. Калишян, Л.А. Седакова, Н.В. Андропова // *РВЖ*. – 2007. – Т. 6. – № 1. – С. 33.

80. Стародубова О.А. Метод лечения опухолей молочной железы собак / О.А. Стародубова, Н.Н. Малкова // *Международная научно-практическая конференция “Проблемы ветеринарной медицины и зооэкологии Российского и Азиатско-Тихоокеанского регионов”*. – Благовещенск, 2012. – С. 75.

81. Якунина М.Н. Результаты проспективного исследования и ретроспективный анализ эффективности адьювантной химиотерапии

доксорубицином спонтанного рака молочной железы собак и кошек / М.Н. Якунина, Е.М. Трещалина // РВЖ. – 2009. – № 4. – С. 23–27.

82. Heading K.L. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002–07) / K.L. Heading, L.K. Brockley, P.F. Bennett // Australian Veterinary Journal. – 2011. – Vol. 89(4). – P. 109–116.

83. Leach T.N. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer / T.N. Leach, M.O. Childress, S.N. Greene // Veterinary and Comparative Oncology. – 2012. – Vol. 10(2). – P. 102–112.

84. Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer / C.D. Tripp, J. Fidel, C.L. Anderson [et al.] // Journal of Veterinary Medical Science. – 2011. – Vol. 25(2). – P. 278–284.

85. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy / S. Sarrau, J. Jourdan, F. Dupuis-Soyris [et al.] // Journal of Small Animal Practice. – 2007. – Vol. 48. – P. 670–676.

86. Маджуга А.В. ДВС-синдром в онкологии / А.В. Маджуга, О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова // Materia Medica. – 1997. – № 1. – С. 45–52.

87. Влияние низкомолекулярного и нефракционированного гепаринов на показатели метастазирования и рецидива опухоли, а также на выживаемость онкобольных / А.Н. Шилова, С.А. Ходоренко, А.Ф. Лазарев [и др.] // Совершенствование онкологической помощи в современных условиях: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием (Барнаул, 2008). – Барнаул, 2008. – С. 319.

88. Soluble fibrin inhibits monocyte adherence and cytotoxicity against tumor cells: implications for cancer metastasis / J.P. Biggerstaff, B. Weidow, J. Vidosh [et al.] // Thrombosis Journal. – 2006. – Vol. 4. – P. 12.

89. Tissue-type plasminogen activator (tPA) in breast cancer: relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance / M.D. Corte., P. Vérez, J.C. Rodríguez [et al.] // Breast Cancer Research. – 2005. – Vol. 90(1). – P. 33–40.

90. Kołodziejczyk J. The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression / J. Kołodziejczyk, M.B. Ponczek // *Contemporary Oncology*. – 2013. – Vol. 17(2). – P. 113–119.
91. Mischke R. Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation / R.Mischke, M. Fehr, I. Nolte // *Research in veterinary science*. – 2005. – Vol. 79(1). – P. 69–76.
92. Куцына О.А. Новообразования кожи у собак и кошек / О.А. Куцына // *Объединенный научный журнал*. – 2006. – № 5. – С. 69–72.
93. Воробьева О.В. Сравнительная характеристика рака молочной железы у человека и животных (обзор) / О.В. Воробьева, Г.С. Терентюк, А.Б. Бучарская // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 706–711.
94. Kimura K.C. Retrospective study of neoplasms in domestic animals / K.C. Kimura, A.P. Garate, M.L.Z. Dagli // *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 60–69.
95. Винокурова З.В. Гемобластозы крупного рогатого скота в Якутии: патоморфологическая характеристика: дис. ... канд. вет. наук / Винокурова Зинаида Васильевна / 16.00.02. – М., 2000. – 122 с.
96. Hewes C.A. Use of ciplastin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000–2004) / C.A. Hewes, K.E. Sullins // *JAVMA*. – 2006. – Vol. 229 (10). – P. 1617–1622.
97. Saleh M. Cutaneous papillomatosis in horses: response of horses to autogeneus wart vaccine / M. Saleh, A.M. Al-Hussain // *Pakistan Veterinary Journal*. – 2000. – Vol. 20(4). – P. 163–165.
98. Yumusak N. Mast cell tumor in an English horse // N. Yumusak, S.A. Vural, O. Kutsal // *International Science conference “Economics and Society development on the Base of Knowledge”* (4 – 5 June 2009). – Stara Zagora, 2009. – P. 34–36.

99. Patnaik A.K. Histologic and immunohistochemical studies of granular cell tumors in seven dogs, three cats, one horse, and one bird / A.K. Patnaik // *Veterinary Pathology*. – 1993. – Vol. 30(2). – P. 176–185.

100. Head K.W. Equine nasal and paranasal sinus tumours. Part 1: review of the literature and tumour classification / K.W. Head, P.M. Dixon // *Veterinary Journal*. – 1999. – Vol. 157(3). – P. 261–278.

101. A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of fibroma, myofibroblastoma, leiomyoma and hemangiopericytoma in cattle / H. Takai, T. Takahashi, H. Takayama [et al.] // *JARQ*. – 2004. – Vol. 38(3). – P.191–197.

102. Gharagozlou M.J. A clinical and histopathological study of ocular neoplasm in dairy cattle / M.J. Gharagozlou, P. Hekmati, J. Ashrafihelan // *Veterinarsri arhiv*. – 2007. – Vol. 77(5). – P. 409–426.

103. Floeck M. Ileal adenocarcinoma in a cow: a case report / M. Floeck, S. Hoegler, R. Krametter-Froetscher // *Veterinary Medicina*. – 2008. – Vol. 53. – P. 221–223.

104. Gupta N. Study on incidence, histopathological features and surgical management of neoplasms in canine / N. Gupta, S.K. Tiwari // *Veterinary World*. – 2009. – V. 2(10). – P. 392–395.

105. Вылковыский И.Ф. Диагностика и лечение новообразований печени / И.Ф. Вылковыский // *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*. – М: Колос, 2006. – № 1. – С. 14–17.

106. Canine testicular tumors: two types of seminomas can be differentiated by immunohistochemistry / M. Hohšteter, B. Artuković, K. Severin [et al.] // *BMC Veterinary Research*. – 2014. – Vol. 10. – P. 169.

107. Космачёва Е.П. Проллиферативные заболевания молочной железы собак. Распространение, патоморфология, диагностика и оперативное лечение: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02 / Космачёва Елена Петровна. – М., 2002. – 117 с.

108. Современный подход к диагностике опухолей позвоночного столба у собак / С.А. Ягников, В.Н. Митин, Н.В. Смирнова [и др.] / Ветеринарная практика. – 2002. – № 3–4(18–19). – С. 52–63.

109. Investigation of nasal disease in the cat – a retrospective study of 77 cases / S.M. Henderson, K. Bradley, M.J. Day [et al.] // Journal of Feline Medicine and Surgery. – 2004. – Vol. 6. – P. 245–257.

110. Canine paediatric oncology: retrospective assessment of 9522 tumours in dogs up to 12 months (1993–2008) / J.M. Schmidt, S.M. North, K.P. Freeman, F. Ramiro-Ibañez // Veterinary and Comparative Oncology. – 2010. – Vol. 8(4). – P. 283–292.

111. Анализ заболеваемости и клинико-морфологической характеристики рака молочной железы у собак и кошек / М.Н. Якунина, Е.М. Трещалина, В.А. Голубева, А.А. Шимширт // Ветеринарная медицина. – 2010. – № 3–4. – С. 44–46.

112. Герасименко И.И. Рак молочной железы у собак разного возраста / И.И. Герасименко // Проблемы, задачи и пути научного обеспечения приоритетного национального проекта “Развитие АПК”. Материалы Всеросс. науч.-практич. конф.– Новочеркасск, 2008. – С.152–154.

113. Bearss J.J. Histologic, immunohistochemical and clinical features of 27 mammary tumors in 18 male dogs / J.J. Bearss, F.Y. Schulman, D. Carter // Veterinary Pathology. – 2011. – Vol. 3. – P. 32–35.

114. Усов Ф.Н. Клиническая диагностика и выбор метода хирургического лечения при карциноме *insitu* молочной железы / Ф.Н. Усов, Д.Д. Пак // IV Международная ежегодная конференция “Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы”. – СПб., 2007. – С. 95.

115. Постоев Н.Б. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на частоту онкологических заболеваний животных города Комсомольск-на-Амуре / Н.Б. Постоев, Н.С. Кухаренко, О.А. Стародубова / Научные исследования природных комплексов среднеамурской низменности // Сб. статей, посвященный 10-летию создания Государственного природного

заповідника “Болонський”. – Хабаровск: ИВЭП ДВО РАН, 2007. – С. 161–163.

116. Токин А.С. Диагностика новообразований полости и придаточных пазух носа у собак / А.С. Токин, А.В. Бокарев, А.А. Стекольников // Актуальные проблемы ветеринарной медицины. – 2007. – № 139. – С. 10–13.

117. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants / F.H. Andrade, F.C. Figueiroa, P.R. Bersano, D.Z. Bissacot // Diagnostic Pathology. – 2010. – Vol. 5(45). – P. 5–45.

118. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention / A. Ruthann, M.S. Rudel, R. Kathleen [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 109(12). – P. 2635–2666.

119. Pharmaceuticals that cause mammary gland tumors in animals: findings in women / G.D. Friedman, S.-F. Jiang, N. Udaltsova [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment . – 2009. – Vol. 116(1). – P. 187–194.

120. Суховольский О. К. Новообразования молочной железы у собак: Клиника, морфология, лечение: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Суховольский Олег Константинович. – Санкт–Петербург, 1994. – 168 с.

121. Influence des antécédents hormonaux sur apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne. Etude épidémiologique / I. Donnay, J. Rauis, P. Wouters-Ballman [et al.] // Annales de medecine veterinaire. – 1994. – Vol. 138. – P. 109–117.

122. Клейменова Н.В. Патоморфология эндокринных органов при новообразованиях молочных желез у собак: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02 / Клейменова Наталья Викторовна. – СПб., 2004. – 132 с.

123. Мартынов А.Н. Гормональный статус у собак с доброкачественными новообразованиями молочных желез // Современные проблемы развития АПК в работах молодых ученых и студентов ФГОУ ВПО “Ивановская ГСХА имени академика Д.К. Беляева”. – Иваново, 2010 – С. 102–103.

124. Самотаев А.А. О системном подходе в оценке информативности показателей различных направлений у собак больных опухолями молочной железы / А.А. Самотаев, М.В. Шелехова, С.Ю. Концевая // Ветеринарная клиника. – 2004. – № 7. – С. 9–13.

125. Marti J.A. Clinical aspects of mammary disease in the bitch and queen / J.A. Marti // Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference Oct. 2–4, Barcelona, Spain – 2009. – Access mode: www.ivis.org.

126. Malinowski D.P. Multiple biomarkers in molecular oncology / D.P. Malinowski // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2007. – Vol. 7(2). – P. 117–131.

127. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours / E. Ferreira, A.C. Bertagnolli, M.F. Cavalcanti [et al.] // Vet. and Comp. Oncology. – 2009. – I. 4. – Vol. 7. – P. 230–235.

128. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence / K.U. Sorenmo, V.M. Kristiansen, M.A. Cofone [et al.] // Veterinary and Comparative Oncology. – 2009. – Vol. 7(3). – P. 162–172.

129. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer / E.G. MacEwen, H.J. Harvey, A.K. Patnaik [et al.] // Journal of biological response modifiers. – 1985. – Vol. 4(4). – P.418–426.

130. Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs / S.R. Gilbertson, I.D. Kurzman, R.E. Zachrau [et al.] // Veterinary Pathology. – 1983. – Vol. 20(2). – P. 127–142.

131. Vail D.M. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer / D.M. Vail, E.G. MacEwen // Cancer Investigation. – 2000. – Vol. 18(8). – P. 781–792.

132. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors / P. Uva, L. Aurisicchio, J. Watters [et al.] // BMC Genomics. – 2009. – Vol. 10. – P. 135.

133. Состояние системы фибринолиза в сыворотке крови крыс с перевитой опухолью С-45 / А.А. Логвиненко, Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, Л.С. Козлова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1 (приложение). – С. 70–71.

134. Dogs: active role model for cancer studies – a review / S.M. Hawaii, M.A. Zayer, M.M. Ali [et al.] // Journal of Cancer Therapy. – 2013. – Vol.4(5). – P. 989–995.

135. Porrello A. Oncology of companion animals as a model for humans. an overview of tumor histotypes / A. Porrello, P. Cardelli, E.P. Spugnini // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2006. – Vol. 25. – P. 97–105.

136. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog / K. Lindblad-Toh, C.M. Wade, T.S. Mikkelsen [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 438. – P. 803–819.

137. Knapp D.W. Naturally occurring cancer in pet dogs: important models for developing improved cancer therapy for humans / D.W. Knapp, D.J. Waters // Molecular Medicine Today. – 1997. – Vol. 3. – P. 8–11.

138. Kitchell B.E. Diseases of the mammary glands / B.E. Kitchell, A.S. Loar // Handbook of small animal practice. – 1997. – Vol. 3. – P. 615–625.

139. Benjamin S.A. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles / S.A. Benjamin, A.C. Lee, W.J. Saunders // Veterinary Pathology. – 1999. – Vol. 36(5). – P. 423–436.

140. Prognostic factors in breast cancer / P.L. Fitzgibbons, D.L. Page, D. Weaver [et al.] // Archives of pathology & laboratory medicine. – 2000. – Vol. 124(7). – P. 966–978.

141. Misdorp W. Prognostic factors in canine mammary cancer / W. Misdorp, A.A. Hart, J. Natl // Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Vol. 56(4). – P. 779–786.

142. Madewell B.B. Tumors of the mammary gland / B.B. Madewell, G.H. Theile // Veterinary cancer medicine. – 1987. – Vol. 5. – P. 327–343.

143. Martin de las Mulas J. Animal models of human breast carcinoma: canine and feline neoplasm / J. Martin de las Mulas, C. Reymundo // *Review Oncologia*. – 2000. – Vol. 2. – P. 274–281.

144. Суховольский О.К. Комплексное лечение новообразований молочной железы и кожи у собак: дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.05 / Суховольский Олег Константинович. – Санкт–Петербург, 2002. – 307 с.

145. Гемопоз и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопозитических клеток костного мозга (обзор) / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2012. – Т. 8. – № 3. – С. 711–719.

146. Comparative value of clinical, cytological, and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer / R. Shafiee, J. Javanbakht, N. Atyabi [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2013. – Vol. 8. – P.136.

147. Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an clinico-cytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine / R. Shafiee, J. Javanbakht, N. Atyabi [et al.] // *Cancer Cell International*. – 2013. – Vol. 13(1). – P. 79.

148. Misdorp W.R. Histological classification of mammary tumors of the dog and cat / W.R. Misdorp, E.E. Hellmen, T.B. Lipscomb // *Volume VII Bull WHO, II series*. – 1999. – P. 1–58.

149. Пухлини дрібних свійських тварин: клініка, діагностика, лікування / За ред. В.Ф. Чехуна, А.Й. Мазуркевича. – К.: ДІА, 2001. – 164 с.

150. Потоцький М.К. Епітеліальні злоякісні пухлини молочної залози собак / М.К. Потоцький, Н.І. Шестяєва // *Ветеринарна медицина України*. – 2005. – № 4. – С. 27–28.

151. Histological and immunohistochemical identification of atypical ductal mammary hyperplasia as a preneoplastic marker in dogs / E. Ferreira, H. Gobbi,

B.S. Saraiva, G.D. Cassali // *Veterinary Pathology*. – 2011. – Vol. 49(2). – P. 322–329.

152. WHO classification of tumours of soft tissue and bone / Eds. C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F. Mertens. – Lyon: IARC Press, 2013. – 468 p.

153. Introduction to neoplasm: “Tumor Classification” / S.K. Joshi, R.S. Bhaduria, J.R. Gunjan, A.K. Diwaker // *A Review Article Joshi and Jadon, IJARPB*. – 2012. – Vol. 2(2). – P. 227–263.

154. Ермоленко А.Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза / А.Е. Ермоленко // *Математическая морфология. Электр/ матем. и медико-биологический журнал*. – 2012. – Т. 11. – Вып. 2. – Access mode: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL.HTM>.

155. Чеснокова Н.П. Рак молочной железы: проблемы патогенеза / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсукова, О.А. Злобнова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 4. – С. 146–151.

156. Роль трансформирующего ростового фактора в TGF-В1 патогенезе рака молочной железы / Н.Н. Бабышкина, Е.А. Малиновская, М.Н. Стахеева, В.В. Волкоморов [и др.] // *Сиб. онкол. журнал*. – 2010. – № 6 (42). – С. 63–70.

157. Резников А.Г. Гормоны и рак: механизмы канцерогенеза, роста и резистентности к эндогенной терапии / А.Г. Резников // *Журнал НАМН України*. – 2014. – Т. 20. – № 4. – С. 426–438.

158. Цыган В.Н. Иммунная система против рака / В.Н. Цыган // *Обзоры по клин. фармак. и лек. терапии*. – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 68–74.

159. Малышев И.Ю. Матричное репрограммирование иммунных клеток и роль его нарушения в патогенезе опухолей / И.Ю. Малышев // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. – 2012. – Т. 23. – № 2. – С. 21–33.

160. Современные концепции канцерогенеза: значение недостаточности механизмов элиминации малагнизированных клеток в прогрессирующем развитии неоплазий различных локализации (обзор) / Н.П. Чеснокова,

В.В. Моррисон, В.Ю. Барсуков [и др.] // Саратов. научн.-мед. журнал. – 2016. – № 12(1). – С. 32–35.

161. Хисанов А.А. Механизм развития и пути преодоления эндокринной резистентности при раке молочной железы / А.А. Хисанов, О.О. Мануйлова, М.Ю. Бяхов // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4. – С. 52–61.

162. Applanat M.P. Vascular endothelial growth factor is a target gene for estrogen receptor and contributes to breast cancer progression / M.P. Applanat, H. Buteau-Lozano, M.A. Herve, A. Copret // *Advances in Experimental Medicine & Biology*. – 2008. – Vol. 617. – P. 437–444.

163. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы / В.К. Боженко, Е.А. Кудинова, Н.В. Харченко [и др.] // Вестник РУДН. – 2013. – № 4. – С. 10–19.

164. Связь уровня апоптоза и экспрессии рецепторов эстрогена при раке молочной железы / Е.А. Кудинова, Т.М. Кулинич, Н.В. Мельникова [и др.] // Вестн. Росс. научн. центра рентгенодиагностики. – 2012. – № 12, Т. 4. – С. 12–17.

165. Троценко И.Д. Оценка связи экспрессии рецепторов стероидных гормонов методом ОТ–ПЦР с уровнем пролиферации и апоптоза в ткани рака молочной железы / И.Д. Троценко, Н.И. Рожкова, Н.В. Харченко // Вестник Росс. научн. центра рентгенодиагностики. – 2012. – № 12, Т.2. – С. 29–36.

166. Maekawa T. Diagnosis and treatment of oncologic emergency due to bleeding / T. Maekawa // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 1983. – Vol. 10(2). – P. 204–210.

167. Волкова В.А. Профилактика тромбоэмболии у онкологических больных / В.А. Волкова // АГ-инфо. – 2007. – № 2. – С. 8–11.

168. Relationship between blood fibrinogen concentration and pathological features of cancer patients: a 139-case clinical study / D.Y. Lu, X.L. Chen, M. Huang [et al.] // *Online Journal of Biological Sciences*. – 2007. – Vol. 7(1). – P. 8–11.

169. Expression of fibrinogen E-fragment and fibrin E-fragment is inhibited in the human infiltrating ductal carcinoma of the breast: the two-dimensional electrophoresis and MALDI-TOF-mass spectrometry analyses / K. Chahed, M. Kabbage, L. Ehret-Sabatier [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2005. – Vol. 27(5). – P. 1425–1431.

170. Boccaccio C. Cancer and blood coagulation / C. Boccaccio, E. Medico // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2006. – Vol. 63. – № 9. – P. 1024–1027.

171. Lu D.Y. Treatment of solid tumors and metastases by fibrinogen-targeted anticancer drug therapy / D.Y. Lu, X.L. Chen, J. Ding // *Medical Hypotheses*. – 2006. – Vol. 4. – P. 32–35.

172. Platelets and fibrinogen facilitate each other in protecting tumor cells from natural killer cytotoxicity / S. Zheng, J. Shen, Y. Jiao [et al.] // *Cancer Science*. – 2009. – Vol. 4. – P. 1349–1354.

173. Lee S.Y. Role of fibrinogen covalently associated with cell membrane in blood-borne lung tumor colony formation of murine mammary carcinoma cells / S.Y. Lee, L.O. Park, S.H. Suk // *Oncology*. – 2000. – Vol. 59. – P. 238–244.

174. The relationship of vascular endothelial growth factor and coagulation factor (fibrin and fibrinogen) expression in clear cell renal cell carcinoma / H.M. Verheul, K. van Erp, M.Y. Homs [et al.] // *Urology*. – 2010. – Vol. 75(3). – P. 608–614.

175. Madewall B.R. Coagulation abnormalities in dogs with neoplastic disease / B.R. Madewall, B.F. Feldman, S. O'Neill // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1980. – Vol. 44(1). – P. 35–38.

176. Platelet and fibrinogen kinetics in canine tumors / M.R. O'Donnell, S.J. Slichter, P.L. Weiden, R. Storb // *Cancer Research*. – 1981. – Vol. 41(4). – P. 1379–1383.

177. Салов И.А. Состояние коагуляционного гемостаза при аденоматозе и раке эндометрия / И.А. Салов, Н.П. Чеснокова, Ш.И. Абу // *Успехи современного естествознания*. – 2003. – № 2. – С. 87.

178. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases / D. Pérez-Alenza, Á. Jiménez, A. Nieto, L. Peña // *Breast Cancer Res.* – 2004. – Vol. 6. – P. 300–307.

179. Staton C.A. The role of fibrinogen and related fragments in tumour angiogenesis and metastasis / C.A. Staton, N.J. Brown, C.E. Lewis // *Expert Opinion on Biological Therapy* . – 2003. – Vol. 3(7). – P. 1105–1120.

180. Fibrinogen degradation product and D-dimers in patients with breast carcinoma / M.Z. Khan, M.S. Khan, F. Raziq, A.M. Khattak // *Gomal Journal of Medical Sciences.* – 2007. – Vol. 5(1). – P. 9–12.

181. Fibrinogen-like protein 2/fibroleukin prothrombinase contributes to tumor hypercoagulability via IL-2 and IFN- γ / K. Su, F. Chen, W.-M. Yan [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 14(39). – P. 5980–5989.

182. There any effect of tumor burden on hemostatic parameters in cancer patients? A case-control study of hemostatic abnormalities and anticardiolipin antibodies in solid tumors / H. Turna, M. Ozguroglu, M. Bolayirli [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 454–457.

183. Рекомендации по диагностике и лечению тромбозмболии легочной артерии. Отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов // *Клин. фармакология и терапия.* – 2001. – № 1. – С. 84–90.

184. Kwaan H.C. Fibrinolysis and cancer / H.C. Kwaan, H.N. Keet // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* – 1990. – Vol. 16. – P. 230.

185. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo, and enhances experimental metastasis / J.P. Biggerstaff, N. Seth, A. Amirkhosravi [et al.] // *Clinical & Experimental Metastasis.* – 1999. – Vol. 17(8). – P. 723–730.

186. Gregory S. Retzinger fibrin(ogen) – mediated extracellular transport of breast cancer cells by macrophages: a new idea regarding metastasis / S. Gregory // *Veterinary Clinical Pathology.* – 2010. – Vol. 39(1). – P. 24–30.

187. Sequential binding of $\alpha V\beta 3$ and ICAM-1 determines fibrin-mediated melanoma capture and stable adhesion to CD11b/CD18 on neutrophils / P. Zhang, T. Ozdemir, C.Y. Chung [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 186(1). – P. 242–254.

188. Golombiewski A. Immunohistological assessment of fibrin deposition and thrombus formation in canine mammary neoplasia / A. Golombiewski, K. Gutberlet, R. Rudolph // *Journal of Comparative Pathology*. – 1997. – Vol. 117(2). – P. 177–183.

189. Mischke R. A detection of fibrin generation alterations in dogs with haemangiosarcoma using resonance thrombography / R. Mischke, P. Wohlsein, H. Schoon // *Thrombosis Research*. – 2005. – Vol. 115(3). – P. 229–238.

190. Factor XIII transglutaminase supports hematogenous tumor cell metastasis through a mechanism dependent on natural killer cell function / J.S. Palumbo, K.A. Barney, E.A. Blevins [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 2(4). – P. 135–137.

191. A fibrin clot containing of anticancer drug for intra-arterial chemo-embolization therapy. Experimental study on basic characteristics in dogs / J. Itoh, H. Nakagawa, H. Sasaki, T. Takahashi // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 1985. – Vol. 12(2). – P. 250–257.

192. Raut S. Development of an ELISA for the quantification of fibrin in canine tumours / S. Raut, F. McEvoy, P.J. Gaffney // *Thrombosis Research*. – 1999. – Vol. 96(1). – P. 11–17.

193. Microangiopathic hemolytic anemia associated with radiation-induced hemangiosarcomas / A.H. Rebar, F.F. Hahn, W.H. Halliwell [et al.] // *Veterinary Pathology*. – 1980. – Vol. 17(4). – P. 443–544.

194. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy / J. Rak, C. Milsom, L. May [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2006. – Vol. 32(1). – P. 54–70.

195. Haemostatic aspects in clinical oncology / F. Langer, K. Holstein, B. Eifrig, C. Bokemeyer // *Hamostaseologie*. – 2008. – Vol. 28(5). – P. 472–480.
196. Ruf W. Thrombin generation and the pathogenesis of cancer / W. Ruf, B.M. Mueller // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2006. – Vol. 32(11). – P. 61–68.
197. Detection of fibrin in canine neoplasia / F.J. McEvoy, T.A. Edgell, P.M. Webbon, P.J. Gaffney // *British Veterinary Journal*. – 1996. – Vol. 152(1). – P. 83–91.
198. McMahon B. The Plasminogen Activator System and Cancer / B. McMahon, H.C. Kwaan // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. – 2008. – Vol. 36(3–4). – P. 184–194.
199. Phan Thu A. Production of plasminogen activator and inhibition of embryonic cell aggregation by cultured human normal and neoplastic cells / A. Phan Thu, M. Popovic // *Neoplasma*. – 1979. – Vol. 26(6). – P. 663–675.
200. The correlation of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels and clinicopathologic factors in advanced colorectal cancer patients / T. Salman, A. Bilici, B.O. Ustaalioglu [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – P. 27–32.
201. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity in healthy and diseased dogs / L.R. Jessen, B. Wiinberg, M. Kjelgaard-Hansen [et al.] // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2010. – Vol. 39(3). – P. 296–301.
202. van Hinsbergh V.W. Regulation of the synthesis and secretion of plasminogen activators by endothelial cells / V.W. van Hinsbergh // *Haemost.* – 1988. – Vol. 18(4–6). – P. 307–327.
203. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms / E. Zorio, J. Gilabert–Estellés, F. España [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 15(9). – P. 923–929.
204. Effect of earthworm (G-90) extract on formation and lysis of clots originated from venous blood of dogs with cardiopathies and with malignant

tumors / M. Popović, T.M. Hrcenjak, T. Babić [et al.] // *Pathology & Oncology Research*. – 2001. – Vol. 7(3). – P. 197–202.

205. Myöhänen H. Regulation and interactions in the activation of cell-associated plasminogen / H. Myöhänen, A. Vaheri // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2004. – Vol. 61(22). – P. 2840–2858.

206. Iversen P.O. A combined immunostimulatory and immunoinhibitory short interference RNA reduces hypercoagulability in a rat model of acute promyelocytic leukaemia / P.O. Iversen, D.R. Sørensen, M. Sioud // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 104(2). – P. 350–354.

207. Galectin-1 is a novel functional receptor for tissue plasminogen activator in pancreatic cancer / O. Roda, E. Ortiz-Zapater, N. Martínez-Bosch [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – P. 136(4). – Vol. 1379–1390.

208. Extensive caudal vena cava thrombosis secondary to unilateral renal tubular cell carcinoma in a dog / M.N. Saridomichelakis, C.K. Koutinas, V. Souftas [et al.] // *Journal of Small Animal Practice*. – 2004. – Vol. 45(2). – P. 108–112.

209. Pereyra-Alfonso S. Correlation between urokinase-type plasminogen activator production and the metastasizing ability of two murine mammary adenocarcinomas / S. Pereyra-Alfonso, A. Haedo, E. Bal de Kier Joffé // *International Journal of Cancer*. – 1988. – Vol. 42(1). – P. 59–63.

210. Pereyra-Alfonso S. Urokinase-type plasminogen activator activity increases during the growth of two murine mammary adenocarcinomas with different metastasizing abilities / S. Pereyra-Alfonso, G.R. Solarz, E. Bal de Kier Joffé // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 1992. – Vol.10(6). – P. 395–401.

211. Enhanced cell-associated fibrinolytic pathway but not coagulation pathway activity contributes to motility in metastatic breast cancer cells / J.C. Carter, R.A. Campbell, J.A. Gibbons [et al.] // *Pathology and Laboratory Medicine*. – 2009. – Vol. 8. – P. 265–268.

212. Breast cancer prognosis is poor when total plasminogen activator activity is low / J. Yamashita, M. Ogawa, K. Inada [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 1993. – Vol. 67(2). – P. 374–378.

213. Suppression of rat breast cancer metastasis and reduction of primary tumour growth by the small synthetic urokinase inhibitor WX-UK1 / B. Setyono-Han, J. Stürzebecher, W.A. Schmalix [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 93(4). – P. 779–786.

214. Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in dogs with femoral vein thrombosis / C. Korninger, O. Matsuo, R. Suy [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1982. – Vol. 69(3). – P. 573–580.

215. Барсуков В.Ю. Состояние коагуляционного потенциала крови и характер изменений её клеточного состава при первичной отёчно-инфильтрационной форме рака молочной железы / В.Ю. Барсуков, В.Н. Плохов, Н.П. Чеснокова // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 1. – С. 26–29.

216. Inhibition of human factor Xa by various plasma protease inhibitors / V. Ellis, M. Scully, I. Macgregor, V. Kakkar // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1982. – Vol. 701. – P. 24–31.

217. Plasmapre-kallikrein, factor XII, antithrombin III, C1-inhibitor and alpha-2-macroglobulin in critically ill patients with suspected disseminated intravascular coagulation (DIC) / B. Laemmle, T. Tran, R. Ritz, F. Duckert // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1984. – Vol. 82. – P. 396–404.

218. Levels of acute inflammatory biomarkers in advanced prostate cancer patients with α 2-macroglobulin deficiency / Y. Kanoh, H. Ohtani, S. Egawa [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2011. – Vol. 39(6). – P. 1553–1558.

219. Loss of cell surface TFII-I promotes apoptosis in prostate cancer cells stimulated with activated α 2-macroglobulin / U.K. Misra, Y.M. Mowery, G. Gawdi, S.V. Pizzo // *Journal Of Cellular Biochemistry*. – 2011. – Vol. 112(6). – P. 1685–1695.

220. Зорин Н.А. Роль семейства макроглобулинов в регуляции воспалительных реакций / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина // Биомед. химия. – 2006. – Т. 52, Вып. 3. – С. 229–238.

221. Alpha2-macroglobulin inhibits the malignant properties of astrocytoma cells by impeding beta-catenin signaling / I. Lindner, N.Y. Hemdan, M. Buchold [et al.] // Cancer Research. – 2010. – Vol. 70(1). – P. 277–287.

222. Зорин Н.А. Роль альфа-2-макроглобулина при онкологических заболеваниях (обзор) / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина // Вопр. онкологии. – 2004. – № 50. – С. 515–519.

223. Особенности свойств белков семейства макроглобулинов при новообразованиях яичников / [П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевська, М.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко] // Мед. аспекты здоровья женщин. – 2013. – № 7(71). – С. 50–56.

224. Зорин Н.А. Универсальный модулятор цитокинов – альфа-2-макроглобулин / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина // Иммунол. – 2004. – № 25. – С. 302–304.

225. Универсальный регулятор – альфа-2-макроглобулин (Обзор литературы) / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина, В.Г. Левченко // Клин. лаб. диагн. – 2004. – № 11. – С. 18–22.

226. Apoptosis in rheumatoid arthritis / A. Baier, F. Meineckel, S. Gay, T. Pap // Current Opinion In Rheumatology. – 2003. – Vol. 15(3). – P. 274–279.

227. Роль протеолитических ферментов в контроле различных стадий апоптоза / Г.А. Яровая, Е.А. Нешкова, Е.А. Мартынова, Т.Б. Блохина // Лабор. медицина. – 2011. – № 11. – С. 39–52.

228. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis / E. Skrzedlewska, M. Sulkowska, M. Koda, S. Sulkowski // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11(9). – P. 1251–1266.

229. Кубышкин А.В. Изменения показателей протеиназ-ингибиторной системы крови при лучевой терапии злокачественных опухолей /

А.В. Кубышкин // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 2. – С. 103–107.

230. Усманова Т.Э. Роль изучения протеиназ-ингибиторной системы в определении тактики лечения при доброкачественных узловых образованиях молочной железы / Т.Э. Усманова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 4(60). – С. 365–367.

231. Margolius H.S. Theodore cooper memorial lecture kallikreins and kinins. Some unanswered questions about system characteristics and roles in human disease / H.S. Margolius // Hypertension. – 1995. – Vol. 26(2). – P. 221–229.

232. Веремеенко К.Н. Роль протеолиза в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей (обзор литературы и собственные исследования) / К.Н. Веремеенко, Д.И. Заболотный, А.И. Кизим // Журнал акад. мед. наук Украины. – 2002. – Т.8, № 2. – С. 217–237.

233. De clerk Y.A. Protease inhibitors: role and potencial therapeutic use in hurman cancer / Y.A. De Clerk, S. Imren // European Journal of Cancer. – 1994. – Vol. 30(14). – P. 2170–2180.

234. Роль протеиназ-ингибиторной системы в процессах канцерогенеза / В.А. Кубышкин, Ю.В. Палёная, А.В. Кубышкин [и др.] // Заг. патологія та патол. фізіологія. – 2007. – № 1. – С. 9–16.

235. К вопросу о причинах продолженного роста опухоли у больных злокачественными новообразованиями головного мозга / Т.А. Горбунова, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Н.С. Чугунова // Сиб. онкол. журнал. – 2012. – № 1. – С. 49–50.

236. Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы и компоненты системы активации плазминогена в патогенезе и клиническом течении рака толстой кишки / Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн // Патогенез. – 2013. – Т.11, № 3. – С. 4–12.

237. Deryugina E.I. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis / E.I. Deryugina, J.P. Quigley // *Cancer Metastasis Review*. – 2006. – Vol. 25(1). – P. 9–34.

238. The clinical relevance of stromal matrix metalloproteinase expression in ovarian cancer / A.A. Kamat, M. Fletcher, L.M. Gruman [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – Vol. 12(6). – P. 1707–1714.

239. Абалешхина Ю.В. Окислительная модификация белков и активность катепсина и тимоцитов крыс в условиях *in vitro* модулирования синтеза оксида азота / Ю.В. Абалешхина, М.А. Фомина // *Каз. мед. журнал*. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 553–557.

240. Вовчук И.Л. Прогностическое значение определения катепсина и его эндогенных ингибиторов при опухолевой патологии / И.Л. Вовчук // *Онкология*. – 2010. – Т.12, № 2. – С. 165–168.

241. Потеряева О.Н. Участие цистеиновых протеиназ и их ингибиторов в развитии злокачественных опухолей (обзор литературы) / О.Н. Потеряева // *Медицина и образование в Сибири*. – 2009. – № 1. – С. 7–11.

242. Оксид азота и эндогенная интоксикация у онкологических больных / И.И. Матвеева, Г.Н. Зубрихина, Э.Г. Горожанская, М.М. Добровольская // *Вестник РОНЦ*. – 2008. – Т. 19, № 4. – С. 55–60.

243. Сомонова Л.М. Оксид азоту як медиатор воспаления / Л.М. Сомонова, Н.Г. Плехова // *Вестник ДВО РАН*. – 2006. – № 2. – С. 77–80.

244. Какурина Г.В. Роль оксида азота в регуляции пролиферации и апоптоза опухолевых клеток : дисс. на соискание учёной степени канд. мед. наук: 14.00.14 / Какурина Гелена Валерьевна. – Томск, 2004 – 135 с.

245. Регуляция пролиферации и апоптоза опухолевых клеток свободными радикалами / И.В. Кондакова, Г.В. Какурина, Л.П. Смирнова, Е.В. Борунов // *Сиб. онкол. журнал*. – 2005. – № 1(13). – С. 58–61.

246. Содержание производных оксида азота в крови онкологических больных с церебральными метастазами с различной степенью эндогенной интоксикации / И.А. Горошинская, Е.И. Сурикова, К.Г. Айрапетов,

И.В. Нескубина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 6(36). – С. 44–47.

247. Окрут И.Е. Клинико-лабораторная оценка эндотелиальной дисфункции и активности свободнорадикального окисления при раке молочной железы / И.Е. Окрут, К.Н. Конторщикова, Д.А. Шакерова // Медицинский альманах. – 2012. – № 2(21). – С. 68–70.

248. Соотношение церулоплазмин-трансферрина и трансферрин-метгемоглобин в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных с внутрочерепными внемозговыми краниобазальными опухолями / Л.П. Чепкий, Е.П. Сидорик, М.И. Долгова [и др.] // Укр. нейрохир. журнал. – 2001. – № 3. – С. 65–73.

249. Ceruloplasmin concentration in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy / S.R.R. Lugas, A. Merlo, R.M.S. Mirandola, T.P. Gasparin // Brazilian Journal of Veterinary Pathology. – 2010. – Vol. 47(6). – P. 477–482.

250. Al-Kazzaz F.F. A comparative study of ceruleoplasmin oxidase with copper and renal function tests in sera of leukemia and multiple myeloma patients during the treatment / F.F. Al-Kazzaz // Iraqi Journal of Science. – 2011. – Vol. 52(1). – P. 1–10.

251. Прогностическое значение динамики содержания церулоплазмينا и малонового диальдегида в плазме крови больных при неотложных состояниях в нейрохирургии / И.Г. Васильева, Н.П. Олексеенко, О.И. Цюбко [и др.] // Укр. нейрохір. журнал. – 2007. – № 2. – С. 37–40.

252. Чехун В.Ф. Сучасний стан та перспективи фундаментальних досліджень в експериментальній та клінічній онкології / В.Ф. Чехун // Онкологія. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 219–223.

253. Чехун В. Воспаление и рак / В. Чехун // Онкологія. – 2009. – Т.11, № 4. – С. 244–245.

254. Роговский В.С. Иммунные механизмы воспалительной реакции при опухолевых процессах и их регуляция с помощью лекарственных веществ /

В.С. Роговский, Н.Л. Шимановский, Е.Г. Сергеева // Міжнародний медичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 77–86.

255. Jiang Y. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment / Y. Jiang, Y. Li, B. Zhu // Cell Death & Disease. – 2015. – № 6. – Access mode: doi:10.1038/cddis.2015.162.

256. Аяпбергенова Г.О. Тромбоэмболические осложнения у больных раком лёгкого / Г.О. Аяпбергенова // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 22–23.

257. Гидранович А.В. Прогнозирование исхода рака молочной железы на основании биохимических показателей сыворотки крови / А.В. Гидранович // Новости хирургии. – 2012. – Т.20, № 4. – С. 64–69.

258. Терентюк Г.С. Неоплазия молочных желез у собак в репродуктивном цикле городских популяций – территорий техногенного риска: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / Г.С. Терентюк. – Воронеж, 2003. – 19 с.

259. Vasseur P. Limb preservation in dogs with primary bone tumors / P. Vasseur // Veterinary Clinics of North America: Small An. Practice. – 1987. – Vol. 17(4). – P. 889–903.

260. Dernell W.S. Hot topics in canine osteosarcoma / W.S. Dernell, N. Ehrhart // Proc. 10th Annu. ACVS Symp. – 2000. – P. 459–462.

261. Straw R.C. Management of canine appendicular osteosarcoma / R.C. Straw, S.J. Withrow, B.E. Powers // Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. – 1990. – Vol. 20(4). – P. 1141–1159.

262. Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation or limb-sparing surgery: 22 cases (1987–1990) / J. Berg, J. Weinstein, S.H. Shelling, W.M. Rand / JAVMA. – 1992. – Vol. 200(12). – P.2005–2008.

263. Голубева В.А. Рак молочных желез собак (клиническая картина, морфология, прогноз) / В.А. Голубева, В.И. Пономарьков // Ветеринария. – 1988. – № 2. – С.12–15.

264. Рыхлов А.С. Характер новообразования у собак в городе Саратове / А.С. Рыхлов, В.В. Анников // Актуальные проблемы вет. медицины мелких домашних животных на Северном Кавказе: Материалы III Международной конференции. – Персиановка, 2000. – № 7. – С. 60–62.

265. Аверин М.А. Клинико-морфологическая характеристика и оперативное лечение опухолей век и эпibuльбарного пространства у собак: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05, 16.00.02 / Аверин Максим Александрович. – М., 2004. – 178 с.

266. Kumar P. Multiple mammary tumours in a bitch: analysis of mitotic index, AgNOR count and c-erbB2 expression status: a case report / P. Kumar, R.V.S. Pawaiya, B.P. Madhu // *Veterinari Medicina* – 2010. – Vol. 55(12). – P. 631–635.

267. Comparison of first-opinion and second-opinion histopathology from dogs and cats with cancer: 430 cases (2001–2008) / R.C. Regan, K.M. Rassnick, C.E. Balkman [et al.] // *Veterinary and Comparative Oncology*. – 2010. – Vol. 8(1). – P. 1–10.

268. Мисак А.Р. Паліативно-хірургічні методи та біотерапія за папіломатозу у великої рогатої худоби і пухлин молочної залози у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / А.Р. Мисак. – Біла Церква, 2015. – 34 с.

269. Горячева В.С. Информативность различных методов диагностики при непальпируемых опухолях молочной железы / В.С. Горячева // *Сиб. онкол. журнал*. – 2012. – № 1. – С. 50.

270. Герасименко И.И. Возможности цитологического метода исследования в диагностике рака молочной железы у собак / И.И. Герасименко, С.Н. Карташов // *Вестник Саратовского гос. аграрного университета им. Н.И. Вавилова*. – 2008. – № 5. – С. 22–24.

271. Bentley R.T. Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs / R.T. Bentley // *Veterinary journal*. – 2015. – Vol. 205(2). – P. 204–216.

272. Wisner E.R. Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia / E.R. Wisner, P.J. Dickinson, R.J. Higgins // *Veterinary Radiology & Ultrasound*. – 2011. – Vol. 52(1). – P. 52–61.

273. Motta L. Canine and feline intracranial meningiomas: an updated review / L. Motta, M.T. Mandara, G.C. Skerritt // *Veterinary journal*. – 2012. – Vol. 192(2). – P. 153–165.

274. Кубасова И.Ю. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных глиом у крыс / И.Ю. Кубасова, З.С. Смирнова, К.В. Ермакова // *Росс. онкол. журнал*. – 2013. – № 2. – С. 14–18.

275. Вакуловская Е.Г. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика у больных раком молочной железы / Е.Г. Вакуловская, В.П. Летягин, Е.М. Погодина // *Росс. биотерап. журнал*. – 2003. – № 4, Т. 2. – С. 57–60.

276. Термографический метод в ветеринарной онкологии / Г.С. Терентюк, Л.П. Тронская, О.М. Конопацкая, Г.Г. Ачкурин [и др.] // *Рос. вет. журнал*. – 2008. – № 2. – С. 11–15.

277. Диагностика отёчного рака молочной железы с использованием инструментальных методик измерения толщи кожи / А.В. Ермаков, Э.К. Сарибекян, С.О. Степанов, Н.А. Рубцова [и др.] // *Злокач. опухоли*. – 2015. – № 4. – С. 24–27.

278. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / Под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова: монография. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.

279. Гринь В.К. Интегральные гематологические показатели лейкоцитарной формулы как критерий оценки тяжести течения ожоговой болезни, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / В.К. Гринь, Э.Я. Фисталь, И.И. Сперанский // *Мат. науч.-практ. конф. “Сепсис: проблемы диагностики, терапии и профилактики”*, 29–30 марта 2006 г. – Харьков, 2006. – С. 77–78.

280. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Мащенко, Д.В. Янголенко // Акт. проблемы вет. хирургии. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

281. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicator of prognosis in node negative breast cancer patients: finding from National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-06 / B. Fisher, C. Redmond, E.R. Fisher, R. Caplan // Journal of Clinical Oncology. – 1988. – Vol. 6. – P. 1076–1087.

282. Burnet R. Immunohistochemistry for light microscopy in safety evaluation of therapeutic agents: an overview / R. Burnet, Y. Guichard, E. Barale // Toxicology. – 1997. – Vol. 119. – P. 83–93.

283. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors / G.D. Cassali, G.E. Lavalle, A.B. De Nardi [et al.] // Brazilian Journal of Veterinary Pathology. – 2011. – Vol. 4(2). – P. 153–180.

284. Mammary gland tumors in male dogs: a hormonal and tumor marker study / S.K. Maiti, D.K.M. Kumar, S. Kumar [et al.] // Veterinarski arhiv. – 2014. – Vol. 84. – P. 537–548.

285. Gennari R. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors over expressing HER2 / R. Gennari // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2004. – Vol. 10 (17). – P. 5650–5655.

286. Роль экспрессии циклооксигеназы-2 в прогнозе рака молочной железы / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, Е.М. Рощина [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 3. – С. 53–56.

287. Phylogenetic discordance of human and canine carcinoembryonic antigen (CEA, CEACAM) families, but striking identity of the CEA receptors will impact comparative oncology studies / M. Weichselbaumer, M. Willmann,

M. Reifinger [et al.] // PLoS Currents. – 2011. – Vol. 3. – Access mode: doi:10.1371/currents.RRN1223.

288. Duffy M.J. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumors markers for the individualized management of patients with cancer / M.J. Duffy, C. Duggan // Clinical Biochemistry. – 2004. – Vol. 37(7). – P. 541–548.

289. Rabdomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 / F. Janicke, A. Prechtel, C. Thomssen [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2001. – Vol. 93(12). – P. 913–920.

290. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAL-1 in 8377 breast cancer patients / M.P. Look, W.L. van Putten, M.J. Duffy [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2002. – Vol. 94(2). – P. 116–128.

291. Стенина М.Б. Рак молочной железы: некоторые важные научные события и выводы последних лет / М.Б. Стенина // Практик. онкология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 26–32.

292. Тимофеев С.В. Интерлейкин-2 и растворимый рецептор интерлейкина-2 у собак, больных раком молочной железы / С.В. Тимофеев, Н.В. Голубцова, Б.В. Юдин // Ветеринарная медицина. – 2006. – № 4. – С. 43–45.

293. Поддубная И.В. Изучение срока наступления локальных рецидивов первично-операбельного рака молочной железы / И.В. Поддубная, Д.В. Комов, И.В. Колядина // Материалы IV международной ежегодной конференции “Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы”. – СПб., 2007. – С.85.

294. Якунина М.Н. Переносимость собаками и кошками химиотерапии с таксомером при раке молочной железы / М.Н. Якунина, А.А. Шимширт, Е.М. Трещалина // Онкология. – 2010. – № 2. – С. 12–15.

295. Chondro-osteoblastic metaplasia in canine benign cutaneous lipomas / G.A. Ramirez, J. Altimira, B. Garcia [et al.] // *J. of Comparative Pathology*. – 2010. – Vol. 142. – P. 89–93.

296. Эволюция методов лечения рака молочной железы / Г.В. Бондарь, И.Е. Седаков, В.Н. Смирнов, С.О. Алиева // *Международный медицинский журнал*. – 2003. – № 4. – С. 94–98.

297. Horta R.S. Influence of surgical technique on overall survival, disease free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors / R.S. Horta // *Advances in Breast Cancer Research*. – 2014. – Vol. 3. – P. 38–46.

298. Фомичева Д. В. Возможности адъювантной химиотерапии рака молочной железы у кошек / Д.В. Фомичева, С.Ю. Концевая, Е.М. Трещалина // *Сб. тезисов четвертой всероссийской конференции по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных, 2008*. – С. 27–31.

299. Beller F.K. The clinical significance of deficiency coagulopathy in relationship to consumption coagulopathy (authors' transl) / F.K. Beller, H. Wagner, F. Graubner // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 1976. – Vol. 36(2). – P. 140–145.

300. Effect of surgery on tumor-induced accelerated coagulation in a rat carcinoma / S. Raina, C.R. Spillert, S.M. Greenstein, E.J. Lazaro // *Journal of Surgical Research*. – 1985. – Vol. 38(2). – P. 138–142.

301. Busch U. Mammary carcinoma of the female dog: clinical relevance of the immunohistochemical demonstration of micrometastases in the regional lymph nodes / U. Busch, R. Rudolph // *Tierärztliche Praxis*. – 1995. – Vol. 23(3). – P. 280–286.

302. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours / T. Yamagami, T. Kobayashi, K. Takahashi, M. Sugiyama // *Journal of Small Animal Practice*. – 1996. – Vol. 37(10). – P. 462–464.

303. Опухолевые стволовые клетки при раке молочной железы. Роль в патогенезе и подходы к терапии / К.С. Титов, А.П. Оганесян, Д.Л. Ротин, Д.А. Рябчиков [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 2. – С. 22–27.

304. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) / В.Ф. Семиглазов // Практ. онкология. – 2002. – Т.3, № 1. – С. 21–28.

305. Краевое иссечение мягкотканых сарком у собак с последующей лучевой терапией / J.L. Demetriou, M.J. Brearley, F. Constantino-Casas [et al.] // Journal of Small Animal Practice. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 27–34.

306. Мисак А.Р. Особливості хірургічного видалення пухлин молочної залози у сук / А.Р. Мисак // Біологія тварин. – Львів, 2014. – Т. 16, № 2. – С. 77–85.

307. Терентюк Г.С. Способ расширенной мастэктомии пятой молочной железы с первичной опухолью при наличии метастазов в поверхностный паховый лимфоузел у собак и кошек, 2008, № 2342102, дата регистрации 24.09.2007, номер заявки 2007135417/13, МПК: А 61 D 99 00, А 61 В 17 00.

308. Профилактика послеоперационных осложнений у мелких домашних животных с онкологией / Н.П. Тулев, В.А. Ледовских, А.А. Лыкова [и др.] // Ветеринария. – 2015. – № 9. – С. 45–48.

309. Мисак А.Р. Эффективность применения адьювантной химиотерапии при лечении злокачественных опухолей молочной железы у сук / А.Р. Мисак, В.В. Прицак // Наук. вісник ЛНУВМтаБТ ім. С.З. Гжицького. – 2015. – Т. 17, № 1(61). – С. 115–121.

310. Surgical approaches to cat breast cancer (mammary tumor), their treatment and management at richmond crawford veterinary hospital Karachi (RCVH), Sindh, Pakistan / M.A. Memon, F. Abbasi, I.H.R. Abbasi [et al.] // Journal of Animal and Veterinary Sciences. – 2016. – Vol. 2(1). – P. 23–28.

311. Фёдоров И.В. Практическое использование энергии и осложнения её применения в хирургии (обзор литературы) / И.В. Фёдоров // Поволжский онкол. вестник. – 2013. – № 4. – С. 56–65.

312. Петрова М.В. Современные принципы бескровной хирургии при плановых операциях в онкологии. Литературный обзор / М.В. Петрова, Н.А. Болихова // Вестник Росс. научн. центра рентгенорадиологии. – 2010. – № 10, Т. 1. – С. 28–58.

313. The functional state of components of the hemostatic system in patients with acute intraoperative blood loss / V.E. Shipakov, E.G. Ripp, M.B. Tsyrenzhapov [et al.] // Journal Anesteziologiya i Reanimatologiya. – 2009. – Vol. 2. – P. 49–52.

314. Levi M. Endothelium: interface between coagulation and inflammation / M. Levi, H.T. Cate // Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 30(5). – P.220–224.

315. The diagnosis and correction of hemostatic system disorders during surgical coagulopathic hemorrhages in cancer patients / A.V. Madzhuga, O.V. Somonova, A.L. Elizarova [et al.] // Journal Anesteziologiya i Reanimatologiya. – 1996. – Vol. 1. – P. 29–32.

316. Circulating immune complexes in sera of dogs with benign and malignant breast disease / B.R. Gordon, S. Moroff, A.I. Hurvitz [et al.] // Cancer Research. – 1980. – Vol. 40(10). – P. 3627–3631.

317. Diagnosis of postoperative coagulopathic hemorrhage in oncology patients / A.V. Madzhuga, E.A. Solov'eva, O.V. Somonova, A.L. Elizarova // Khirurgiia. – 1990. – Vol. 4. – P. 85–89.

318. DeLoughery T.G. Management of acquired bleeding problems in cancer patients / T.G. DeLoughery // Hematology/oncology clinics of North America. – 2010. – Vol. 24(3). – P. 603–624.

319. Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice / L.R. Lund, K.A. Green, A.A. Stoop [et al.] // EMBO Journal. – 2006. – Vol. 25(12). – P. 2686–2697.

320. Current surgical options for mammary tumor removal in dogs / L.G. Papazoglou, E. Basdani, S. Rabidi [et al.] // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2014. – Vol. 2(1). – P. 1–6.

321. Малыгин С.Е. Мастэктомия: рождение, эволюция и современное значение в лечении и профилактике рака молочной железы / С.Е. Малыгин // Фунд. онкол. и экспер. медицина. – 2015. – № 4. – С. 3–13.

322. Кулакова Л.С. Опыт оперативного лечения злокачественных опухолей молочной железы у собак / Л.С. Кулакова // Многопрофильный научный журнал “Байтурсыновские чтения”, Костанай. – 2010. – № 2. – С. 32–35.

323. Boosting the antitumor effect of doxorubicin by combined correction of hemostasis / L.V. Lyubina, V.P. Baluda, V.M. Zyablitskii [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1995. – Vol.19(2). – P. 198–200.

324. Кальяшин М.С. Эффективность неоадьювантной химиотерапии по схеме АС в сочетании с бинарной каталитической системой терафтал+аскорбиновая кислота на модели рака молочной железы мышей / М.С. Кальяшин, Л.А. Седокова, Н.Т. Райхлин // Росс. биотерап. журнал. – 2009. – № 3, Т. 8. – С. 51–56.

325. Терентюк Г.С. Химиотерапия рака молочной железы у собак / Г.С. Терентюк, В.А. Черванёв // Ветеринарная патология. – 2008. – № 1. – С. 76–79.

326. Sharma A. Chemotherapeutic Management of Canine Mammary Tumors / A. Sharma, M.S. Dhakate, S.V. Upadhye // VetScan. – 2010. – Vol. 5(1). – Access mode: <http://vetscan.co.in>

327. Carmustine, vincristine, and prednisone in the treatment of canine lymphosarcoma / S.R. Ricci Lucas, B.M. Pereira Coelho, M.L. Marquezi [et al.] // Journal of the American Animal Hospital Association. – 2004. – Vol. 40(4). – P. 292–299.

328. Щербаков А.М. Апигенин ингибирует рост клеток рака молочной железы: роль ER α и HER2/neu / А.М. Щербаков, О.Е. Андреева // Acta naturae. – 2015. – Т. 7, № 3(26). – С. 149–155.

329. Суховольский О.К. Консервативное лечение собак при дисгормональных гиперплазиях молочной железы / О.К. Суховольский // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 1. – С. 53–56.

330. Пестовникова Л.В. Влияние рецепторов 17β -эстрадиола прогестерона в спонтанных опухолях молочных желёз у собак / Л.В. Пестовникова // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2007. – № 1. – С. 96–99.

331. Тимченко Л.Д. Динамика и патогенетическое значение апоптоза и некроза клеток в опухоли молочной железы у собак в процессе неадьювантной терапии / Л.Д. Тимченко, И.Х. Саркисян, Д.А. Арешидзе // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2009. – № 2. – С. 88–93.

332. Мухина Н.В. Комплексная терапия иммуномодуляторами и пребиотиками у собак с диагнозом рак молочной железы / Н.В. Мухина, З.Н. Черкай // Ветеринарная практика. – 2007. – № 4. – С. 40–44.

333. Авраменко В.А. Эффективность применения новокаина при опухоли молочной железы у собак / В.А. Авраменко // Вестн. ветеринарии – 2001. – № 2(19). – С. 11–13.

334. Куприянчук О.С. Адьювантная химиотерапия метастазов в лёгких при раке молочной железы у собак и кошек / О.С. Куприянчук, И.Ю. Бибина // Математические методы в технике и технологиях. – 2014. – № 9(68). – С. 81–82.

335. Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma / M. Mylonakis, A. Koutinas, N. Papaioannou, S. Lekkas // Australian Veterinary Journal. – 2007. – Vol. 85(5). – P. 206–208.

336. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma / K.A. Skorupski, C.A. Clifford, M.C. Paoloni [et al.] // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2007. – Vol. 21(1). – P. 121–126.

337. Merlo A. Ceruloplasmin concentration in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy / A. Merlo // ACVIM Forum & Canadian Veterinary Medical Association Convention. – 2009. – P. 743.

338. Eberle N. Influence of a cyclic combination chemotherapeutic protocol on primary haemostasis in dogs suffering from malignant lymphoma / N. Eberle, R. Mischke // Veterinary journal. – 2010. – Vol. 183(3). – P. 298–304.

339. Pre-clinical toxicology and pathology of 9-(2'-hydroxyethylamino)-4-methyl-1-nitroacridine (C-1748), a novel anti-cancer agent in male Beagle dogs / B.T. Ashok, K. Tadi, D. Banerjee [et al.] // Life Sciences. – 2006. – № 3. – P. 35–36.

340. Platelet P-selection (CD62P) expression and platelet-leukocyte interactions in clinically healthy dogs with and without ultralow-dose aspirin / S.A. Center, J.F. Randolph, M.B. Brooks [et al.] // ACVIM Forum & Canadian Veterinary Medical Association Convention. – 2009. – P. 745.

341. Shearer L. Effect of aspirin and clopidogrel on platelet function in healthy dogs / L. Shearer, S. Kruth, D. Wood // ACVIM Forum Abstr. – 2009. – P. 745.

342. Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder / L. Marconato, E. Zini, D. Lindner [et al.] // Journal American Veterinary Medical Association. – 2011. – Vol. 15(238). – P. 1004–1010.

343. Rickles F.R. Hemostatic alterations in cancer patients / F.R. Rickles, M. Levine, R.L. Edwards // Cancer Metastasis Review. – 1992. – Vol. 11(3–4). – P. 237–248.

344. Thrombolytic therapy in an isolated limb / G.R. Goodman, S. Tersigni, K. Li, P.F. Lawrence // Annals of vascular surgery. – 1993. – Vol. 7(6). – P. 512–520.

345. Agnelii G. Venous thromboembolism and cancer: two way clinical association / G. Agnelii // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 1997. – Vol. 78. – № 1. – P. 117–120.

346. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy / M.N. Levine // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1997. – Vol. 78. – P. 133–136.

347. Levine M.N. Thrombosis and cancer / M.N. Levine, A.Y. Lee, A.K. Kakkar // *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology*. – 2005. – P. 748–747.

348. Grau-Bassas E.R. Vincristine impairs platelet aggregation in dogs with lymphoma / E.R. Grau–Bassas, G.J. Kociba, C.G. Couto // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 22(1). – P. 140–147.

349. Харитоник Д.Н. Современные подходы диагностики и лечения опухолей молочной железы у плотоядных / Д.Н. Харитоник, Г.А. Тумилович, А.В. Башура // *Современные проблемы ветеринарной хирургии: Межд. научн.-практ. конф., посв. 90-летию кафедры общей, частной и оперативной хирургии УО ВГАВМ, Витебск, 3–4 ноября 2016 г.* – Витебск, 2016. – С. 130–132.

350. Нейрон-захватная терапия опухолей на ядерном реакторе / А.М. Арнопольская, В.Ф. Хохлов, В.Н. Кулаков [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2009. – № 2. – С. 15–16.

351. Mayer M.N. Radiation therapy for pituitary tumors in the dog and cat / M.N. Mayer, P.L. Treuil // *Canadian Journal of Comparative Medicine*. – 2007. – Vol. 48(3). – P. 316–318.

352. Смирнова Н.С. Применение лучевой терапии при макроопухоли гипофиза у собаки с синдромом Кушинга / Н.С. Смирнова, М.В. Родионов // *Росс. вет. журнал*. – 2014. – № 1. – С. 38–42.

353. Glassman A.B. Hemostatic abnormalities associated with cancer and its therapy / A.B. Glassman // *Annals of Clinical Laboratory Science*. – 1997. – Vol. 27(6). – P. 391–395.

354. Попков В.М. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) – альтернативный метод лечения онкоурологических заболеваний /

В.М. Попков, Р.Н. Фомкин, Б.И. Блюмберг // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2012. – № 4, Т. 8. – С. 989–995.

355. Наноразмерные частицы оксида железа для диагностики и гипертермической терапии в онкологии / Н.Л. Шимановский, В.Н. Кулаков, Е.Ю. Григорьева, А.А. Липенгольц // Росс. биотерапевт. журнал. – 2011. – № 2, Т. 10. – С. 25–32.

356. Давыдов Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии для реабилитации после радикального удаления опухоли молочной железы на животных в эксперименте / Е.В. Давыдов, Ю.В. Алексеев, С.В. Москвин // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. – С. 29.

357. Суховольский О.К. Прогноз метастазирования злокачественных опухолей молочной железы у собак при терапии авастинном / О.К. Суховольский // Современные проблемы ветеринарной хирургии: Межд. научн.-практ. конф., посв. 90-летию кафедры общей, частной и оперативной хирургии УО ВГАВМ, Витебск, 3–4 ноября 2016 г. – Витебск, 2016. – С. 122–124.

358. Рак молочной железы. От молекулярной биологии к персонафицированной терапии / И.Н. Бондаренко, М.Х. Эльхажж, А.В. Прохач [и др.] // Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 18–25.

359. Таргетная терапия рака молочной железы (новые направления) / В.Ф. Семиглазов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 7. – С. 14–20.

360. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: факторы роста, ангиогенеза и апоптоза / Д.Ю. Блохин, Е.Ф. Чмутин, П.К. Иванов // Росс. биотерап. журнал. – 2011. – № 3, Т. 10. – С. 17–24.

361. Некоторые аспекты клинических испытаний препаратов фактора некроза опухоли / В.И. Масычева, А.О. Белкина, Е.Д. Даниленко, Г.М. Сысоева // Росс. биотерап. журнал. – 2010. – № 4, Т. 9. – С. 39–44.

362. Коробова Н.В. Опыт применения Ронколейкина на поздних стадиях онкологических заболеваний молочных желёз / Н.В. Коробова // Ветеринарная клиника. – 2005. – № 3(34). – С. 21.

363. Биологические эффекты интерлейкина-2 *in vitro* на лимфоциты крови здоровых и онкологических больных / Е.П. Вашкевич, В.П. Савицкий, М.В. Беленцев [и др.] // III съезд онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – С. 329.

364. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии / Т.Г. Щербатюк // Современ. техн. в медицине. – 2010. – № 1. – С. 99–106.

365. Boosting the antitumor effect of doxorubicin by combined correction of hemostasis / L.V. Lyubina, V.P. Baluda, V.M. Zyablitskii [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1995. – Vol.19. – № 2. – P. 198–200.

366. Pharmacokinetic softlow-molecular-weight heparin in dogs / S. Grebe, C. Jacobs, M. Kietzmann, R. Mischke // Berliner und Münchenertierärztliche Wochenschrift. – 2000. – Vol. 113(3). – P. 103–107.

367. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания / Б.А. Кудряшов. – М.: Медицина, 1975. – 348 с.

368. Effect of administration of unfractionated heparin on coagulation parameters and plasma, urine and fecal heparin levels in the dogs / M. Sivasankar, A.P. Carr, J.D. Stachnik [et al.] // ACVIM Forum Abstracts. – 2009. – P. 747.

369. Mischke R.H. Anticoagulant effects of repeated subcutaneous injections of high doses of unfractionated heparin in healthy dogs / R.H. Mischke, C. Schüttert, S.I. Grebe // American journal of veterinary research. – 2001. – Vol. 62(12). – P. 1887–1891.

370. Тер-Ованесов М.Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М.Д. Тер-Ованесов, А.В. Маджуга // Практическая онкология. – 2001. – № 1(5). – С. 25–32.

371. McCulloch P. Warfarin inhibition of metastasis: the role of anticoagulation / P. McCulloch, W.D. George // *British Journal of Surgery*. – 1987. – Vol. 74(10). – P. 879–883.

372. Nand S. Hemostasis in malignancy / S. Nand, H. Messmore // *American Journal of Hematology*. – 1991. – Vol. 38(4). – P. 337–338.

373. Differential effects of serine proteases on the migration of normal and tumor cells: implications for tumor microenvironment / K.L. Elzer, D.A. Heitzman, M.I. Chernin, J.F. Novak // *Integrative Cancer Therapies*. – 2008. – Vol. 7(4). – P. 282–294.

374. Comparison of dose regimens for the administration of recombinant pro-urokinase in a canine thrombosis model / S.E. Burke, N.L. Lubbers, R.A. Nelson, J. Henkin // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1997. – Vol. 77(5). – P. 1025–1030.

375. Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis / L. Hu, M. Lee, W. Campbell [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104(9). – P. 2746–2751.

376. Кухарская А.Г. Коррекция адаптационных процессов в организме собак гомеопатическими препаратами фирмы “Хелвет” / А.Г. Кухарская, Л.А. Луткова // *Активные поиски новой стратегии здоровья. Роль и значение науки в борьбе за сохранение и выживание человека, животного и растительного мира в XXI столетии. Дальнейшее развитие гомеопатического метода в современной медицине: мат. IV междунар. научно-практ. конф.* – Кострома: КГСХА, 2006. – С. 56–57.

377. Использование Травматина и Травма-геля для лечения послеоперационных ран / М.Б. Славецкая, Л.А. Рябуха, Л.А. Луткова [и др.] // *Активные поиски новой стратегии здоровья. Роль и значение науки в борьбе за сохранение и выживание человека, животного и растительного мира в XXI столетии. Дальнейшее развитие гомеопатического метода в современной медицине: матер. IV междунар. научно-практ. конференции.* – Кострома: КГСХА, 2006. – С. 79–80.

378. Стенина М.Б. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова // *Journal of Oncology Practice*. – 2011. – Vol. 2. – P. 6–11.

379. Кукушкин М.Л. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации / М.Л. Кукушкин, Г.Р. Табеева, Е.В. Подчуфарова / под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. – М.: ИМА–пресс, 2011. – 79 с.

380. NSAID-induced gastrointestinal damage / G.D. Champion, P.H. Feng, T. Azuma [et al.] // *Drugs*. – 1997. – Vol. 53. – P. 6–19.

381. Antoniou K. Clinical pharmacology of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor / K. Antoniou, M. Malamas, A.A. Drosos // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 8(11). – P. 1719–1732.

382. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors inhibit growth and induce apoptosis of bladder cancer / J. Gee, I.L. Lee, D. Jendiroba [et al.] // *Oncology Reports*. – 2006. – Vol. 15(2). – P. 471–477.

383. Overexpression of cyclooxygenase-2 in malignant peripheral nerve sheath tumor and selective cyclooxygenase-2 inhibitor-induced apoptosis by activating caspases in human malignant peripheral nerve sheath tumor cells / M. Hakoziaki, T. Tajino, S. Konno [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(2). – Access mode: doi: 10.1371/journal.pone.0088035.

384. Saito T. Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors / T. Saito, D. Tamura, R. Asano // *Oncology Reports*. – 2014. – Vol. 31(4). – P. 1637–1644.

385. Mazhar D. COX inhibitors and breast cancer / D. Mazhar, R. Ang, J. Waxman // *British Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 94(3). – P. 346–350.

386. The effects of Piroxicam and Deracoxib on canine mammary tumour cell line / F.U. Alkan, O. Ustuner, T. Bakirel [et al.] // *Scientific World Journal*. – 2012. – Access mode: doi:10.1100/2012/976740.

387. Elmslie R.E. Metronomic therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected

soft tissue sarcomas / R.E. Elmslie, P. Glawe, S.W. Dow // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 22. – P. 1373–1379.

388. Randomized trial of Cisplatin versus Firocoxib versus Cisplatin / Firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder / D.W. Knapp, C.J. Henry, W.R. Widmer [et al.] // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 27. – P. 126–133.

389. Antitumor effects of celecoxib in COX-2 expressing and non-expressing canine melanoma cell lines / K.W. Seo, Y.R. Coh, R.B. Rebhun [et al.] // *Research in Veterinary Science*. – 2014. – Vol. 96(3). – P. 482–486.

390. Роль селективных ингибиторов COX-2 в лечении больных раком молочной железы / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, Д.В. Комов [и др.] // *Соврем. техн. в медицине* – 2011. – № 1. – С. 108–111.

391. Ranger G.S. COX-2 inhibitors and breast cancer / G.S. Ranger, K. Mokbel // *ANZ Journal of Surgery*. – 2003. – Vol. 73. – P. 1–2.

392. Степанова Е.В. Ангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний / Е.В. Степанова // *Практическая онкология*. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 246–252.

393. Білий Д.Д. Стан системи гемостазу за новоутворень шкіри у дрібних домашніх тварин / Д.Д. Білий // *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Збірник наукових праць ХДЗВА*. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2010. – Вип. 23, Т. 2. – Ч. 2. – С. 249–254.

394. Білий Д.Д. Зміни показників системи гемостазу за лікування новоутворень (оглядова інформація) / Д.Д. Білий // *Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб. наук. праць ХДЗВА*. – Х., 2011. – Вип. 23, Т. 2. – Ч. 2. – С. 403–408.

395. 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.

396. Білий Д.Д. Застосування інгібіторів циклооксигенази-2 за пухлин у тварин (оглядова інформація) / Д.Д. Білий // Сб. публ. Научно-информ. центра “Знание” по матер. III междунар. заочной научно-практ. конф.: “Развитие науки в XXI веке”. – г. Харьков, 13.06.2015. – С. 113–116.

397. 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.

398. Owen L.N. TNM Classification of tumors in domestic animals / L.N. Owen. – Geneva: World Health Organization, 1980. – 53 p.

399. Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології : навч. посіб. / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський; за ред. Л.П. Горальського. – Вид. 3-є, випр. і допов. – Житомир: Полісся, 2015. – 286 с.

400. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини / В.О.Беліцер, Т.В. Варецька, К.М. Веремеєнко [та ін.] // Лабор. діагностика. – 1997. – № 2. – С. 53–55.

401. Определение растворимого фибрина в плазме крови / Т.В. Варецкая, Л.И. Михайловская, Л.А. Свительская [и др.] // Клини. лабор. диагн. – 1992. – № 7, 8. – С 10–14.

402. Quick A.J. Hemorrhagic disease and pathology of hemostasis. – Springfield. – 1974. – 111 p.

403. Astrup T. The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity / T. Astrup, S. Mullertz // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1952. – Vol. 40. – P. 346–351.

404. Методы определения прекалликреин-калликреиновой системы в крови человека / К.Н. Веремеенко, Л.И. Волохонская, А.И. Кизим [и др.] // Метод. рекомендации. – К., 1978. – 14 с.

405. Зенков Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: Наука, 2001. – 343с.

406. Lactoferrin: a multifunctional of glycoprotein involved in the modulation of inflammatory process / S. Baveye, E. Ellass, J. Mazurier [et al.] // *Laboratory Medicine*. – 1999. – Vol. 37. – P. 281–286.

407. Oxidative stress in cancer-bearing dogs assessed by measuring serum malondialdehyde / A. Macotpet, F. Suksawat, P. Sukon [et al.] // *BMC Veterinary Research*. – 2013. – Vol. 9. – P.101.

408. Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dogs with lymphoma / J.L. Winter, L.G. Barber, L. Freeman [et al.] // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 23(2). – P. 311–316.

409. Камышников В.С. Справочник по клинико-биологическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс–информ. – 2004. – 920 с.

410. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – М.: ИД Медпрактика. – 2004. – 180 с.

411. Оценка использования высокочастотного электрокоагулятора в хирургическом лечении геморроидальной болезни / Ф.И. Гюльмамедов, В.А. Гюльмамедов, Г.Е. Полунин [и др.] // *Український журнал хірургії*. – 2011. – № 6(15). – С. 122–125.

412. Белоглядов И.А. Применение высокочастотной электрокоагуляции при лапароскопической холецистэктомии: дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Белоглядов Илья Анатольевич. – М., 2009. – 92 с.

413. Бойко В.В. Патоморфологические особенности резекционного края печени непосредственно после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки и монополярного электрокоагулятора / В.В. Бойко, Н.А. Ремнева, Н.Н. Брицкая // *Новости хирургии*. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 256–261.

414. Электросварка в хирургии рака молочной железы / Г.В. Бондарь, И.Е. Седаков, Р.А. Кобец [и др.] // Клиническая онкология. – 2011. – № 11. – С. 64.

415. Наш опыт применения электрокоагулятора ЕК-300М1 при выполнении радикальных операций при раке молочной железы / С.В. Бондар, В.Д. Атанасов, Д.П. Кичук, И.С. Бондар // Клиническая онкология. – 2011. – № 11. – С. 63.

416. Опыт применения высокочастотного электрокоагулятора ЕК-150 в маммологическом отделении Херсонского областного онкологического диспансера при выполнении оперативных вмешательств больных с раком молочной железы / А.Ф. Гловацкий, О.Ф. Швец, Е.А. Фадеева, Е.А. Нагаев // Тези регіон. наук.-практ. конфер. “Актуальні питання діагностики і лікування онкологічних захворювань” (Херсон, 29–30 серпня 2013 року). – С. 67–69.

417. Спиридонова Н.В. Применение электрокоагулятора при опухолях влагалища у собак / Н.В. Спиридонова // Материалы международной научно-практической конференции Дальневосточного ГАУ, Благовещенск-на-Амуре, 2004. – С. 103.

418. Брюсов П.Г. Гемотранфузионная терапия при кровопотере / П.Г. Брюсов // Клиническая трансфузиология. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 1997. – С.197–213.

419. Quantification of surgical blood loss / М.Н. Lee, В.Т. Ingvertsen, J. Kirpensteijn [et al.] // Veterinary Surgery. – 2006. – Vol. 35(4). – P. 388–393.

420. Клигуленко Е.Н. Интенсивная терапия кровопотери / Е.Н. Клигуленко, О.В. Кравец. – М: МЕДпресс–информ, 2005. – 112 с.

421. Збірка договорів Ради Європи. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Електронний ресурс] / – К.: Парламентське видавництво, 2000. – Режим доступу: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/card/994_137.

422. Закон України “Про захист тварин від жорстокого поводження” [Електронний ресурс] / Верховна Рада України; Закон від 21.02.2006 № 3447–IV. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>

423. Madewell В.В. Tumors of the mammary gland / В.В. Madewell, G.H. Theilea // *Veterinary cancer medicine*. – 1987. – Vol. 5. – P. 327–343.

424. Шапошников С.А. Нарушения гемостаза при онкологическом процессе: современный взгляд на проблему / С.А. Шапошников, С.В. Синьков, И.Б. Заболотских // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2011. – Т 3, № 3. – С. 12–20.

425. Canine and feline mammary cancers as animal models for hormone-dependent human breast tumors: relationships between steroid receptor profiles and survival rates / A.L. Parodi, J.P. Mialot, P.M. Martin [et al.] // *Journal of cancer research and therapeutics*. – 1984. – Vol. 31. – P. 357–365.

426. Семиглазова Т.Ю. Кселода (капецитабин) в лечении диссеминированного рака молочной железы после исчерпанного эффекта антрациклинов и таксанов / Т.Ю. Семиглазова, М.Л. Гершанович // *Вопросы онкологии*. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 298–302.

427. Evaluation of a canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage / A. Griffin, M.B. Callan, F.S. Shofer [et al.] // *American Journal of Veterinary Research*. – 2003. – Vol. 64(12). – P. 1562–1569.

428. Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных раком молочной железы в процессе лечения / Ю.В. Булавкин, Л.В. Курашвили, С.А. Ситникова [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 84, № 6. – С. 433–436.

429. Mammary gland carcinoma in a dog with peripheral blood and bone marrow involvement associated with disseminated intravascular coagulation / L. Jaillardon, A. Barthélemy, I. Goy-Thollot [et al.] // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 261–265.

430. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in benign and malignant lesions of the breast and measurement of nitric oxide using electron paramagnetic resonance spectroscopy / S. Loibl, G. von Minckwitz, S. Weber [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95(6). – P. 1191–1198.

431. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков. – М., 2006. – 556 с.

432. Шаганенко В.С. Клініко-патогенетична роль оксиду азоту та корекція його рівня за хірургічної патології запального генезу в тварин різних видів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / В.С. Шаганенко. – Біла Церква, 2012. – 21 с.

433. Nitric oxide and cancer: a review / S.K. Choudhari, M. Chaudhary, S. Bagde [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 11. – P.118.

434. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК / А.В. Пескин // *Биохимия*. – 1997. – Т. 62(12). – С. 1571–1578.

435. Система “перекисное окисление липидов-антиоксидантов” в организме-опухоленосителе в клинике и эксперименте / Т.В. Абакумова, Т.П. Генинг, И.И. Антонеева [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 13–16.

436. Сорокіна Л.В. Прооксидантно-антиоксидантний стан пухлин варіантів карциноми легені Льюїс з різною чутливістю до інгібіторів ангіогенезу / Л.В. Сорокіна // *Тези XI конф. молодих онкологів України за участю міжнар. спец. “Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології” 25–27 квітня 2012 року*. – К., 2012. – С. 31–32.

437. Вовчук И.Л. Роль сериновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов при неопластической трансформации / И.Л. Вовчук // *Лабораторная диагностика*. – 2010. – Т. 4(54). – С. 52–59.

438. Vuorboulia D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): positive and negative regulators in tumor cell

adhesion / D. Buorboulia, W.G. Stetler-Stevenson // *Seminars In Cancer Biology*. – 2010. – Vol. 20(3). – P. 161–168.

439. Клиническое значение уровня металлодержащих белков в сыворотке крови больных раком молочной железы / В.Ф. Чехун, Т.Н. Яловенко, А.А. Павлова, Н.Ю. Лукьянова // *Онкологический журнал*. – 2016. – Т. 10, № 2(38). – С. 7–13.

440. Летуновская А.В. Церулоплазмин при патологиях молочной железы невоспалительного характера у сук / А.В. Летуновская, П.С. Бабич // *Современный взгляд на будущее науки: приоритентные направления и инструменты развития: Сб. научн. статей по итогам межд. научно-практ. конф., Санкт-Петербург, 2017.* – С. 12–14.

441. 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.

442. Білий Д.Д. Стан системи гемостазу за новоутворень шкіри у дрібних домашніх тварин / Д.Д. Білий // *Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб. наук. праць ХДЗВА.* – Х., 2010. – Вип. 23, Т. 2. – Ч. 2 – С. 249–254.

443. Білий Д.Д. Роль фібриногену у патогенезі новоутворень / Д.Д. Білий // *Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб. наук. праць ХДЗВА.* – Х., 2012. – Вип. 24, Ч. 2. – С. 167–171.

444. Білий Д.Д. Гістологічна характеристика доброякісних пухлин молочної залози у собак / Д.Д. Білий // *Наук. вісник НУБіП України. Серія «Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва».* – К., 2012. – Вип. 172, Ч. 1. – С. 15–22.

445. Білий Д.Д. Поширення спонтанних новоутворень молочної залози у собак в умовах м. Дніпропетровськ / Д.Д. Білий // *Вісник ЖНАЕУ.* – Житомир: Полісся, 2012. – Вип. 1 (32), Т. 3. – Ч. 2. – С. 12–18.

446. Рубленко М.В. Функціональні порушення та системні розлади гемостазу за новоутворень у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Наук.-техн. бюлетень. – 2012. – № 3–4, Т.13. – С. 142–145.

447. Єсіна Е.В. Патоморфологічна картина новоутворень молочної залози у собак / Е.В. Єсіна, Д.Д. Білий // Вісник Дніпр. держ. аграр. ун-ту. – 2012. – № 2. – С. 140–143.

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

449. 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.

450. 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.

451. Рубленко М.В. Патогенетичне значення оксиду азоту за пухлин молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий, В.С. Шаганенко // Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб. наук. праць ХДЗВА. – Х., 2013. – Вип. 27, Ч. 2. – С. 88–90.

452. Рубленко М.В. Изменения системы гемостаза при злокачественных опухолях молочной железы у собак / М.В. Рубленко, Д.Д.Белый // Сб. трудов третьей Всеросс. межвуз. конф. по вет. хирургии. – Москва, 2013. – С. 136.

453. 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.

454. Рубленко М.В. Обґрунтування комплексної терапії в післяопераційний період за пухлин молочної залози / М.В. Рубленко,

Д.Д. Білий // Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб.наук. праць ХДЗВА. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2014. – Вип. 28, Ч. 2. – С. 447–450.

455. Белый Д.Д. Изменения ингибиторного потенциала крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / Д.Д. Белый // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета. – 2014. – № 2(31). – С. 110–113.

456. Белый Д.Д. Нарушение фибринолитической активности крови при опухолях молочной железы у собак / Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. госуд. с/х академии. – 2014. – № 3(27). – С. 77–81.

457. Рубленко М.В. Влияние опухолевого процесса молочной железы у собак на плазминовую активность крови / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник НГАУ. – 2015. – № 1(34). – С. 111–114.

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

459. Рубленко М.В. Оценка нарушений механизмов коагуляционной способности крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. госуд. с/х академии. – 2015. – № 1(29). – С. 81–84.

460. Рубленко М.В. Уровень растворимого фибрина при неоплазиях молочной железы у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – № 1(17). – С. 116–118.

461. Белый Д.Д. А₂-макроглобулины – ключевое патогенетическое звено при опухолях молочной железы у собак / Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. госуд. с/х академии. – 2015. – № 3(31). – С. 81–84.

462. Рубленко М.В. Влияние неоплазийных поражений молочной железы на внутренний путь гемостаза у сук / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. госуд. с/х академии. – 2016. – № 1(33). – С. 124–127.

463. Белый Д.Д. Оценка состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у сук при опухолевом поражении молочной железы / Д.Д. Белый // Вестник Ульянов. госуд. с/х академии. – 2017. – № 2(38). – С. 103–106.

464. Білий Д.Д. Аналіз онкологічної патології у собак в умовах приватної клініки ветеринарної медицини “Ветсервіс” міста Дніпро / Д.Д. Білий, М.В. Гергаулов // Акт. асп. 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.

465. Schafmayer A. Achievements of tumor surgery in tumors of the breast / A. Schafmayer, B. Osterloh, H. Rauschecker // Langenbeck's Arch. of Surgery. – 1988. – Vol. 2. – P. 103–108.

466. Assessment of the relationships among coagulopathy, hyperfibrinolysis, plasma lactate, and protein C in dogs with spontaneous hemoperitoneum / D.J. Fletcher, E.A. Rozanski, B.M. Brainard [et al.] // Veterinary emergency & critical care. – Access mode: doi:10.1111/vec.12346

467. Долматова С.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде у больных онкологического профиля: автореф.дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: специальность 14.00.37 “Анестезиология и реаниматология” / С.А. Долматова. – Саратов, 2008. – 27 с.

468. Петик А.В. Влияние снижения уровня фибриногена в крови мышей при метастазировании карциномы Льюис / А.В. Петик, Ю.П. Шмалько, Д.А. Соловьев // Эксперим. онкология. – 1991. – Т. 13, № 5. – С. 68–69.

469. Білий Д.Д. Зміни показників системи гемостазу за лікування новоутворень (оглядова інформація) / Д.Д. Білий // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Збірник наукових праць ХДЗВА. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2012. – Вип. 24, Ч. 2. – С. 167–171

470. Smiech A. Studies on histogenesis of mixed tumours of the mammary gland in bitches / A. Smiech, W. Loopuszynski, Z. Nozdryn-Plotnicki // Polish Journal of Veterinary Sciences. – 2002. – Vol. 5. – №.4. – P. 217–222.

471. Maiolo A. Hemostasis and cancer induce the expression of tissue factor-like procoagulant activity on endothelial cells / A. Maiolo, A. Tua, G. Grignani // *Hematologica*. – 2002. – Vol. 87. – P. 624–628.

472. Matrix metalloproteinases and tumor progression / J.M. Freije, M. Balbin, A.M. Pendas [et al.] // *Advances in Experimental Med. and Biol.* – 2003. – Vol. 532. – 91–107.

473. Nomura T. Involvement of cathepsins in the invasion, metastasis and proliferation of cancer cells / T. Nomura, N. Katunuma // *Journal Medical Invest.* – 2005. – Vol. 52(1–2). – P. 1–9.

474. Оценка состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных раком молочной железы / Г.П. Гладилин, И.Л. Иваненко, С.И. Веретенников, В.А. Павлов // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 2. – С. 36–37.

475. Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs / C.B. Grindem, E.B. Breitschwerdt, W.T. Corbett [et al.] // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 1994. – Vol. 8(6). – P. 400–405.

476. Действие опухолевых клеток карциномы шейки матки на тромбоциты человека / Л.М. Шишло, Е.В. Шамова, Е.Н. Александрова, В.И. Прохорова // *Онкологический журнал*. – 2008. – Т. 2, № 3(7). – С. 78–82.

477. Соловьев В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки в регуляции тромбинемии при активации перекисного окисления липидов: автореф. дис. на соискание научн. степени д-ра мед. наук: спец. 03.00.04 “Биохимия” / В.Г. Соловьев. – Челябинск, 1997. – 43 с.

478. Бахта А.А. Возрастные особенности антиоксидантного статуса организма собак / А.А. Бахта // *Ученые записки Казанской гос. акад. ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – Казань, 2006. – Т. 15. – С. 13–17.

479. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространённым раком яичников в динамике полихимиотерапии / В.А. Лебедева, С.В. Пушкарёв,

И.Д. Сафронов, А.Н. Трунов // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – №2(22). – С. 42–45.

480. Мнихович М.В. Апоптоз в патогенезе гиперпластических и опухолевых заболеваний молочной железы / М.В. Мнихович, Л.М. Соломатина, Е.В. Купова // Росс. медико-биол. вестник. – 2008. – № 3. – С. 155–160.

481. Ващенко В.И. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства / В.И. Ващенко, Т.Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т.6, Вып. 3. – С. 1254–1269.

482. Білий Д.Д. Застосування електрокоагулятора ЕК–150 за доброякісних новоутворень молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб. наук. праць ХДЗВА. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2012. – Вип. 25, Ч. 2. – С. 82–86.

483. Рубленко М.В. Ефективність оперативного втручання за злоякісних новоутворень молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Науковий вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2012. – Вип. 10(99). – С. 86–89.

484. 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”. – 2013. – № 3. – С. 20–22.

485. Білий Д.Д. Вплив хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у собак на сумарну фібринолітичну активність крові // Д.Д. Білий, М.В. Рубленко // Наук.-техн. бюлетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК – 2014. – Т.2, № 2. – Режим доступу: http://biosafety-center.com/naukovi_vydanny/pdf/2_2_2.pdf

486. 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.

487. 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.

488. Білий Д.Д. Рівень розчинного фібрину та фібриногену за видалення пухлин молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Вісник ЖНАЕУ. – 2014. – № 2(46). – С. 8–12.

489. Білий Д.Д. Клінічна оцінка різних методик видалення пухлин молочної залози у сук / Д.Д. Білий // Акт. 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.

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

491. Белый Д.Д. Влияние электрокоагуляции на уровень оксидантного стресса у сук при злокачественных опухолях молочной железы / Д.Д. Белый // Сб. трудов Шестой Всеросс. межвуз. конф. по вет. хирургии, ФГБОУ МГАВМиБ-МВА, 24–25.11.2016. – Москва, – С. 215–218.

492. Білий Д.Д. Клініко-гемостазіологічне обґрунтування використання електрокоагуляції за мастектомії у собак з пухлинами молочної залози / Д.Д. Білий, М.В. Рубленко // Наук. вісник НУБіП України. – 2016. – № 237. – С. 136–148.

493. Білий Д.Д. Перспектива застосування електрохірургічної методики мастектомії за неоплазій молочної залози у сук / Д.Д. Білий // Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб.наук. праць ХДЗВА. – Х., 2016. – Вип. 33, Ч. 2. – С. 46–50.

494. Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели как прогностические факторы у больных раком молочной железы различной степени злокачественности / Е.С. Тимофеев, Э.А. Надыров, О.А. Голубев, Л.А. Путырский // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – №1(11). – С. 19–24.

495. Рубленко М.В. Оценка нарушений механизмов коагуляционной способности крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник Ульяновской государственной с/х академии. – 2015. – № 1(29). – С. 81–84.

496. 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.

497. 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. научно-практ. конфер. “Перспективы развития современных сельскохозяйственных наук”. – Воронеж, 2014. – С.25–27.

498. Белый Д.Д. Обоснование фармакологической коррекции при опухолях молочной железы у собак / Д.Д. Белый, М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // Сб. трудов четвертой Всеросс. межвуз. конф. по вет. хирургии. – Москва, 2014. – С. 103–106.

499. Рубленко М.В. Обґрунтування комплексної терапії в післяопераційний період за пухлин молочної залози / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Пробл. зооінж. та вет. медицини: зб.наук. праць ХДЗВА. – Х., 2014. – Вип. 28, Ч. 2. – С. 447–450.

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

501. Белый Д.Д. Эффективность фармакологической коррекции после экстирпации опухолей молочной железы у собак / Д.Д. Белый, М.В. Рубленко // Уч. зап. Казанской госуд. акад. вет. медицины им. Н.Э. Баумана. – 2015. – Т. 221(1). – С. 35–38.

502. 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.

503. Білий Д.Д. Протизапальна терапія за неоплазій молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Зб. матер. XIV міжнар. науково-практ. конфер. проф.–викл. складу та аспір. “Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва”, присв. 95-річчю факультету вет. медицини. – Київ, 2015. – С. 108–109.

504. 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.

505. 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.

506. Классификация злокачественных опухолей молочной железы по системе TNM: необходимость перемен / Н.Т. Талахадзе, С. Зуррида, И.Г. Воротников [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2012. – Т. 23(1). – 69–76.

507. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года / Г.А.Франк, Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Н.А. Нефёдова // Архив патологии. – 2013. – № 2. – С. 53–63.

508. Салионова А.Ю. Онкологические заболевания у собак в Приморском крае на примере городов Арсеньев, Уссурийск, Владивосток / А.Ю. Салионова, С.В. Терехова, П.Э. Смирнова // Аграрный вестник Приморья. – 2017. – № 1(5). – С. 41–43.

509. Лушников Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.

510. Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression / E.B. Andreasen, M. Tranholm, B. Wiinberg [et al.] // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2012. – Vol. 54(3). – P. 65–69.

511. Активность компонентов тканевой фибринолитической системы в злокачественной опухоли толстой кишки / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Е.А. Никипелова, Е.Ф. Комарова // Научн. ведомости. – 2012. – № 22(141). – С. 45–48.

512. Ингибиторы протеиназ в регуляции пролиферативного ответа опухолевых клеток / О.Е. Акбашева, Г.А. Суханова, Ю.П. Бельский [и др.] // Материалы IV съезда Российского общества биохимиков и молекулярных биологов Новосибирск: Изд-во “Арта”, 2008. – С. 177.

513. Lala P.K. Role of nitric oxide in tumor progression: lessons from experimental tumors / P.K. Lala, A. Orucevic // *Cancer Metastasis Review*. – 1998. – Vol. 17(1). – P. 91–106.

514. Михайленко В.М. Изменения энергетического статуса опухолевых клеток при действии экзогенных оксидов азота / В.М. Михайленко // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 137–138.

515. Свободнорадикальное окисление липидов в крови больных при злокачественных новообразованиях молочной железы и головного мозга / Ю.Д. Зотова, С.Е. Лапина, В.Н. Дыдыкина, М.А. Шабалин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2013. – № 5(1). – С. 160–163.

516. Тарабрин О.А. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных / О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко // Онкогинекология. – 2015. – № 3. – С. 48–56.

517. Бубнова Н.А. Обобщённый опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний: пособие для врачей / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова. – СПб: СИНЭЛ, 2016. – 102 с.

518. Применение высоких доз транексамовой кислоты в кардиохирургии / А.Л. Максимов, С.А. Мамаева, В.В. Пичугин [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 3 (38). – С. 138–143.

519. Птушкин В.В. Влияние низкомолекулярных гепаринов на выживаемость онкологических больных / В.В. Птушкин // Онкогинеколог. – 2015. – № 1. – С. 70–78.

520. Шимановский Н.Л. Нужно ли применять нестероидные противовоспалительные средства для профилактики и лечения злокачественных опухолей? / Н.Л. Шимановский // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 112–116.

521. Ингибиторы фибринолиза транексамовая кислота и аprotинин при радикальной простатэктомии: проспективное рандомизированное сравнительное исследование / Н.А. Осипова, Д.Р. Эльдарханов, В.Э. Хороненко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 5. – С. 35–42.

522. Оптимизация профилактики венозных тромбозных осложнений в оперативной онкопульмонологии / В.И. Чёрный, Н.Н. Смирнова, А.А. Егорова [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 6(61). – С. 93–97.

523. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / C. Baigent, C. Sudlow, R. Collins, R. Peto // British Medical Journal. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.

Додаток А

Науково-методичні рекомендації, розроблені на основі
результатів дисертаційної роботи

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА ВЕТЕРИНАРНА ТА ФІТОСАНІТАРНА
СЛУЖБА УКРАЇНИ**

**Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет
Білоцерківський національний аграрний університет**

Д.Д. Білий, М.В. Рубленко

**Оптимізація хірургічного лікування
неоплазій у дрібних домашніх тварин та
попередження їх метастазування**

Науково-методичний посібник

Дніпро – 2017

УДК 619:616-617.713-018:636.7

Розглянуто і затверджено Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (протокол № 4 від 21 грудня 2011 року)

Автори: Білий Д.Д., канд. вет. наук, доцент

(Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет)

Рубленко М.В., д-р вет. наук, професор, академік НААН України

(Білоцерківський національний аграрний університет)

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.

У науково-методичному посібнику наведено аналіз поширення, основних напрямків діагностики та лікування пухлин у дрібних домашніх тварин. Патогенетично обґрунтовано застосування електрохірургічного методу ексцизації неоплазій у собак і кішок. Обґрунтовано використання електрокоагуляції новоутворень молочної залози із подальшою фармакологічною корекцією гемостазіологічних процесів у онкохворих собак. Рекомендовано науковцям, практикуючим лікарям ветеринарної медицини, слухачам курсів післядипломного навчання та студентам вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації ОС «Магістр» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»

Рецензенти: Ільницький М.Г., д-р вет. наук, професор

(Білоцерківський національний аграрний університет)

Гаврилів П.М., д-р вет. наук, професор

(Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет)

Додаток Б

Патенти України на корисну модель



(11) **103995**(19) **UA**(51) **МПК (2015.01)**
A61P 35/00
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 29/00(21) Номер заявки: **u 2015 06146**(22) Дата подання заявки: **22.06.2015**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.01.2016**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **12.01.2016, Бюл. № 1**(72) Винахідники:
Рубленко Михайло Васильович, UA,
Білий Дмитро Дмитрович, UA(73) Власники:
Рубленко Михайло Васильович,
вул. Акад. Кримського, 4, кв. 24, м. Біла Церква, Київська обл., 09100, UA,
Білий Дмитро Дмитрович,
вул. Мініна, 11, кв. 375, м. Дніпропетровськ, 49101, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЗА НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СОБАК

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб фармакологічної корекції системи гемостазу за новоутворень молочної залози у собак, що включає застосування нестероїдних протизапальних засобів, який відрізняється тим, що додатково застосовують ронколейкін, транексам, а як нестероїдний протизапальний засіб застосовують ацелізін.



(11) **105085**(19) **UA**(51) МПК (2016.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 10/00(21) Номер заявки: **u 2015 06153**(22) Дата подання заявки: **22.06.2015**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.03.2016**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.03.2016, Бюл. № 5**(72) Винахідники:
Білий Дмитро Дмитрович, UA,
Рубленко Михайло Васильович, UA(73) Власники:
Білий Дмитро Дмитрович,
вул. Мініна, 11, кв. 375, м.
Дніпропетровськ, 49101, UA,
Рубленко Михайло Васильович,
вул. Акад. Кримського, 4, кв.
24, м. Біла Церква, Київська обл., 09100, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ГЕМОСТАЗУ ЗА ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СОБАК

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики порушень гемостазу за пухлин молочної залози у собак, що включає відбір крові, дослідження плазми, визначення коагуляційного потенціалу та фібринолітичної активності, який відрізняється тим, що додатково визначають активність протеолізу, рівень ендогенної інтоксикації, вміст малонового діальдегіду та оксиду азоту.



(11) **116908**(19) **UA**

(51) **МПК (2017.01)**
A61D 7/00
 A61K 31/00
 A61P 35/00
 A61P 37/04 (2006.01)
 A61P 29/00

(21) Номер заявки: **u 2016 12884**(22) Дата подання заявки: **19.12.2016**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.06.2017**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **12.06.2017, Бюл. № 11**

(72) Винахідники:
Білий Дмитро Дмитрович,
UA,
Рубленко Михайло
Васильович, UA

(73) Власники:
Білий Дмитро Дмитрович,
 вул. Менахем-Мендл
 Шнеєрсона, 11, кв. 375, м.
 Дніпро, 49101, UA,
Рубленко Михайло
Васильович,
 вул. Акад. Кримського, 4, кв.
 24, м. Біла Церква, Київська
 обл., 09100, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПРИ ПУХЛИНАХ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СОБАК

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб корекції гемостазіологічних механізмів при пухлинах молочної залози у собак, що полягає у застосуванні низькомолекулярного гепарину (фленокс), який відрізняється тим, що додатково застосовують ронколейкін і транексам у післяопераційний період.

Додаток В

Довідки про впровадження матеріалів дисертаційної роботи в навчальний процес, у наукові дослідження університетів та ветеринарну практику

«Затверджую»

Ректор Дніпровського державного аграрно-економічного університету,
професор А.С. Кобець



ДОВІДКА ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОС «Бакалавр» та «Магістр» з дисциплін «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіологія», «Загальна та спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби тварин з анестезіологією», «Хірургічні хвороби дрібних тварин» та наукових дослідженнях на кафедрі хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету (протокол № 9 від 05.06.18).

Завідувач кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин,
кандидат біологічних наук, доцент

 С.М. Масліков

«Затверджую»

В. о. директора

ДНЗ «Дніпропетровський обласний
навчальний центр підготовки,
перепідготовки та підвищення
кваліфікації кадрів АПК»

Н. С. Філіпкова

«01» червня 2018 р.



КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» використовується в програмах перепідготовки та підвищення кваліфікації спеціалістів ветеринарної медицини.

Розглянуто і схвалено на засіданні педради ДНЗ «Дніпропетровський обласний навчальний центр підготовки, перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів АПК» (протокол № 5 від 01 червня 2018 р.).

Заступник директора

Л. М. Шмукіна

«Затверджую»



В.о. Ректора Одеського державного
аграрного університету,

професор

С.С. Корлюк

2018 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОКР «Бакалавр» та «Магістр» з дисциплін «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіології», «Загальна і спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби дрібних тварин» та наукових дослідженнях на кафедрі хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин Одеського державного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин Одеського державного аграрного університету (протокол № 11 від «20» червня 2018 р.).

Завідувач кафедри хірургії, акушерства

та хвороб дрібних тварин,

доктор ветеринарних наук, доцент

А.В. Телятніков

Затверджую:
Перший проректор,
д.ю.н., професор
М.П. Курило



2018 р

**про впровадження результатів
докторської дисертаційної роботи у навчальний процес**

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук зі спеціальності 16.00.05 - «Ветеринарна хірургія», використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОС «Бакалавр» та «Магістр» з дисциплін «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіологія», «Загальна та спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби тварин» та наукових дослідженнях на кафедрі акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету (протокол № 15 від 5 червня 2018 року).

Проректор з наукової роботи
д.е.н., доцент

Ю.І. Данько

Проректор з науково-педагогічної
та навчальної роботи, професор

В.М. Жмайлов

Декан факультету ветеринарної
медицини. к.вет.н., доцент

О.Л. Нечипоренко

Завідувач кафедри акушерства та хірургії,
д. вет. н., професор

А. Й. Краєвський

«Затверджую»

Ректор Житомирського національного
агроекологічного університету,
професор *О.В. Скидан*



2018 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОС «Бакалавр» та «Магістр» з дисциплін «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіологія», «Загальна та спеціальна хірургія», «Хірургічна діагностика хвороб тварин», «Хірургічна патологія дрібних тварин та лабораторна діагностика і фізичні методи лікування», «Інвазійні хвороби та хірургічна патологія дрібних тварин» та наукових дослідженнях на кафедрі акушерства і хірургії Житомирського національного агроекологічного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства і хірургії Житомирського національного агроекологічного університету (протокол № 15 від 15 червня 2018 р.).

Завідувач кафедри акушерства і хірургії,

доктор ветеринарних наук, професор

Г.М. Калиновський

Г.М. Калиновський

«Затверджую»

Виктор Подільського державного
аграрно-технічного університету,
професор В.В. Іванишин
« 25 » 06 2018 р.



КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОС «Бакалавр» та «Магістр» із дисциплін «Оперативна хірургія, топографічна анатомія з основами анестезіології», «Загальна та спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби дрібних тварин» та наукових дослідженнях на кафедрі ветеринарного акушерства, внутрішньої патології та хірургії Подільського державного аграрно-технічного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри ветеринарного акушерства, внутрішньої патології та хірургії Подільського державного аграрно-технічного університету (протокол № 6 від 1 червня 2018 р).

Завідувач кафедри ветеринарного
акушерства, внутрішньої патології та хірургії,
доктор ветеринарних наук, професор

М.М. Желавський

«Затверджую»

Ректор Харківської державної
зооветеринарної академії



Д.І. Барановський

2018 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОС «Бакалавр» та «Магістр» із дисциплін «Оперативна хірургія, топографічна анатомія з основами анестезіології», «Загальна і спеціальна хірургія», «Хвороби дрібних тварин» та наукових дослідженнях на кафедрі хірургії ім. професора І.О. Калашника Харківської державної зооветеринарної академії.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії ім. професора І.О. Калашника Харківської державної зооветеринарної академії (протокол № 11 від 14.06.2018 р.).

Завідувач кафедри хірургії
ім. професора І.О. Калашника, кандидат
ветеринарних наук, доцент

Д.В. Сарбаш

Погоджено

Проректор з навчальної та виховної роботи Національного університету біоресурсів і природокористування України, доктор економічних наук, професор, академік НААН

 С. М. Кваша

«24» липень 2018 р.

Затверджую

Перший проректор Національного університету біоресурсів і природокористування України, доктор сільськогосподарських наук, професор, академік НААН



 І. І. Ібатуллін

2018 р.

АКТ

**про впровадження результатів докторської дисертації
у навчальний процес**

Даним актом стверджується, що результати дисертації на тему: «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак», що представлені на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук зі спеціальності 16.00.05 «Ветеринарна хірургія», виконаної доцентом кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білим Дмитром Дмитровичем, розглянуто на засіданні кафедри хірургії і патофізіології імені академіка І. О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 19, від 27.06.2018 року).

Результати дослідження впроваджено у навчальну програму кафедри при викладанні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» щодо діагностики і лікування пухлин молочної залози у собак, при підготовці фахівців ОС «Бакалавр» та «Магістр» із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Національному університеті біоресурсів і природокористування України.


Декан факультету
ветеринарної медицини,
доктор біологічних наук, професор,
академік НААН

 М. І. Цвіліховський

Завідувач кафедри
хірургії і патофізіології
імені академіка І. О. Поваженка,
доктор ветеринарних наук, доцент

 М. О. Малюк

«Затверджую»

Ректор Білоцерківського національного
аграрного університету,
академік НААН  А.С. Даниленко

«15» травня 2018 р.



ДОВІДКА ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Дмитра Дмитровича «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки ОС «Бакалавр» та «Магістр» з дисциплін «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіологія», «Загальна та спеціальна хірургія» та наукових дослідженнях на кафедрі хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету (протокол № 11 від 17 травня 2018 року).

Завідувач кафедри хірургії та
хвороб дрібних домашніх тварин
Білоцерківського НАУ,
академік НААН

М.В. Рубленко

АКТ
ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Складений в тому, що на базі приватної ветеринарної лікарні «Ветсервіс» місто Дніпро в період з 2010 по 2018 роки проводився моніторинг пухлинних уражень у дрібних домашніх тварин, а також дослідження особливостей клінічного перебігу, гематологічних і гемостазіологічних показників у собак із неоплазіями молочної залози.

Результати дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» Білого Д.Д. використовуються в практичній діяльності лікарні ветеринарної медицини: в післяопераційний за новоутворень молочної залози у сук застосовується фармакологічна корекція системи гемостазу ронколейкіном, транексамом та низькомолекулярними гепаринами, що дозволяє покращити виживаність тварин, якість життя та знизити відсоток метастазів і рецидивів.

Директор приватної ветеринарної
 клініки «Ветсервіс», магістр
 ветеринарної медицини



М.В. Гергаулов

ДОВІДКА
ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах Навчально-науково-виробничого клініко-діагностичного центру факультету ветеринарної медицини Дніпровського державного аграрно-економічного університету в практичну діяльність спеціалістів ветеринарної медицини впроваджено комплексну схему лікування сук із новоутвореннями молочної залози, запропоновану доцентом кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Білим Д.Д.

Видалення неоплазій молочної залози у онкохворих пацієнтів проводиться електрохірургічним способом, в подальшому призначається схема фармакологічної корекції системи гемостазу, яка включає ронколейкін, транексам у поєднанні із ацелізином або фленоксом. При цьому скорочується тривалість хірургічного втручання, зменшується крововтрата, ймовірність розвитку рецидивів і метастазів, протягом 14 діб післяопераційного періоду відновлюються гемостазіологічні показники крові.

Головний лікар
Навчально-науково-виробничого
клініко-діагностичного центру ФВМ ДДАЕУ



О.В. Голубев

**ДОВІДКА
ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

На базі державної лікарні ветеринарної медицини Шевченківського та Соборного районів міста Дніпро було проведено визначення поширеності новоутворень серед дрібних домашніх тварин, клінічні дослідження собак із пухлинами молочної залози, відбір крові від них для встановлення зрушень загальноклінічних, біохімічних та гемостазіологічних показників крові.

Результати дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Д.Д. впроваджено в практичну діяльність спеціалістів лікарні. При лікуванні сук із пухлинами молочної залози застосовується електрокоагулятор ЕК-150 із післяопераційним призначенням корегуючої терапії: ронколейкін, транексам, ацелізін або фленокс. Отримані результати свідчать про його ефективність у онкохворих тварин, що підтверджується клінічними спостереженнями, а також дослідженням динаміки гематологічних і гемостазіологічних показників крові.

Завідувач лікарні ветеринарної
медицини Шевченківського та
Соборного районів м. Дніпро,
кандидат ветеринарних наук



І.Г. Ткачук

ДОВІДКА
ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах клініки «Акела» місто Дніпро проведено клінічну апробацію комплексної схеми лікування новоутворень молочної залози у собак, яка передбачала електрохірургічну екстирпацію неоплазій та призначення корегуючої терапії: ронколейкін, транексам, ацелізін або фленокс. Встановлено скорочення термінів відновлення маркерів системи гемостазу в післяопераційний період за доброякісних і злроякісних пухлин молочної залози у сук.

Результати дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» Білого Д.Д. застосовуються в практичній діяльності спеціалістів лікарні ветеринарної медицини «Акела» міста Дніпро з метою профілактики рецидивування і метастазування у онкохворих пацієнтів.

Головний лікар клініки
ветеринарної медицини «Акела»



О.В. Вітер



АКТ

ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах клініки ветеринарної медицини «Vet Life Clinic» місто Дніпро проведено вивчення структури онкологічної патології серед собак і кішок, особливостей перебігу неоплазійних уражень молочної залози та патогенетичної ролі системи гемостазу у цих пацієнтів.

Спеціалістами клініки в практичній діяльності при лікуванні сук із пухлинами молочної залози застосовуються результати наукових досліджень, отримані доцентом кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білим Д.Д.. За даної патології екстирпація неоплазій проводиться електрохірургічним способом із подальшим призначенням імуностимулятора ронколейкіна, гемостатичного засобу транексам та нестероїдного протизапального засобу ацелізін. Отримані результати вказують на високу ефективність запропонованого протоколу, що знаходить відображення у скороченні термінів лікування та нормалізації коагуляційних механізмів.

Директор ветеринарної
клініки «Vet Life Clinic»,
магістр ветеринарної медицини



Мерва

ДОВІДКА
ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Широке розповсюдження та негативна динаміка реєстрації новоутворень молочної залози у собак і кішок, недостатня ефективність їх лікування, зумовлює актуальність розробки і впровадження нових сучасних протоколів.

Одним із напрямків вирішення даної проблеми - застосування в післяопераційний період у таких пацієнтів патогенетично обґрунтованої схеми фармакологічної корекції системи гемостазу, яка є результатом наукової роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Д.Д..

Клінічна апробація післяопераційного використання запропонованого Білим Д.Д. протоколу, який включає ронколейкін, транексам та фленокс свідчить про зменшення кількості рецидивів і метастазів, подовження та підвищення якості життя сук із неоплазіями молочної залози.

Директор центра ветеринарної
медицини «Добрий лікар»



В.Г. Лосєв

ДОВІДКА
ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ



Протягом 2010-2018 років в умовах приватної ветеринарної клініки «Біосвіт» міста Дніпро проведено моніторинг пухлинної захворюваності дрібних домашніх тварин та визначення зрушень маркерів системи гемостазу. При цьому встановлено посилення коагуляційної активності на тлі пригнічення фібринолізу.

Результати дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Д.Д. впроваджено при лікуванні сук із новоутвореннями молочної залози: після їх електрокоагуляції застосовується ронколейкін, транексам та ацелізін або фленокс. Комбінована схема дозволила покращити результати лікування онкохворих пацієнтів, відновити коагуляційні механізми протягом 14 днів після хірургічного втручання, що підтверджено клінічними результатами, а також динамікою гематологічних і гемостазіологічних показників крові.

Директор приватної клініки
 ветеринарної медицини «Біосвіт»,
 кандидат ветеринарних наук, доцент



О.О. Шулешко

ДОВІДКА
ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах лікарні ветеринарної медицини «ЗооВетЦентр» міста Дніпро проведено моніторинг поширення пухлин серед дрібних домашніх тварин, встановлено особливості їх клінічного прояву та вплив на систему гемостазу.

Спеціалістами клініки запроваджено в практичну діяльність результати дисертаційної роботи доцента кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету Білого Д.Д. щодо застосування електрокоагуляції пухлин молочної залози у сук та післяопераційне призначення цим пацієнтам схеми фармакологічної корекції системи гемостазу, яка включає ронколейкін, транексам, ацелізін/фленокс. Клінічна апробація запропонованої комплексної схеми лікування у онкохворих пацієнтів, в порівнянні із хіміотерапевтичними протоколами, свідчить про її вищу клінічну ефективність (зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати, термінів регенерації операційних ран, ймовірності розвитку рецидивів і метастазів, подовження тривалості життя) та нормалізацію коагуляційних процесів в ранній післяопераційний період.

Директор клініки ветеринарної
медицини «ЗооВетЦентр»



А.О. Заярко

Додаток Д

Список публікацій здобувача 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.
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.
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.
6. Рубленко М.В. Оценка нарушений механизмов коагуляционной способности крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник Ульян. гос. с.-х. акад. – Ульяновск, 2015. – № 1 (29). – С. 81–84.
7. Рубленко М.В. Уровень растворимого фибрина при неоплазиях молочной железы у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник АПК Ставрополя. – Ставрополь, 2015. – № 1 (17). – С. 116–118.

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. 181–184.

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.

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.

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.

15. Білий Д.Д. Стан системи гемостазу 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 злоякісних 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

32. Білий Д.Д. Рівень розчинного фібрину та фібриногену за видалення пухлин молочної залози у собак / Д.Д. Білий // Вісник Житомир. нац. агроєкол. 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.

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 єкол. контролю ресурсів АПК – Дніпро, 2014. – Т. 2, № 2. – Режим доступу: http://biosafety-center.com/naukovi_vydanny/pdf/2_2_2.pdf

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.

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.

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.

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.

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 вет. 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.

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.

52. Білий Д.Д. Пат. 105085 України, МПК G01N 33/48; A61B 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.

53. Білий Д.Д. Пат. 116908 України, МПК A61D 7/00; A61K 31/00; A61P 35/00; A61P 37/04 (2006.01); A61P 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.

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.

Статті

55. Білий Д.Д. Роль активатора плазміногену у патогенетичних механізмах новоутворень / Д.Д. Білий // Наук. праці Полтав. держ. аграр. акад. Серія: Ветеринарна медицина. – Полтава: ПДАА, 2012. – Вип. 5. – С. 3–7.

Додаток Е

Відомості про апробацію результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і були схвалені на міжнародних, державних 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 міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини в Україні (Київ, 2012);
- “Аграрна наука – виробництву” (Біла Церква, 2012);
- III Всеросійська міжвузівська конференція 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 Всеросійська міжвузівська конференція 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 Всеросійська міжвузівська конференція 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 Всеросійська міжвузівська конференція з ветеринарної хірургії (Москва, 2016);
- щорічні науково-практичні конференції за підсумками НДР науковців, науково-педагогічних працівників аграрно-економічного університету (Дніпропетровськ, 2010–2018).