

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ВАВИЛОВА»

На правах рукописи

**Горинский Виталий Иванович**

**КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА  
И ТАКТИКА ИММУНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ У КОШЕК**

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных,  
патология, онкология и морфология животных

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата  
ветеринарных наук

Научный руководитель:  
доктор ветеринарных наук,  
профессор Салаутин В.В.

Саратов 2017

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1 Современное представление о биологии новообразований .....	10
1.2 Анализ распространенности онкологических заболеваний у кошек .....	12
1.3 Новообразования молочной железы у кошек .....	16
1.4 Классификация опухолей .....	22
1.5 Диагностические исследования новообразований молочной железы .....	25
1.6 Современные подходы к лечению новообразований молочной железы ...	30
1.7 Прогноз при злокачественных новообразованиях молочной железы у кошек .....	37
<b>2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	39
2.1 Материалы и методы исследований.....	39
<b>2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	45
2.2.1 Анализ распространенности и клинико-морфологическая характеристика РМЖ у кошек .....	45
2.2.2 Клинико-биохимические показатели крови и мочи, результаты УЗИ и рентгенографии у кошек при РМЖ .....	62
2.2.3 Ультразвуковое исследование молочной железы и оценка эффективности противоопухолевой терапии .....	67
2.2.4 Оценка эффективности паллиативной иммунотерапии РМЖ у кошек .....	86
<b>3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	103
<b>4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ</b> .....	105
<b>5. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ</b> .....	106
<b>6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	108
<b>7. ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	128

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Онкологические заболевания в настоящее время являются одним из ключевых вызовов, как в гуманной, так и ветеринарной медицине. В основе опухолевого роста лежит безграничное неконтролируемое организмом размножение клеток, что приводит к нарушению функций и разрушению тканей жизненно важных органов, и в итоге к смерти организма. Несмотря на значительные достижения современной ветеринарной медицины в области диагностики, лечения и профилактики злокачественных опухолей, количество онкологических больных животных довольно велико. Статистические данные последнего времени убедительно доказывают нарастание заболеваемости у плотоядных животных злокачественными новообразованиями [24,30,53,55,56,58,79,139,169]. По данным литературных источников как отечественных, так и зарубежных ученых, новообразования у животных составляют от 2 до 18% от общего числа заболеваний [4,6,11,30,52,56,58,62,68,70,81,84,89,90,129]. Причем, опухоли молочной железы у кошек диагностируются от 17 до 52% всех случаев новообразований. Рак молочной железы у данного вида животных встречается в 9-и случаях из 10-и [9,41,56,58,62,75,76,78,83,117,128,169].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых эффективных методов диагностики, большинство животных с диагнозом рак молочной железы, поступают на лечение только тогда, когда радикальные методы невозможно использовать. Дополнительная противоопухолевая терапия, применяется для воздействия на раковые клетки диссеминированные по всему организму животного-пациента. В качестве дополнительной терапии, в онкологической практике применяются: лучевая, гормональная, химио-, иммуно-, гипертермическая и криотерапия, а также фотодинамическая и генная терапия. В ветеринарной практике, кроме лучевой и химиотерапии, наиболее широкое применение нашли, преимущественно, фотодинамическая, гипертермическая и иммунотерапия [53,56,58,110,169].

На сегодняшний день нами достоверно не обнаружено литературных данных, посвященных ультразвуковой диагностике и медикаментозной противоопухолевой иммунотерапии рака молочной железы у кошек. Ориентация на традиционные способы и методы диагностики и терапии, применяемые в медицине человека, не может в полной мере удовлетворить потребности ветеринарного врача-онколога в выборе тактики ведения пациента при данной патологии.

Поиск новых эффективных средств и методов, необходимых для диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований, является актуальной проблемой современной ветеринарной медицины.

В связи с выше изложенным, возникла необходимость изыскания информативных и объективных методов ранней диагностики и эффективных средств лечения рака молочной железы у кошек.

### **Цель и задачи исследований**

Целью наших исследований являлось - определить объективность ультразвукового исследования, в составе комплексной диагностики рака молочной железы у кошек, а также дать оценку терапевтической эффективности различных рекомбинантных интерферонов при данной патологии.

Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

1. провести ретроспективный анализ распространенности онкологических заболеваний у кошек в городе Волгограде;
2. изучить клинико-морфологическую характеристику рака молочной железы у кошек;
3. определить информативность и объективность ультразвукового исследования, как дополнительного метода, при комплексной диагностике рака молочной железы у кошек;
4. дать сравнительную оценку терапевтической эффективности рекомбинантных интерферонов «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон».



### **Научная новизна**

Получены новые данные по распространенности новообразований молочной железы у кошек в г. Волгограде. Определена «группа» риска в возникновении новообразований молочной железы у кошек с учетом возраста, породы и пола. Доказана достоверность ультразвукового исследования молочной железы, как дополнительного метода диагностики. Впервые проведена сравнительная оценка и определена терапевтическая эффективность рекомбинантных интерферонов «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон» при паллиативной иммунотерапии рака молочной железы у кошек.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты позволили установить степень распространенности новообразований молочной железы у кошек в г. Волгограде. Обоснована информативность и достоверность ультразвукового исследования, как дополнительного метода диагностики рака молочной железы. Дано научно-экспериментальное обоснование применения рекомбинантных интерферонов для паллиативной иммунотерапии рака молочной железы III-IV стадий у кошек в инкурабельных случаях.

Доказана возможность повышения качества жизни у пациентов с диагнозом - рак молочной железы III-VI стадии, при применении интерферона «Фелиферон».

Материалы диссертационной работы позволяют ветеринарным специалистам значительно расширить возможности в проведении дифференциально - диагностических исследований и выборе тактики паллиативной терапии рака молочной железы III-VI стадии у кошек в инкурабельных случаях.

Результаты исследований используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и клинического цикла, а также как справочный материал в научно-исследовательской работе студентов и аспирантов в ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ, Национальном исследовательском Мордовском ГУ им. Н.П.

Огарева, ФГБОУ ВО Уральский ГАУ, ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ, ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ, ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская ГАВМ, ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, ФГБОУ ВО Пермская ГСХА, ФГБОУ ВО Ульяновская ГСХА, ФГБОУ ВО Нижегородская ГСХА, ФГБОУ ВО Курганская ГСХА, ФГБОУ ВО Ивановская ГСХА.

Основные результаты исследований внедрены в работу ветеринарных клиник: ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» (г. Саратов), «Айболит» ООО «Чижи» (г. Волгоград), «Рики Тики Тави» ИП Баскакова Д.А. (г. Волгоград), «ГЕО» ИП Георгицэ П.М. (г. Волгоград), «Котейко» ИП Чернова Н.И. (г. Волгоград), ООО «Девять жизней» (г. Волгоград), «Добрые руки» ИП Каменская Е.С. (г. Волгоград), «КисВет» ИП Арькова Е.С. (г. Волжский).

Материалы диссертационной работы включены в методические рекомендации «Ультразвуковая диагностика рака молочной железы у кошек» (Саратов: ИЦ «Наука», 2017.- 58 с.: с ил.), рекомендованные Управлением ветеринарии Правительства Саратовской области к внедрению в ветеринарную практику.

Подано заявление в ФИПС о выдаче патента на изобретение «Способ лечения рака молочной железы у кошки» (Приоритетная справка на изобретение - регистрационный № 2017104699).

### **Методология и методы исследований**

Методологическим подходом в решении поставленных задач явилось системное и комплексное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов. Результаты исследований получены с использованием общеклинических, ультразвуковых, рентгенологических, морфологических, гематологических, биохимических и статистических методов исследований. Особенностью работы является обоснование применения ультразвукового исследования молочной железы, в комплексной диагностике рака молочной железы и применение паллиативной иммунотерапии III-IV стадий рака молочной

железы у кошек, в инкурабельных случаях.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. степень распространенности рака молочной железы у кошек в городе Волгограде;
2. эффективность ультразвуковых исследований при раке молочной железы;
3. сравнительная терапевтическая эффективность интерферонов «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон» в качестве паллиативной иммунотерапии рака молочной железы у кошек.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность научных результатов подтверждается комплексностью и большим объемом проведенных исследований. Клинические, ультразвуковые, рентгенологические, гематологические и биохимические параметры крови, а также морфологические данные получены с использованием современных методов на сертифицированном оборудовании с последующей статистической обработкой.

Результаты научных исследований вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ за 2015-2016 годы. Основные положения диссертации доложены, обсуждены и получили одобрение на ежегодных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава, аспирантов и молодых ученых ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» (2015-2017гг.), на конкурсе «Грант ректора» (2015г.), Международной научно-практической конференции «Современные проблемы ветеринарной онкологии и иммунологии» (Саратов, 2015), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (Саратов, 2016); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития ветеринарной медицины, зоотехнии и аквакультуры», посвящённой 85-летию Заслуженного деятеля науки РФ, Почётного работника ВПО РФ, доктора ветеринарных наук,

профессора, Почётного профессора Саратовского ГАУ, профессора кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ Дёмкина Григория Прокофьевича (Саратов, 2016), XII Международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы современной науки» (Москва, 2016), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (Саратов, 2017), Международной научно-практической конференции «Современные научно-практические решения в АПК» (Воронеж, 2017), 19-й Всероссийской (международной) научно-методической конференции Всероссийской ассоциации патологоанатомов ветеринарной медицины по патологической анатомии животных «Актуальные вопросы патологии, морфологии и терапии животных» (Ставрополь, 2017).

#### **Личный вклад соискателя**

Комплексные исследования по материалам диссертационной работы, с использованием клинических, цитоморфологических, ультразвуковых, рентгенологических, гематологических, биохимических методов, а также статистической обработки полученных данных, проведены лично автором.

#### **Публикации**

По материалам исследований опубликовано 11 научных работ, в которых отражены основные положения и выводы по теме диссертации, из них 7 - в введущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ. Материалы диссертационной работы включены в методические рекомендации «Ультразвуковая диагностика рака молочной железы у кошек» (Саратов: ИЦ «Наука», 2017.- 58 с.: с ил.), рекомендованные Управлением ветеринарии Правительства Саратовской области к внедрению в ветеринарную практику.

Подано заявление в ФИПС о выдаче патента на изобретение «Способ лечения рака молочной железы у кошки» (Приоритетная справка на изобретение - регистрационный № 2017104699).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, рекомендаций производству, списка сокращений и терминов, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 49 рисунками. Список литературы содержит 170 источников, из них, в том числе, 92 зарубежных авторов. В приложении содержится 22 акта о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс, научную деятельность и практическую ветеринарию, выходные данные методических рекомендаций и приоритетная справка на изобретение.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современное представление о биологии новообразований

Все клетки опухоли состоят из клонов одной клетки, которая в свое время, претерпев изменения, переродилась в «раковую». Существует несколько теорий о причинах возникновения злокачественных новообразований. Одной из таких теорий является теория эмбриональной дистопии, согласно которой канцерогенез рассматривается как результат своеобразной формы дизэмбриогенеза, когда в организме сохраняются «дремлющие» клетки эмбриональных зачатков, способные под воздействием стимулирующих (экзо - или эндогенных) факторов, переходить в активное пролиферирующее состояние. Теория хронического неспецифического раздражения, рассматривает неоднократное воздействие факторов (механических, физических, химических и т.д.) на клетки ткани, вызывающих многократное повреждение и последующую регенерацию. Развивающийся воспалительный процесс, вызывает повреждение ядра и клеточных элементов, при этом стимулируется экспрессия протоонкогенов. В результате этого исход возможен как в виде гиперплазии и регенерации, так и с перерождением в опухолевую ткань. Теория трансплацентарного канцерогенеза, основана на способности проникновения канцерогенных веществ, через плацентарный барьер и являться индукторами канцерогенеза у потомков. Согласно полевой теории опухолевого роста, хронические воспалительные пролиферативные процессы, формируют локализованную зону (поле), в которой может происходить формирование и развитие опухоли. Теория химического канцерогенеза, основана на том, что некоторые химические вещества взаимодействуя с ДНК клетки, способны проявлять канцерогенный эффект вызывая спонтанную мутацию, активируя протоонкогены или инактивируя антионкогены. Теория физического канцерогенеза, определяет изменения строения и функции клеток, под воздействием ионизирующих излучений, инсоляции, термических воздействий. Инфекционно-паразитарная теория, основана на встраивании в участки ДНК клетки животного, фрагментов вирусной ДНК обладающих онкогенными свойствами. А сопутствующие инвазионные

заболевания, вызывающие вторичную иммуносупрессию, «инактивируют» противоопухолевый иммунный надзор. Вирусная теория канцерогенеза рассматривает связь между вирусом и канцерогенезом, как исключительно инфекционный процесс. Современная теория, определяет канцерогенез, как результат полиэтиологического воздействия на организм.

Началом формирования неопластического процесса, является мутация всего лишь одного гена. Для преобразования обычной клетки в «раковую», мутация должна произойти в гене, кодирующем сигнальный белок, отвечающий за деление и дифференциацию клеток. Такие гены носят название протоонкогенов. Изменения функции гена, также могут возникнуть и при «встройке» фрагментов вирусной ДНК обладающих онкогенными свойствами. Неконтролируемое деление и рост клеток опухоли, происходит при мутации протоонкогена и нарушении его дезактивации. Нормальные, неизмененные клетки, способны к репарации поврежденных генов, а также к подавлению активности измененных генов. Для этого в мутировавшей клетке активируются гены-супрессоры опухолей, подавляющие бесконтрольное деление клеток, либо, вызывающие апоптоз мутировавших клеток. В современном представлении канцерогенез происходит в несколько стадий. Обычно выделяют три основных стадии процесса канцерогенеза: инициация, промотивирование и прогрессирование. На стадии инициации, под воздействием инициатора (канцерогена) происходит необратимое постоянное изменение генома. При этом измененные клетки, функционально и морфологически не отличаются от «нормальных». Коканцерогены (промоторы), на стадии промотивирования, протекающей латентно, повышают способность клеток к делению, изменяя рецепторные молекулы факторов роста. На этой стадии, еще может произойти репарация генетических повреждений. Стадия прогрессирования характеризуется постоянной необратимой трансформацией «иницированных» и «промотированных» клеток, с превращением их в «раковые». Коканцерогены или вирусы, встраивают свою ДНК в участки, соседние с промоторными генами. На этой стадии «иммунный контроль» еще способен распознавать и уничтожать измененные клетки, благодаря иммунной

системе организма. Так как опухолевые клетки генетически не стабильны, популяция клонов, на стадии прогресса всегда не однородна. Для злокачественного роста характерны способность к инвазивному росту, индукция ангиогенеза и изменения метаболизма. Размножение измененных клеток может сохраняться месяцами или даже годами, при этом без каких либо клинических проявлений. Когда количество клеток-клонов одной опухолевой клетки достигает  $10^9$  (около 52 делений), а размеры новообразования в диаметре 1 см и массой 1 гр., процесс может проявляться клинически. По этому, даже при обнаружении первичных, небольших новообразований, можно утверждать о длительности течения заболевания. Что фактически исключает возможность «ранней» диагностики процесса. Гибель организма опухоленосителя, происходит при достижении стадии, когда количество клеток-клонов достигает  $10^{12}$ . Рост злокачественных клеток характеризуется нарушением пролиферации, апоптоза и подавлением дифференциации клеток. В зависимости от типа новообразования и стадии процесса, большая или меньшая часть клеток опухоли, может временно или постоянно находиться в неактивном состоянии. Отгалкиваясь от «кривой роста опухоли» Гомпертца, можно увидеть, что наибольшая скорость роста новообразования, происходит в субклинической фазе. А на конечной стадии, интенсивность роста опухоли значительно снижается [22,24,53,55,56,58,61,79,137,139,143,169].

## **1.2 Анализ распространенности онкологических заболеваний у кошек**

Лимфопролиферативные и миелопролиферативные патологии у кошек встречаются достаточно часто, их количество достигает 30% всех опухолей этого вида животных [45,56,58,71,77,79,89,139,140,169]. Примерно 90% гемопоэтических опухолей ассоциированные с вирусом лейкоза кошек (FeLV) и представлены лимфомами. Первичный миелофиброз, обусловлен неопластической трансформацией фибробластоподобных клеток. Вторичный, связан с острым миелогенным лейкозом, миелодиспластическими синдромами и ВЛК-инфекцией. Из других гемопоэтических опухолей у кошек, встречаются:



хронический гранулоцитарный лейкоз, хронический лимфоидный лейкоз, плазмоцитарная миелома, злокачественный мастоцитоз [56,71,77]. Новообразования кожи по частоте встречаемости стоят на втором месте и составляют около 20% всех случаев диагностирования онкологических заболеваний. В современном представлении, примерно до 75% всех опухолей кожи кошек, являются злокачественными, из которых мезенхимальные составили 47%, а эпителиальные 43% [56]. Чаще всего диагностируются плоскоклеточный рак, дерматофибросаркома, аденома сальной железы, мастоцитомы и базалиома [28,37,42,56,58,73,79,104,107,108,128,166,169]. Сакомы мягких тканей диагностируются до 9% кожных и производных кожи опухолей. У кошек выделяют три основных типа: вирусиндуцированная саркома (FeSV), постинъекционная и мягкотканная, не связанная с FeSV и инъекциями [56]. Новообразования молочной железы, имеют достаточно широкое распространение и занимают третье место после лимфомы и опухолей кожи. Новообразования ротовой полости у кошек встречаются в среднем около 3% всех опухолей и больше половины случаев (65%) представлены плоскоклеточной карциномой. Опухоли глотки и пищевода регистрируются редко, отмечают плоскоклеточную карциному миндалевидных желез и стенки пищевода. Неоплазии желудка у кошек насчитывают менее 1%, а основным гистологическим типом является - лимфома. Из новообразований кишечника, чаще всего регистрируют аденокарциному и лимфому. Считается, что сиамские кошки, имеют породную предрасположенность к аденокарциноме кишечника. Из доброкачественных процессов в кишечнике, встречаются полипы слизистой оболочки [48,56,58,71,89,122,124,137,169]. Первичные опухоли печени диагностируются до 1,7% всех новообразований [8]. Наиболее характерно вторичное метастатическое поражение или как часть системного неопластического заболевания (лимфосаркома, системный мастоцитоз). Отмечались случаи возникновения гепатоцеллюлярной карциномы, карциноида и карциномы желчных протоков [89,137,143]. Новообразования носовой полости встречаются приблизительно в 1% случаев и преимущественно в возрасте от 7 лет. У молодых кошек

регистрируют чаще доброкачественные полипы в носоглотке, носящие воспалительный характер [51,71]. Опухоли гортани составляют до 0,5% от всех новообразований. Из них наиболее распространены плоскоклеточный рак и лимфома [38]. Новообразования трахеи встречаются достаточно редко, представлены лимфосаркомой, аденокарциномой и плоскоклеточной карциномой трахеи. В плевральной полости регистрируют лимфосаркомы передней части средостения, доброкачественные тимомы и мезотелиомы. Опухоли легких по происхождению могут быть первичными и вторичными. Первичные составляют 0,5% и практически всегда злокачественного характера [56,58,169]. Сердечные неоплазии в основном представлены лимфомой, в виде отдельного поражения или части более обширного процесса [79,139,143,169].

Новообразования скелетно-мышечной системы диагностируются от 3,5 до 5%. Встречаются хондросаркомы, остеомы, остеокластомы, фибросаркомы, синовиомы и синовиальные саркомы, отдаленные метастазы костей и суставов, костно-хрящевые экзостозы и др. Остеосаркома является самой распространенной опухолью костной ткани у кошек [17,56,58,89]. Также в литературе описан единственный случай возникновения у кошек внескелетной остеосаркомы (Arnone V., Labanti G., Bolletino T., 1984) [71]. Лимфосаркома, лимфома, меланома, гемангиосаркома, рабдомиосаркома, ретикулярноклеточная саркома, менингиосаркома, аденокарцинома молочной железы и плоскоклеточная карцинома ротовой полости могут метастазировать в костные структуры [58,143,169]. Лимфома костной ткани встречается в 8,7% случаев [39].

Первичные ренальные неоплазии у кошек составляют более 2,5% случаев, в основном злокачественные. Самая распространенная опухоль почки – лимфома, часто билатеральная [29,58]. Новообразования мочевого пузыря, уретры и мочеточников диагностируются менее 1% случаев и чаще всего представлены переходно-клеточной карциномой [58,110].

Опухоли органов зрения составляют от 0,5 до 2% . Первичные новообразования орбиты – остеосаркома, рабдомиосаркома и недифференцированные саркомы. Вторичные, возникающие из прилегающих

тканей, внутриглазная плоскоклеточная карцинома, лимфосаркома, аденокарцинома распространяющиеся гематогенно и т.д. Опухоли век у кошек встречаются часто и представлены фибромами, фибросаркомами, нейрофибросаркомами, гемангиомами и гемангиосаркомами, а также опухолями базальных и тучных клеток. Папилломы в области век встречаются редко, отличаются благоприятным прогнозом и спонтанной регрессией. Из эпидермиса на крае века может образоваться плоскоклеточная карцинома, характеризующаяся злокачественностью и высокой инвазивностью. Аденома или аденокарцинома, могут возникать в мейбомиевых железах и затрагивать веки и конъюнктиву. Из лимфоидной ткани мигательных перепонки развивается лимфосаркома [60,71,110].

Неоплазии ушной раковины у кошек представлены плоскоклеточной карциномой, умеренно метастазирующей в регионарные лимфатические узлы. Опухоли слухового канала у кошек, встречаются в любом возрасте и сопровождаются отореей с неприятным запахом. Церуминомы проявляются в виде характерных синих пузырьков, достаточно многочисленных, что могут закрывать просвет слухового канала. В половине случаев, диагностируется аденокарцинома церуминальной железы. Опухоли наружного уха следует дифференцировать от полиповидных образований, проникающих через барабанную перепонку в горизонтальный канал из среднего уха [34,35,56,169].

Самые распространенные новообразования головного мозга у кошек – менингиомы. Часто встречаются лимфосаркомы, астроцитомы, гипофизарные хромофобные аденомы и питуицитомы [10,26,47,50,56]. Диагностируются случаи возникновения и развития множественной эпендимомы и олигодендроглиомы. Встречаются неоплазмы вестибулярного аппарата, чаще это нейрофиброма. Опухоли плечевого сплетения встречаются редко. Были отмечены преимущественно лимфосаркомы, ретикулез и хондросаркома [89]. Основными новообразованиями периферической нервной системы, являются шванномы и нейрофибромы.

Опухоли гипофиза встречаются не часто и представлены аденомами двух видов: ацидофильные, продуцирующие гормон роста, или хромофобные, продуцирующие АКТГ. Встречаются и не активные в эндокринологическом плане. Кортикотропные аденомы и аденокарциномы регистрируются достаточно редко. Описаны единичные случаи аденомы задней доли гипофиза [58]. До 95% новообразований щитовидной железы представляют собой доброкачественный процесс. Оставшиеся 5% характеризуются злокачественным ростом и преимущественно двусторонним поражением (до 80% случаев). Аденома щитовидной железы или аденоматозная гиперплазия является причиной большинства случаев гипертиреозидизма у кошек. Карцинома щитовидной железы составила 1 - 3% всех случаев проявления гипертиреозидизма кошек. Лимфосаркома паращитовидной железы, является самой распространенной причиной гиперкальциемии у кошек. Новообразования кортикального слоя надпочечников, чаще всего поражают пучковую зону. Случаи феохромоцитомы были диагностированы у кошек, однако они не были эндокринологически активными. Функциональные опухоли островковых клеток – инсулиномы, встречаются достаточно редко. Новообразования из дельта - клеток островков Лангерганса, выявляются в единичных случаях. Такие опухоли характеризуются злокачественным ростом, локализуются внутри поджелудочной железы и метастазируют в печень, брыжейку и регионарные лимфатические узлы [56,58,71,79,143,169].

### **1.3 Новообразования молочной железы у кошек**

Исследований новообразований молочной железы у кошек, по сравнению с собаками проведено значительно меньше. По причине различий оказания ветеринарной помощи кошкам и собакам, по имеющимся данным можно предположить что, истинную частоту заболевания недооценивают. Для примера, по результатам исследований проведенных одной из крупнейших Шведских страховых компаний, до 50% собак имели страховку, чтобы покрывать стоимость ветеринарных услуг, в то время как кошек было застраховано только 20%

[85,102]. По результатам исследований ветеринарных центров в США, также было выявлено что, количество регулярных обращений за ветеринарной помощью кошкам, значительно уступает числу обращений с собаками [161]. Принято считать, что новообразования молочной железы у кошек стоят на третьем месте из встречаемых форм онкологической патологии и диагностируются до 17% всех случаев новообразований у кошек [56,58,75,78,79]. Однако, по данным представленным другими исследователями [41], количество зарегистрированных случаев увеличивается до 52%, что делает картину неоднозначной. По данным Калифорнийского реестра «опухолей животных» - CANR годовой показатель заболеваемости ОМЖ у кошек, составил 25,5 на 100000 животных самок и 12% у кошек независимо от половой принадлежности [169]. Из «ракового» реестра двух провинций на севере Италии, получены данные, что ОМЖ составляют 16% всех опухолей кошек и 25% всех опухолей самок кошек [167]. По данным Шведской страховой компании, расходы на лечение ОМЖ у кошек, составили до 40% всех страховых случаев связанных с онкологической патологией [102].

Факторами риска возникновения ОМЖ у кошек, имеющих значение, являются возраст, породная принадлежность и в 10% случаев влияние эндокринной системы. Новообразования молочной железы у кошек, чаще всего регистрируются у животных среднего и пожилого возраста. Основным возрастом возникновения ОМЖ у кошек, это 10-12 лет. Но регистрируются случаи развития неоплазий у кошек в возрасте от 9 месяцев и до 23 лет [41,56,79,129]. Говоря о породной предрасположенности к возникновению опухолей, в основном речь идет о случаях диагностирования новообразований у более молодых животных. Встречаются ОМЖ у метисов и кошек разных пород. В то же время, существует мнение, что сиамские кошки и трехцветные, подвержены более высокому риску заболевания [18,56,79,105,113,121,128,137,151]. Также отмечено, что у кошек породы сфинкс, ОМЖ встречаются как в раннем возрасте (до 5 лет), так в другие возрастные периоды [41]. По результатам исследований всех злокачественных опухолей, 92% были диагностированы у домашней кошки и до 83% у персидских

кошек. У сиамских кошек в 243 исследованных случаях, не одной доброкачественной опухоли не обнаружено [117].

Рак молочной железы у кошек встречается до 95% всех случаев, а доброкачественные опухоли составляют только 5-14% и представлены преимущественно фибroadеномами и аденомами. В 86-90% случаев диагностируется аденокарцинома, в основном, простого типа и наиболее распространенными считаются карциномы сосков и выводных протоков. Мезенхимальные опухоли (саркомы) и карциносаркомы (смешанные злокачественные опухоли) встречаются очень редко [41,54,56,58,76,78,169].

У кошек различают две основные клинические формы РМЖ, узловая и диффузная. Рядом авторов отмечается, что опухолевые узлы чаще локализуются в третьей и четвертой паре молочных желез (до 49%), реже в первых двух парах (до 37%). При этом, примерно 60% кошек имели больше чем одну опухоль [41,139,143,169]. Диссеминированный РМЖ у кошек на первичном приеме диагностируется до 25% случаев [56,75,76,78]. Диффузная форма РМЖ встречается от 7 до 14% случаев, характеризуется неблагоприятным прогнозом и различается на отечно - инфильтративную, маститоподобную и панцирную [41,56,75,76,78]. До 90% случаев возникновения злокачественных новообразований молочной железы у кошек, является самостоятельным, не требующим обязательных предрасполагающих патологий и состояний [56,58,62,76,78,79,117,169]. Наиболее агрессивной формой РМЖ, считается анапластическая карцинома. Канцерогенез которой, сопровождается выраженной воспалительной реакцией [58]. В зависимости от пола, опухоли молочной железы у кошек регистрируются значительно чаще - 99%, чем у котят - 1% [41,89].

Метастазирование РМЖ у кошек происходит лимфогенно и гематогенно. Лимфогенные метастазы характеризуются поражением регионарных лимфатических узлов: подмышечных, добавочных аксиллярных или паховых. Гематогенные метастазы диагностируются в легких, печени, селезенке, в надпочечниках и почках, в сердце, головном мозге и костной ткани [56,75,76,78,117,137,169]. Наличие метастазов в регионарных лимфатических

узлах при РМЖ кошек, диагностируется при первичном приеме от 58% до 80% случаев [76,78].

Новообразования молочной железы у кошек принято считать гормонорезистентными, т.к. менее 10% имеют эстроген - положительные рецепторы [56,94,95,99,103,126,142,157,168]. При оценке гормонального влияния на возникновение и развитие ОМЖ у кошек необходимо учитывать, что нестерилизованные (интактные) кошки, более склонны к развитию этой онкопатологии. По результатам исследований, сексуально интактные кошки имеют семикратно более высокий риск возникновения ОМЖ. По мнению ряда авторов, овариогистерэктомия (ОГЭ) кошки в возрасте до 6 месяцев, снижает риск развития ОМЖ до 91%. При проведении ОГЭ в возрасте до 12 месяцев, риск возникновения снижается до 86% и 11% у кошек от 13 до 24 месяцев. Овариогистерэктомия кошек старше 24 месяцев, не оказывает никакого влияния на частоту возникновения ОМЖ [129,146]. Однако, существуют данные об обратном, что сроки проведения кастрации существенно не влияют на риск возникновения ОМЖ [76,156,164,169]. Также была отмечена связь развития ОМЖ у кошек с применением прогестерона [41,56,79,169].

На основании обсуждения факторов риска возникновения ОМЖ, становится очевидным, что гормоны яичников могут играть роль в канцерогенезе [56,76,78,88,106,111,112,141,150,154,163]. И эстрогены и прогестерон необходимы для нормального развития и формирования молочной железы. Молочная железа проходит различные морфологические и функциональные изменения в зависимости от уровня гормонов и фазы течки. Эстрогены и прогестерон являются митогенами эпителия молочной железы и вызывают пролиферацию внутридолькового протокового эпителия, развитие долек и протоков, в результате чего происходит увеличение (расширение) молочной железы. Исторически сложилось, что онкогенные эффекты эстрогена при раке молочной железы человека, как считалось, действуют опосредованно, посредством их связывания с рецептором и усилением фактора роста, что приводит к увеличению пролиферации клеток [147]. Более поздние исследования показывают, что

эстроген и его метаболиты, также имеют прямые генотоксические эффекты за счет увеличения числа мутаций и индукции анеуплоидии, зависящие от рецепторов эстрогенов [96,152]. Онкогенные эффекты прогестерона, как полагают, действуют опосредованно, за счет увеличения производства прогестерон-индуцированного гормона роста молочной железы (GH) и его рецепторов (GHR) [136,155,165]. GH имеет прямое стимулирующее действие на ткани молочной железы, а также опосредованно действует за счет увеличения инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [135]. ИФР-1 является фактором пролиферации и выживания для эпителиальных клеток молочной железы и регулирует экспрессию многочисленных генов, участвующих в канцерогенезе [100,109,119,145,162]. Комплексная дисрегуляция гормонов и факторов роста, предшествует канцерогенезу РМЖ. Злокачественные опухоли имеют значительно более высокие концентрации в тканях GH, ИФР-1, прогестерона и 17 $\beta$ -эстрадиола, чем доброкачественные. Кроме того уровень этих веществ, влияет на клиничко-патологические параметры, такие как: скорость роста и размер опухоли, ее гистопатологический тип [118,148,149]. Все доли молочной железы подвергаются воздействию гормонов и факторов роста, что приводит к эффекту «поля канцерогенеза». Вследствие этого, у большинства животных развиваются множественные поражения молочной железы [82,159].

Риск развития рака молочных желез под воздействием гормонов яичников у кошек, определяется только в раннем возрасте. Предполагается, что процесс канцерогенеза в этом случае, имеет длительный латентный период, т.к. клинический диагноз у большинства кошек, ставится в более пожилом возрасте. Сложные взаимодействия между половыми гормонами, гормонами роста и ИФР более подробно изучено на примере ОМЖ собак. Но прогестин-индуцированное производство гормона роста молочной железы было зарегистрировано и у кошек [133,134]. Несмотря на то, что ER и PR причастны на начальных стадиях развития РМЖ у других животных, многочисленные исследования приводят данные о том, что большинство карцином у кошек, ER и PR отрицательные и только около одной трети PR положительные. Процент ER / PR - выражение



изменяется между исследованиями, возможно, эти различия, зависят от выбранного способа диагностического исследования. Большинство авторов приводят данные относительно низкой экспрессии ER в новообразованиях молочных желез у кошек. Низкий уровень HR-позитивности в опухолях, согласуется с более высокой частотой злокачественных новообразований и более агрессивным клиническим поведением при ОМЖ кошек [80,87,92,93,126,127]. В отличие от злокачественных новообразований, в нормальных тканях или при дисплазии молочной железы, ER и PR выражены. Отмечено ослабление гормональной зависимости опухоли МЖ у кошек, в процессе гистологической прогрессии от доброкачественного течения в злокачественное. Предшествующие исследования показали, что не кастрированные кошки и те кошки, которым регулярно применяют препараты прогестина, имеют повышенный риск возникновения РМЖ [56,97,101,129].

ОМЖ у котят встречаются сравнительно редко, но в представленных Skorupskiet al. (2005) 22 случаях, у 8 животных (36%), применялись прогестины [158]. По данным Jacobs et al. (2010), длительное применение прогестинов с пролонгированным эффектом трем котам в течение 5-6 лет привело к развитию злокачественных новообразований молочной железы [114]. Однако, Loretto A.P. с соавторами (2005), высказывали противоречивые мнения, о том что, при применении прогестинов котам, не обязательно возникают именно злокачественные опухоли молочных желез [120]. При дисгормональных нарушениях, чаще всего связанных с применением гормонов и их антагонистов (например, применение пролигестона для подавления половой охоты), регистрируется преимущественно фиброадематозная гиперплазия молочных желез, которая редко перерождается в злокачественное новообразование и свойственна кошкам в возрасте 1-2 лет [76,129,130]. Есть мнения о том, что к развитию РМЖ у кошек, может привести применение препаратов для медикаментозной кастрации [75,78,170].

В 90-е годы существовала концепция вирусной природы рака молочных желез у кошек, после выявления С-типа ретровируса в клетках ткани железы при

данной патологии. Это послужило определению РМЖ у кошек как системного заболевания. В экспериментах на крысах, роль ретровируса, в качестве этиологического фактора, была доказана [58,63,169].

#### **1.4 Классификация опухолей**

Для классификации новообразований молочной железы у животных применяются: «Международная гистологическая классификация и номенклатура опухолей домашних животных (ВОЗ)», «Общая клиническая классификация злокачественных опухолей по стадиям развития» принятая еще в 1956 году(в последствие неоднократно измененная и дополненная) и «TNM-классификация» (Owen,1980), принятая Международным противораковым союзом в 2003 году [31,53,56,58,75,76,78,98,139,153].

*Международная гистологическая классификация и номенклатура опухолей домашних животных ВОЗ (1975)*

##### **I. Карцинома**

##### **A. Аденокарцинома**

##### **1. Тубулярная**

- а) простого типа
- б) комплексного типа

##### **2. Папиллярная**

- а) простого типа
- б) комплексного типа

##### **3. Папиллярно-кистозная**

- а) простого типа
- б) комплексного типа

##### **Б. Солидная карцинома**

- а) простого типа
- б) комплексного типа

##### **В. Веретеночлеточная карцинома**

- а) простого типа

б) комплексного типа

Г. *Анапластическая карцинома*

Д. *Плоскоклеточная карцинома*

Е. *Слизистая карцинома*

II. Саркома

А. Остеосаркома

Б. Фибросаркома

В. Остеофибросаркома

Г. Другие типы

III. Смешанная злокачественная опухоль

IV. Доброкачественные опухоли

На основании клинической классификации, принято различать две основные формы новообразований молочной железы. Это узловая форма и диффузная. Узловая форма, наиболее часто встречающаяся, и у кошек диагностируется до 80% случаев. Характеризуется формированием одного или нескольких опухолевых узлов, в окружении неизменной ткани молочной железы. При диффузной форме, также возможно формирование опухолевого узла, но в целом происходит диффузное гистологическое изменение всей ткани молочной доли. Диффузная форма у кошек часто бывает вторичной на фоне рецидива РМЖ и диагностируется от 7 до 20% от всех случаев. Различают воспалительную карциному, маститоподобную и панцирную формы [56,58,75,76,78,169].

«TNM – классификация», в настоящее время применяется для стадирования рака молочной железы у собак и кошек. Она включает в себя оценку первичного опухолевого очага (Т), регионарных лимфатических узлов (N) и отдаленное метастазирование (M). При оценке размеров первичного опухолевого очага у кошек существуют отличия [56,58,76].

**T** - размер первичного опухолевого очага разделяется на **T1** - опухоль, максимальный размер которой < 1 см; **T2** - опухоль размером от 1-го до 3-х см; **T3** - опухоль >3 см и **T4** - воспалительная карцинома (таблица 1).

Таблица 1 - Категории Т при опухолях молочной железы у кошек

Показатели	T1	T2	T3	T4
Размер	Менее 1 см	1-3 см	Более 3 см	Более 3 см
Кожа	Минимальная инвазия	Минимальная инвазия	Минимальная инвазия	Сильная инвазия
Фасция/мышца	Минимальная инвазия	Минимальная инвазия	Минимальная инвазия	Сильная инвазия

Символ **N** описывает состояние регионарных лимфатических узлов: **N0** - отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, **N1** - поражение одного регионарного лимфоузла и **N2** - поражение основного и добавочного лимфоузлов или 2-х групп лимфатических узлов (таблица 2).

Таблица 2 - Оценка регионарных лимфатических узлов

N0	Нет доказательств поражения
N1	Ипсилатеральное поражение (N1а-не фиксированные) (N1б-фиксированные)
N2	Билатеральное поражение (N2а-не фиксированные) (N2б-фиксированные)
(+)	Гистологически положительные
(-)	Гистологически отрицательные

Символ **M** описывает распространение метастазов в отдаленные органы (легкие, печень, кости и пр.): **M0** - отсутствие метастатического поражения и **M1** - метастатическое поражение.

Определение стадии канцерогенеза РМЖ производится по результатам «TNM-классификации» (таблица 3).

Таблица 3 - Стадирование рака молочной железы собак и кошек

Стадия процесса	Первичный очаг	Состояние регионарных лимфатических узлов	Отдаленные метастазы внутренних органов
I	T1	N0	M0
II	T0 – 1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
III	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T - любое	N2	M0
IV	T - любое	N - любое	M1
	T4	N - любое	M - любое

### 1.5 Диагностические исследования новообразований молочной железы

Диагностика новообразований молочной железы, основывается на данных трех основных методов – клинического, радиологического и патоморфологического [7,24,31,54,56,57,58,64,67,76,77,79,111,124,140,154].

Клиническое исследование включает мануальную пальпацию молочной железы и регионарных лимфатических узлов. Радиологический метод заключается в рентгенографии органов грудной полости и костей, а также ультразвукового исследования органов брюшной полости. Патоморфологический диагноз устанавливается путем проведения цитологического и гистологического исследований. Дополнительными методами могут быть радиоизотопная визуализация, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Проводя визуальный осмотр, обращается внимание на размер молочных желез, симметричность или асимметричность каждой доли в паре. Состояние сосков: появление деформации, изменение цвета, втяжение или выпячивание

соска, утолщение, наличие выделений, изменение кожных покровов. После осмотра проводится пальпация, не захватывая всю ткань молочной железы. Необходимо учитывать что, парные доли молочной железы, в норме могут быть неодинакового размера. После поверхностной производится глубокая пальпация, при которой отмечается состояние железистых долек и определяется характер опухоли или другого образования в железе. При выявлении новообразования, проводится более тщательная пальпация соответствующей области для определения формы, размеров, консистенции, болезненности, изменения местной температуры, подвижности молочной железы и новообразования по отношению к окружающим тканям. Осматривается поверхность кожи над опухолью. Определяется локализация новообразования в тканях: в поверхностных слоях кожи, в толщи кожи или вблизи подлежащих тканей. Применяя метод Кенига (симптом Кенига), при несильном сдавливании участка молочной железы с выявленным уплотнением, определяют возможные изменения формы и консистенции образования. При фиброаденомах и РМЖ, уплотненные ткани сохраняют свою форму и консистенцию, в то время, как мастопатические узлы становятся мягче и изменяют свою форму. Обнаруженное опухолевидное образование, измеряется с помощью линейки, в двух взаимно перпендикулярных направлениях [53,56,58,169]. Возможно также определение размеров новообразования при помощи циркуля. Информацию о поражении регионарных лимфатических узлов получают при непосредственном их обследовании. Наиболее характерными клиническими признаками поражения регионарных лимфатических узлов являются: увеличение, уплотнение, изменение формы, ограничение подвижности. Состояние регионарных лимфатических узлов остается наиважнейшим фактором отдаленного прогноза. Биопсия регионарных лимфатических узлов выполняется, если есть подозрения на метастатическое поражение. Зная из анамнеза, о наличии предшествующих новообразований в молочной железе, новые первичные узлы расцениваются как рецидив.

Паранеопластический синдром (ПНС) - симптомокомплекс, вызванный косвенным влиянием злокачественного процесса в организме на органы,

непосредственно не пораженные опухолью. Влияние метастазов в отдаленных органах не относится к ПНС. Гематологические осложнения при воспалительной карциноме МЖ, происходят в виде нарушения свертывания крови и диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Что клинически проявляется кровотечениями и тромбозами, микроангиопатической анемией, тромбоцитопенией, аномальной коагуляцией. Также для карциномы молочной железы свойственна гиперкальцемия [53,56,58,139,169].

При новообразованиях молочной железы, рентгенологическое исследование в большинстве случаев ограничивается выявлением метастатических очагов в тканях легкого и костях. А также для оценки степени распространенности и динамики процесса на фоне проведения медикаментозной терапии. Рентгенография органов грудной полости выполняется с двух сторон в боковой проекции и одной прямой [56,58,76,78,138,144].

Анатомические структуры и патологические образования, ультразвукографически исследуются в продольной, поперечной и косых проекциях. При этом создается объемное представление об исследуемом объекте, точно определяется размеры и количество опухолевых узлов, их отношение к крупным кровеносным сосудам, степень васкуляризации и т.д. Ультразвуковой метод обладает высокой чувствительностью и позволяет обнаруживать новообразования до 5 мм в диаметре.

В настоящее время УЗИ молочной железы позволяет проводить дифференциальную диагностику кистозных и солидных образований железы (точность 96-100%), состояния мастопатии и карциномы. А также позволяют под визуальным контролем проводить чрескожные малоинвазивные вмешательства [3,33,43,72,137].

Радиоизотопная визуализация (сцинтиграфия) - метод исследования основан на способности определенных химических агентов, «помеченных» радиоактивными изотопами (радионуклидами), при введении в организм животного или человека, накапливаться в различных органах и тканях. Радионуклиды излучают гамма-лучи. При помощи счетчика гамма-излучения,

определяется концентрация гамма-лучей в тканях. В зависимости от интенсивности излучения гамма-лучей, определяют области повышенной активности – «горячие точки», а также места пониженной активности – «холодные области». Количество гамма-радиации, излучаемой пациентом, выводится на экран осциллоскопа или записываются на рентгеновскую пленку [58]. Компьютерная томография - метод основан на использовании X-лучей, проходящих через тело пациента. Благодаря компьютерной томографии, появилась возможность визуализации даже незначительных изменений плотности ткани, что позволяет увидеть и дифференцировать даже незначительных размеров структуры [58,76,78,169]. Магнитно - резонансная томография-диагностический метод визуализации, дающий информацию о химических веществах путем детекции магнитных свойств их ядер. Метод позволяет проводить достаточно точную дифференцировку между нормальными и аномальными мягкими тканями [56,58,76,78,139,143,169].

Правильная оценка опухолей невозможна без патоморфологических исследований. Различают цитологический и гистологический методы исследования материала. Цитологический метод исследования, в основном применяется на первичном приеме животного, для постановки предварительного диагноза [64,65]. Именно этот метод позволяет определить доброкачественный опухолевый процесс или злокачественный. Цитологическому исследованию подвергают выделения из сосков, отпечатки с поверхности язв и пунктаты из пальпируемых уплотнений или опухолей. Для получения клеточного материала чаще всего выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). До проведения любых видов хирургических вмешательств, всегда выполняется предварительная цитоморфологическая диагностика при помощи ТАБ [24,56,58,67,98,139,169]. Ограничения цитологического метода исследования новообразований молочной железы, основывается на склонности к полиморфизму этого органа. Так степень злокачественности может различаться в зависимости от места взятия материала. Однако, опытным цитологом, диагноз РМЖ, при цитологическом методе может быть установлен более чем в 80% случаев



[53,58,69,98]. Гистологическое исследование является основным для постановки диагноза. Гистологическое строение злокачественных опухолей молочной железы отличаются полиморфностью. Это обусловлено локализацией первичного очага малигнизации в ацинусах, мелких или крупных протоках; характером распространения опухоли по протокам и в ацинусах или быстрой инфильтрацией окружающих тканей; преобладанием в опухоли элементов стромы или паренхимы. В опухолях, богатых стромой, клетки располагаются крупными или мелкими гнездами и тяжами - скirrosный рак. В опухолях, богатых клеточными элементами, последние образуют сплошные скопления - мозговидные раки. Разрастающиеся опухолевые клетки образуют различные структуры: солидные, железистые, решетчатые, крупно- и мелко-альвеолярные, папиллярные, тубулярные и др. Степень анаплазии или метаплазии опухолевых клеток определяет развитие малодифференцированного или высокодифференцированного рака. Гистологическое строение опухоли зависит от различного сочетания перечисленных признаков. Этими признаками обуславливается морфологические критерии злокачественности опухолей. В одной и той же опухоли, при исследовании разных участков могут выявляться различные формы. Гистологическое заключение обычно основывается на определении преобладающей формы [24,31,54,56,58,66,110,169].

Опухолевые маркеры или опухолевые антигены, это макромолекулы, продуцируемые непосредственно самой опухолью или организмом в ответ на опухолевый процесс. Маркеры продуцируемые опухолью (ОПМ), синтезируются и секретируются раковыми клетками. В основе механизма продукции ОПМ, аномальная экспрессия генома клеток новообразования, обуславливающая синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических белков, гормонов и ферментов. Маркеры индуцируемые опухолью (ОИМ), соединения, которые изменяются, синтезируются и секретируются в организме в ответ на канцерогенез и метастазирование. На современном этапе развития ветеринарной онкологии, о роли и значимости опухолевых маркеров в диагностике новообразований, ведутся дискуссии, так как до сих пор не обнаружены, ни в клетках новообразований, ни в

жидкостных средах организма, соединения, характерные только для опухолевой ткани [53,56,58,169].

## **1.6 Современные подходы к лечению новообразований молочной железы**

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых эффективных методов диагностики, большинство животных с раком молочной железы, поступают на лечение тогда, когда радикальные методы невозможно использовать. Дополнительная противоопухолевая терапия, применяется для воздействия на раковые клетки диссеминированные по всему организму животного-пациента. В качестве дополнительной терапии, в онкологической практике применяются: лучевая, гормональная, химио -, иммуно -, гипертермическая и криотерапия, а также фотодинамическая и генная терапия. В ветеринарной практике, кроме лучевой и химиотерапии, применимость нашли преимущественно фотодинамическая, гипертермическая и иммунотерапия [32,53,56,58,110,169]. Лечение новообразований всегда должно проводиться комплексно. При составлении плана лечения, обязательно учитываются высокая агрессивность злокачественных новообразований, стадия неопластического процесса, возможные отягощающие факторы (возраст, тяжелое состояние, кахексия и т.д.), что диктует необходимость применения различных способов комбинированной и комплексной терапии.

Для терапии новообразований молочной железы применяются все виды лечебных мероприятий, но приоритетным остается хирургическая операция. При доброкачественных новообразованиях, хирургический метод, позволяет добиться полного излечения. Однако при злокачественных процессах, в большинстве случаев является лишь этапом комплексной противоопухолевой терапии. Оперативное лечение РМЖ при I-II стадиях процесса рекомендуется как основное. При РМЖ III стадии входит в комплексное лечение, т.к. не профилактирует развитие метастазов [6,24,53,56,58,75,76,78,116,129,131,137,139,169]. При лечении рака молочной железы у кошек, предпочтение отдается

унилатеральной или двухэтапной билатеральной мастэктомии [56,58,75,76,78]. При проведении хирургического лечения новообразование молочной железы и регионарные лимфатические узлы выделяют и удаляют единым блоком, с соблюдением правил абластики [56,58,79,139,169].

Лучевая терапия, как и хирургический метод лечения, представляет собой вариант местного лечения. Метод лучевой терапии основан на способности ионизирующего излучения «убивать» живые ткани. Показанием для лучевой терапии служат первично иноперабельные новообразования. При новообразованиях молочных желез, в гуманной медицине, лучевая терапия имеет широкое применение в составе комплекса лечебных мероприятий, как в адьювантном, так и в неоадьювантном режимах. В адьювантном режиме, лучевая терапия назначается после радикальных операций в случаях высокого риска местного рецидива. Неоадьювантная лучевая терапия применяется не только для профилактики развития местных рецидивов, но и для получения местного лечебного эффекта, а также улучшения абластичности последующего вмешательства. При наличии метастазов, лучевая терапия нередко применяется с паллиативно-симптоматической целью, для улучшения качества жизни. В ветеринарной практике, лучевая терапия РМЖ, пока не имеет широкого распространения [9,36,53,56,58,137,169].

Метод гипертермии основан на искусственном повышении общей или местной температуры. Было доказано, что клетки злокачественных новообразований, способны селективно разрушаться, при температурах от 42 до 45<sup>0</sup>С. При повышении температуры выше 45<sup>0</sup>С происходит разрушение клеток из-за неселективной коагуляции и денатурации белков. В диапазоне от 42 до 45 градусов, гипертермия действует на двух уровнях. Первый уровень - клеточный, а второй – опухолевый. На клеточном уровне происходит подавление аэробного метаболизма и синтеза нуклеиновых кислот и белков. Повышение внутриклеточной лизосомальной активности, а также изменение проницаемости и подвижности клеточных мембран. Воздействуя на опухолевом уровне, гипертермия вызывает стаз, тромбоз и эндотелиальную дегенерацию, влияя на

сосудистую сеть новообразования. Гипертермия может быть общей, региональной и местной. Для общей гипертермии, используется система магнитной индукции и радиальных излучателей. Для проведения региональной или местной гипертермии, используют нагревание электромагнитным излучением с радиочастотой или микроволнами. Гипертермия чаще всего применяется в составе комплексной терапии, с облучением и химиотерапией [58,169].

Задачей противоопухолевой терапии является стремление к полному удалению или разрушению опухолевого очага в пределах здоровых тканей и подавление возможности возобновления опухолевого роста вследствие диссеминации опухолевых клеток. Для решения первой задачи – локальное воздействие на первичный опухолевый очаг, применяется хирургическое лечение и лучевая терапия. Медикаментозная терапия, требуется для подавления жизнеспособности злокачественных клеток. С учетом происхождения и избирательности действия выделяют гормоны, химиотерапевтические и иммунопрепараты. В силу видовой особенности кошек, лекарственная терапия у этих животных может иметь свои особенности. Имеется много упоминаний об ятрогенных интоксикациях и сенсебилизации к лекарствам [21,29,71]. Выведение лекарственных веществ из организма в основном происходит через мочу и желчь. Скорость выведения многих лекарственных средств у кошек медленнее, чем у других видов животных [89]. С учетом этого, важным критерием при планировании проведения лекарственной терапии новообразований у кошек, является выраженный нефротоксический эффект большинства цитостатических препаратов. По данным исследований представленным Леонард Р.А. (2004-2010 гг.), у 96% кошек поступивших на прием, были выявлены различные нефропатии. Из них у 82,8% кошек без явлений почечной недостаточности или с хронической почечной недостаточностью (ХПН) 2-3 степени. При проведении гистоморфологических исследований почек, только у 5 кошек (4,9%) из 102 (100%) не было обнаружено патологии. У остальных животных были выявлены гломерулопатии легкой - 11,8%, средней - 50,9% и тяжелой - 32,4% степени тяжести [29]. Значительный процент первично не диагностируемых заболеваний

почек у кошек, зачастую является ухудшающим прогностическим фактором, к проведению системной химиотерапии новообразований. В рекомендациях Нейла Т. Гормана [58], для контроля рецидивов и метастазов при карциноме МЖ, основными методами также являются лучевая терапия, химиотерапия и иммунотерапия.

Неoadьювантная терапия имеет прямые показания при местно-распространенной форме РМЖ, включая воспалительную карциному, РМЖ III и IV стадий, при диссеминированной форме. Предоперационная терапия новообразований, рассчитана на возможность перевести иноперабельный процесс, в резектабельную форму. Уменьшение размеров первичной опухоли и подавление существующих микрометастазов. Дает возможность получения клинической ремиссии. Эффективность предоперационной противоопухолевой лекарственной терапии, также может служить одним из критериев прогноза при злокачественных новообразованиях [14]. По возможности медикаментозное лечение всегда необходимо дополнить хирургическим вмешательством и лучевой терапией.

Адьювантная терапия новообразований - является комплексом дополнительных лечебных мероприятий, направленных на уничтожение скрытых метастазов после радикального удаления первичного очага опухоли. С помощью адьювантной терапии удастся увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период. Адьювантная системная терапия назначается при условии ожидаемого снижения риска рецидива в сочетании с приемлемой токсичностью. Животные с гормоночувствительными новообразованиями молочных желез, могут получать эндокринную терапию в моно режиме или в комбинации с химиотерапией. При сомнительной чувствительности опухоли к гормонотерапии, как правило, проводится комбинация гормонотерапии и химиотерапии. Животные с гормонорезистентными опухолями могут получить максимальный эффект от химиотерапии и не должны получать гормонотерапию. В каждом случае при выборе адьювантной терапии должны учитываться возможная польза и ожидаемые побочные эффекты [6,56,57].

В 1932 году А.Ласкань доказал, что некоторые опухоли могут быть экспериментально вызваны большими количествами эстрогенных гормонов, вызывающих течку у животных. Новообразования молочной железы у кошек принято считать гормонорезистентными, в связи с этим, у этого вида животных гормонотерапия не имеет широкого распространения [9,53,56,57,58,160,169].

Химиотерапия (ХТ), как метод лекарственного противоопухолевого лечения, начала развиваться в 40-х годах XX века и на сегодняшний день имеет самое широкое распространение. Под «химиотерапией» понимается применение противоопухолевых препаратов с цитостатической активностью, независимо от их происхождения (полученные синтетическим путем, антибиотики, растительного происхождения и т.д.). Этот вид лекарственной терапии можно разделить на первичную ХТ, когда проводимое лечение является единственным методом выбора, в зависимости от опухоли или общесоматического состояния пациента. И как один из этапов комбинированного лечения онкологического больного животного. В последние годы в ветеринарной практике получило распространение комбинированное применение цитостатических препаратов, применяемых в определенной последовательности и сочетаниях (полихимиотерапия). Нередко применение противоопухолевых химиопрепаратов в моно режиме, теряет свою эффективность на фоне первичной (изначальной) или вторичной (приобретенной) резистентности опухолевых клеток. В этом случае полихимиотерапия является эффективной мерой направленной против развития «опухолевой» резистентности. Для достижения выраженного лечебного эффекта на проводимую химиотерапию, необходимо учитывать такие факторы, как величина, локализация и стадия развития новообразования, а также наличие метастазов. Необходимо помнить, что ремиссия новообразования не эквивалентна выздоровлению, т.е. полному уничтожению всех опухолевых клеток. В основе полной ремиссии лежит снижение численности опухолевых клеток до  $10^9$  (значение, с возможным проявлением клинических признаков неоплазии) или ниже. Химиотерапия не позволяет полностью уничтожить все опухолевые клетки. При ее проведении уничтожается лишь какой-то определенный процент

имеющихся клеток, но не постоянное количество. После проведения курса химиотерапии, необходимо учитывать, что сохранилась часть клеток способных к делению. И существует риск развития рецидива, если механизмами клеточного и гуморального иммунитета, они не будут уничтожены. Важным моментом при химиотерапии кошек, является то, что терапевтический индекс для цитотоксичных лекарственных препаратов является низким, а токсическое воздействие может значительно ухудшить состояние пациента и даже привести к смерти [56,58,71,89,110,169]. Из наиболее часто регистрируемых клинических изменений состояния животного-пациента, являются гиперэргические реакции, рвота, диарея, угнетение белой и красной крови, тромбоцитопения. Однако общая выживаемость кошек, после проведения адъювантной химиотерапии, была значительно выше, чем при исключительно хирургическом лечении [9,56,62,75,76,78,86,125]. По результатам применения химиотерапии доксорубицином и таксотером, при диссеминированной форме РМЖ у кошек, в 82,2% случаев удалось получить стабилизацию роста опухоли и увеличить продолжительность жизни до 6,5 месяцев. А при развивающемся метастатическом плеврите, был получен объективный эффект в 84,6% случаев [76,78]. Полученные положительные результаты, определяют необходимость назначения химиотерапии кошкам, как минимум в неоперабельных случаях РМЖ.

Химиотерапевтические препараты и гормоны давно имеют достаточно широкое применение в медицине человека и менее распространены в ветеринарной практике. Что же касается иммунотерапии, то она, в онкологии, окончательно сформировалась лишь в последние десятилетия. На современном этапе иммунотерапия новообразований переживает новый период своего развития. Все методы иммунотерапии, используемые отдельно или в комбинации с другими методами, можно разделить на три основные группы: активная, пассивная и адаптивная (корректирующая) иммунотерапия. Наибольший интерес представляет активная иммунотерапия. Которая в свою очередь подразделяется на специфическую и неспецифическую. Целью активной специфической иммунотерапии, является индукция в организме иммунных реакций против

ассоциированных с опухолью антигенов. Для этого изготавливаются вакцины из нативных или лизированных, убитых облучением, химическими препаратами опухолевых клеток. Активная неспецифическая иммунотерапия основана на предположении, что противоопухолевая резистентность является частью составляющей общую резистентность организма. Этот вид иммунотерапии направлен на активацию иммунологических реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами и макрофагами [12,13,15,16,23,32,59,91]. Применение неспецифической активной иммунотерапии при РМЖ, позволяет не только улучшить непосредственные результаты лечения, но и увеличить продолжительность безрецидивного периода и выживаемость пациентов, подвергшихся радикальному лечению. Также было отмечено, что при стойко угнетенной иммунореактивности организма животного или человека, добиться благоприятных результатов фактически не удастся. В целом в гуманной медицине, иммунотерапия злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, сформировалась как перспективное современное направление в онкологической практике [5,25,27,46,74]. Необходимо учитывать, что ни лучевая, ни химиотерапия, не позволяют полностью уничтожить опухолевые клетки. Часть клеток способных к делению и в дальнейшем к развитию рецидива всегда остается. Уничтожение этих клеток, обуславливающее полное выздоровление, происходит благодаря механизмам клеточного и гуморального иммунитета [53]. Канцерогенез при РМЖ всегда сопровождается более или менее выраженными нарушениями практически всех звеньев иммунитета. А результатом этих изменений является развитие вторичного иммунодефицита. По этой причине становится целесообразным проведение комбинированной иммунотерапии состоящей из двух этапов. Первый этап это иммунореабилитация, а второй этап - активация клеточно-опосредованных противоопухолевых иммунных реакций. Обоснованность применения интерферонов для иммунотерапии злокачественных новообразований в гуманной медицине уже определена и не требует доказательств. Интерфероны альфа, бета и гамма, с разной степенью эффективности, в комплексе или моно-режиме, применяются для иммунотерапии



рака молочной железы в медицине человека. Вводимые в организм рекомбинантные интерфероны, восполняют дефицит эндогенных и полностью воспроизводят их эффект. В условиях истощения компенсаторных возможностей иммунной системы, применение традиционных иммуномодуляторов и индукторов интерферонов практически не целесообразно. Механизм действия «интерфероновой» терапии, направлен на стимуляцию антигеннезависимой цитотоксичности и ингибицию канцерогенеза [1,2,19,25,40,44,46,49,56]. Обнаружение в клетках рака молочной железы у кошек С-типа ретровируса, в 90-х годах повлияло на возникновение концепции о вирусной природе заболевания. Что явилось толчком для применения иммунотерапии, в качестве этиотропного лечения. К сожалению, ставшая популярной в тот период времени иммунотерапия, не показала существенного эффекта, за исключением левамизола в послеоперационном периоде [58,62,169]. На современном этапе, при использовании новых иммуномодулирующих препаратов, противоопухолевая иммунотерапия объективно показывает перспективность данного направления [12,13,15,16,56,115,132].

Паллиативная медикаментозная терапия, также применима в инкурабельных случаях, когда по ряду причин излечение заведомо недостижимо. Целью такой терапии, является прямое или косвенное воздействие на опухолевые очаги, для уменьшения их массы и задержки роста, тем самым продлевая жизнь больного животного на более длительный срок при лучшем ее качестве.

### **1.7 Прогноз при злокачественных новообразованиях молочной железы у кошек**

Средняя выживаемость при РМЖ у кошек 10-12 месяцев. Размер новообразования является важным прогностическим фактором. Следует отметить, что опухоль в диаметре менее 2 см, имеет наилучший прогноз, с продолжительностью жизни до 3-х лет и более. При новообразованиях размером от 2 до 3 см в диаметре, продолжительность жизни составляет менее 2-х лет, а свыше 3 см не более 4-6 месяцев [56,58]. Даже с проведением радикального

хирургического лечения, метастазы являются фактором, значительно влияющим на дальнейший прогноз [79]. У животных с саркомой или агрессивной карциномой, риск возникновения рецидива и/или отдаленных метастазов, в течение двух лет после операции, составляет 60-80% [117]. Только 15% животных с отдаленными метастазами на момент удаления первичной опухоли, выживают год или больше. Решающими прогностическими критериями, при опухоли молочных желез у кошек, являются время оперативного вмешательства, размер и гистологическая оценка опухоли. Гистологическая степень классификации опухоли, основана на дифференциации опухолевой ткани. Высокодифференцированные опухоли имеют лучший прогноз и продолжительность жизни более 1-го года. При умеренно и низкодифференцированном РМЖ, от 42 до 100% кошек имели продолжительность жизни от нескольких месяцев до года. Продолжительность жизни кошек с РМЖ III стадии, после проведенного только хирургического лечения, составляет в среднем 6-9 месяцев. При проведении химиотерапии, кошкам с иноперабельным или метастатическим процессом, до 50% случаев удавалось добиться короткой ремиссии до прогрессирования заболевания. На стадии развития отдаленных метастазов, продолжительность жизни не более 2-х месяцев и только в редких случаях дольше [62,79,137]. При диссеминированном РМЖ IV стадии, химиотерапия является основным методом лечения и направлена на улучшение качества жизни и ее продление [75,76,78]. Рецидивом считается повторное образование опухоли, имеющей идентичное гистологическое строение и локализованное в том же месте. По статистике, после только хирургического лечения, рецидивы наблюдаются примерно в 20% случаев [58,79,169]. РМЖ у кошек старше 16 лет, сосудистая инвазия, а также высокая скорость роста (удвоение объема опухоли менее чем за 30 дней) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

## 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы и методы исследований

Клинические наблюдения и исследования проводили с 2009 по 2017 год в ветеринарной клинике Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль» (г. Волгоград) и на кафедре «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ. Объектом исследования служили 304 кошки разных пород и возрастных групп со спонтанно возникшими новообразованиями молочных желез. Исследования проводили по разработанной нами методике (рис.1). При поступлении животного в клинику для исследований отбирали животных, имеющих любые визуальные признаки новообразования молочной железы. Для классификации злокачественных новообразований применяли TNM-классификацию, модифицированную с учетом видовой особенности кошек. При сборе анамнестических данных о животном, полученные сведения были нами разделены на две группы: до заболевания (*anamnesis vitae*) и с момента заболевания (*anamnesis morbi*). В первую группу отнесли вопросы общего характера, касающиеся приобретения животного, условий кормления и содержания, лечебно-профилактических мероприятий, репродукции (половой цикл, применение гормональных препаратов, наличие псевдолактаций, количество родов, проведение овариоэктомии или овариогистерэктомии), наличие опухолей молочной железы или других новообразований у родительских особей или однопометников и т.д. В анамнезе болезни выясняли: когда было замечено заболевание и как проявилось, скорость развития процесса, проводились ли диагностические исследования и лечебная помощь, особенности течения заболевания (отмеченные владельцем) и др. При проведении визуального осмотра, обращали внимание на величину молочных желез, симметричность или ассиметричность каждой доли в паре. На состояние сосков (появление деформации, изменение цвета, втяжение соска, утолщение, наличие выделений), изменение кожных покровов.

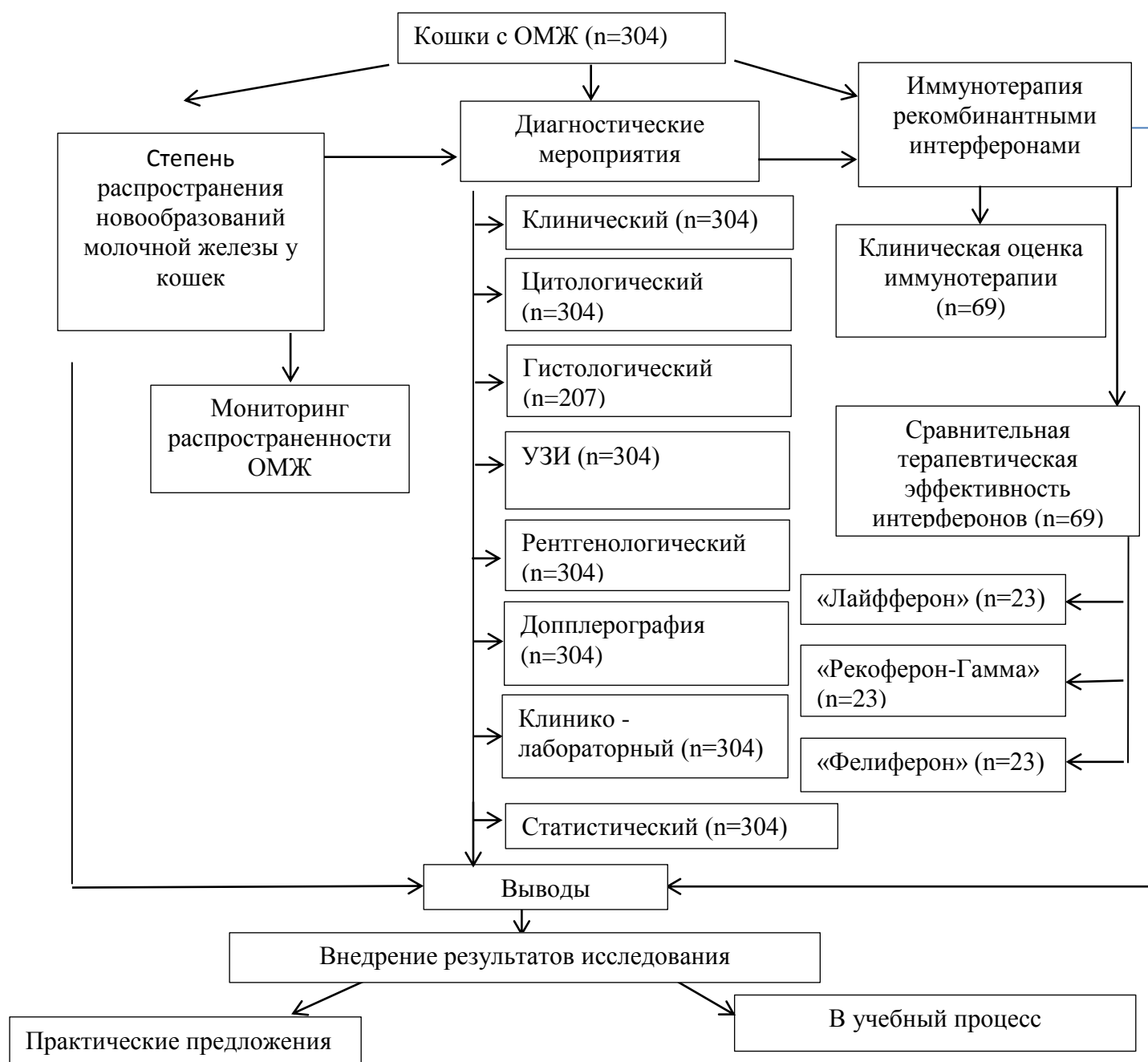


Рисунок 1 – Общая схема исследований

После осмотра проводили пальпацию, при помощи пальцев, не захватывая всю ткань молочной железы, для выявления очагов уплотнения, изменения местной температуры, определения болезненности. Отмечали состояние железистых долек и определяли характер опухоли или другого образования в железе. При выявлении опухолевидных образований, проводили их измерение с помощью линейки, в двух взаимно перпендикулярных направлениях. Оценивали

состояние регионарных лимфатических узлов: увеличение, изменение локализации, форма, плотность и болезненность.

Определяли положение тела, упитанность, состояние кожи и шерстного покрова, видимых слизистых оболочек. Исследовали другие доступные для пальпации лимфатические узлы. По бедренной артерии определяли характер и частоту пульса. Визуально определяли тип дыхания, ритмичность, глубину, частоту дыхательных движений. Проводили аускультацию поля легких, а при необходимости пальпацию и перкуссию грудной клетки. Дополнительно, по общепринятой методике, проводили исследования органов пищеварительной и мочевыделительной систем, а также репродуктивных органов.

На первичном приеме, для подтверждения диагноза, выполняли цитологические исследования, с применением метода ТАБ. Суть метода заключается в получении клеточного материала путем пункции новообразования иглой и аспирации клеток в ее просвет, создавая разность давления поршнем шприца. Забор производили при помощи одноразового шприца объемом  $10^3$  см. Пункцию проводили в 3-5 местах. Полученный исследуемый материал выдавливали из иглы и «размазывали» на предметном стекле. Затем сушили на воздухе и окрашивали по методу Паппенгейма. Микроскопию проводили при помощи микроскопа «МИКМЕД -5».

При хирургическом методе лечения, в 100% случаев, для морфологической диагностики, проводили гистологическое исследование операционного материала. Производили забор до 5 образцов ткани новообразования, а также регионарных лимфатических узлов, при одновременном удалении их с опухолью единым блоком. Определение морфологического типа новообразования проводили на основании «Международной гистологической классификации и номенклатуры опухолей домашних животных», принятой в 1975 году.

Ультразвуковую диагностику проводили аппаратом ультразвуковым медицинским диагностическим «Цифровая ультразвуковая диагностическая система – Ultrasonic Diagnostic System SonoScape A-6 Vet.», при помощи трансдукторов «micro-curvedarray C612» и «lineararrayL745». Для осмотра

поверхностно расположенного образования использовали высокочастотный трансдуктор «linear array L745» (центральная частота 7,5 МГц, диапазон частот 10-5 МГц, шаг 0,360 мм, угол/ширина 46мм). Для определения характера кровотока, проводили ультрасонографию по Допплеру при помощи сканера ESAOTE MyLab40Vet и мультислотного фазированного датчика 4-7,5МГц. Интересующую структуру осматривали в 3-х проекциях, что позволяло более точно определять размеры новообразования и особенности эхоструктуры. Исследования с целью оценки эффективности предоперационной лекарственной терапии, проводили животным с цитологически подтвержденным диагнозом - рак молочной железы. В предоперационном периоде до начала лечения выполняли УЗИ молочной железы с целью определения размеров и эхоструктуры опухоли, наличия или отсутствия микрокальцинатов, полостей и т.д. Затем проводили один курс паллиативной иммунотерапии, в течение которого еженедельно, а также на 30 день от окончания лечения, выполняли следующее УЗИ.

Рентгенографическое исследование проводили при помощи рентгеновского аппарата передвижного палатного «Арман» 10Л6-011 и ORANGE – 1040HF EсоRay. Для рентгенографического исследования получали изображения двух видов: правая боковая и дорсо-вентральная проекции. При анализе снимков обращали внимание на анатомо-топографические особенности контуров сердца, легких, дыхательных путей и крупных кровеносных сосудов. Метастатические очаги выявляли в тканях легкого, внутренних органах и костях. Рентгенографию выполняли в боковой проекции, с краниально отведенными грудными конечностями, для максимального обзора поля легких и области средостения.

Гематологические исследования проводили на гематологическом анализаторе «Vet Auto Hematology Analyzer Mindray BC-2800». Микроскопию окрашенных мазков крови проводили при помощи микроскопа «МИКМЕД – 5». Биохимические исследования крови проводили на полуавтоматическом анализаторе «BioChem SA». Определяли физические и химические свойства мочи, а также ее морфологический состав. Для определения в моче белка, рН, кетоновых тел, билирубина, уробилиногена, гемоглобина и эритроцитов,

удельного веса, глюкозы и лейкоцитов, применяли индикаторные тест - полоски «Уриполиан - ХN». Микроскопию осадка, проводили после 2-х часового отстаивания пробы.

В нашем исследовании, мы рассматриваем системное применение интерферонов, как возможную альтернативу традиционной химиотерапии, проводимую в качестве паллиативной иммунотерапии рака молочной железы у кошек. В тех случаях, когда применение цитостатических препаратов невозможно в виду особых свойств животного (возраст, сопутствующие или конкурирующие заболевания) или по ряду других причин (социальные аспекты и т.п.). Для объективной оценки результатов проводимой лекарственной терапии, были сформированы три группы животных с РМЖ III и IV стадий, которым была проведена паллиативная иммунотерапия, отличающаяся выбранным препаратом (таблицы 4,5). И одна контрольная группа в количестве 30 кошек. Все животные были проверены на носительство вируса лейкоза (ВЛК) и вируса иммунодефицита (ВИК) кошек, с отрицательным результатом (ПЦР).

Таблица 4 - Общее количество животных с РМЖ, подвергнутых паллиативной иммунотерапии

Клиническая форма РМЖ	Общее количество животных	Процентное отношение
Узловая форма аденокарциномы		
III стадия	30	43,5%
IV стадия	24	34,8%
Диссеминированная форма РМЖ	15	21,7%
Всего:	69	100%

Животным первой группы применяли иммуномодулятор «Лайфферон». Препарат вводили внутримышечно, в бедро, в дозе 50 000 МЕ/кг веса животного, каждые 24 часа, 10 инъекций. Затем по разработанной и предложенной нами методике, каждые 48 часов в той же дозе, 10 инъекций.

Животным второй группы применяли ветеринарный иммуномодулятор «Рекоферон-Гамма», который вводили внутримышечно, в бедро, в дозе 50 000 МЕ/кг веса животного (каждые 24 часа, 10 инъекций). Затем, по разработанной и предложенной нами методике, каждые 48 часов в той же дозе, 10 инъекций.

Животным третьей группы внутримышечно, в бедро, вводили ветеринарный иммуномодулятор «Фелиферон», по разработанной и предложенной нами методике, в дозе 500 000 МЕ (1,25 мл) на одно животное, каждые 24 часа, 10 инъекций; затем каждые 48 часов в той же дозе, 10 инъекций.

Таблица 5 - Группы животных в зависимости от препаратов, применяемых для иммунотерапии (n=69)

Клиническая форма РМЖ	«Лайфферон»	«Рекоферон-Гамма»	«Фелиферон»
Узловая форма аденокарциномы			
III стадия	10	10	10
IV стадия	8	8	8
Диссеминированная форма РМЖ	5	5	5
Всего:	23	23	23

Для оценки эффективности проводимой лекарственной противоопухолевой терапии пользовались критериями рекомендованными ВОЗ. Субъективный эффект лекарственного лечения оценивали по изменению массы тела животного, изменению аппетита и степени выраженности болевого синдрома. Безопасность проводимой терапии оценивали на основании выявления местных и общих побочных реакций.

При положительной динамике и отсутствии стимуляции роста опухоли, курс иммунотерапии, повторялся с интервалом в 30 дней.

Все полученные данные проанализированы, а их достоверность подтверждена результатами статистической обработки с использованием пакета программ Microsoft Excel. Для оценки достоверности различий между группами использовали метод Стьюдента.



## 2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.2.1 Анализ распространенности и клинико-морфологическая характеристика РМЖ у кошек

За исследуемый период клиническому осмотру было подвергнуто 7031 кошка, больных различными инфекционными и незаразными заболеваниями, также включая акушерско-гинекологическую и хирургическую патологии. Инфекционные и инвазионные заболевания, были также выделены в отдельную группу, в которой количество животных составило 4485 (63,8%). В группу животных с заболеваниями незаразной этиологии вошло 1790 кошек (25,4%) с патологией сердечно - сосудистой системы, патологией органов дыхания, пищеварения, эндокринной, выделительной и нервной систем. С акушерско-гинекологической и хирургической патологией поступило 280 кошек (4%). По результатам проведенных исследований, кошки с онкологическими заболеваниями были выявлены в количестве 476 животных (6,8%). Данные представлены на рисунке 2.

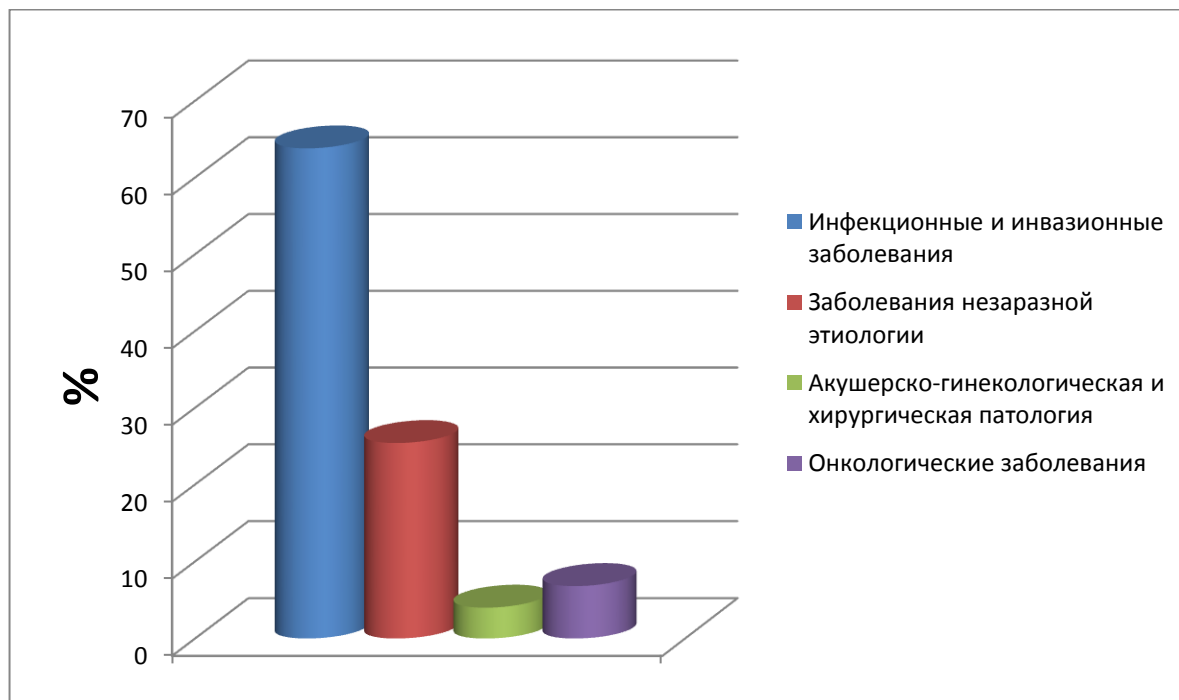


Рисунок 2 - Заболевания различной этиологии у кошек

В Волгограде, как в промышленном центре, большинство заводов и предприятий расположены в черте города, разбросанные по его районам. А также на всей протяженности мегаполиса расположены три крупных автодороги,

разделенные на: 1-ю, 2-ю и 3-ю продольную автомагистраль. Экологические проблемы являются лимитирующим фактором, негативно влияющим на живые организмы, на состояние здоровья людей и животных, а также способны оказывать канцерогенный и мутагенный эффекты. Результаты исследований, представленные в таблице 6, показывают, что количество онкологических заболеваний у кошек по районам города различно.

Краснооктябрьский - 31%, Ворошиловский - 18%, Дзержинский - 17,4%, Центральный - 9,5%, Тракторозаводский - 9,5% и Советский - 7,6% районы имеют наивысший процент встречаемости онкопатологий у кошек. Южные районы города, Кировский - 3,6% и Красноармейский - 3,4% за 2009-2017 года, показывают более редкую встречаемость опухолей у кошек в сравнении с другими районами (рис.3).

Таблица 6 – Частота встречаемость онкологических заболеваний у кошек в период с 2009 по 2017 гг. в г. Волгограде в зависимости от районов города

№	Район города	Количество животных	% соотношение
1	Тракторозаводский район	45	9,5
2	Краснооктябрьский район	148	31
3	Центральный район	45	9,5
4	Дзержинский район	83	17,4
5	Ворошиловский район	86	18
6	Советский район	36	7,6
7	Кировский район	17	3,6
8	Красноармейский район	16	3,4
	Всего:	476	100%

Среди объектов промышленности наибольшими выбросами характеризуется металлургия, химическая и топливная промышленность. Более половины выбросов приходится на Красноармейский район. Но наивысший индекс загрязнения наблюдается в Краснооктябрьском районе. В целом по городу наблюдается повышенное содержание оксидов азота, формальдегида и фенола.



Рисунок 3 - Частота встречаемости онкологических заболеваний у кошек в г. Волгограде в зависимости от районов города

Применяя классификацию опухолей по органам и тканям, в которых они образуются, нами получены данные, представленные в таблице 7.

Из данных таблицы 7 можно сделать вывод, что из наиболее часто встречаемых онкологических патологий у кошек в г. Волгограде являются: новообразования молочной железы – 63,8% (n=304), яичников – 7,6% (n=36), матки – 5,3% (n=25), печени – 4% (n=19). Несколько реже встречаются новообразования кожи – 3,4% (n=16), легких – 3,4% (n=16), ротовой полости – 2,9% (n=14) и костей – 2,9% (n=14).

Таблица 7 - Локализация новообразований в органах и тканях у кошек

№ п/п	Органы и системы органов	Количество животных	% соотношение
1.	Новообразования ротовой полости	14	2,9
2.	Новообразования носовой полости	6	1,3
3.	Новообразования ушной раковины	4	0,85
4.	Новообразования слюнных желез	4	0,85
5.	Новообразования кожи	16	3,4
6.	Новообразования молочной железы	304	63,8
7.	Новообразования костей	14	2,9
8.	Новообразования мышечной ткани	5	1
9.	Новообразования легких	16	3,4
10.	Новообразования печени	19	4
11.	Новообразования стенки кишечника	9	1,9
12.	Новообразования в области ануса	2	0,4
13.	Новообразования яичников	36	7,6
14.	Новообразования матки	25	5,3
15.	Новообразования поджелудочной железы	2	0,4
	Всего:	476	100%

Данные по локализации опухолей в организме представлены на рисунке 4.

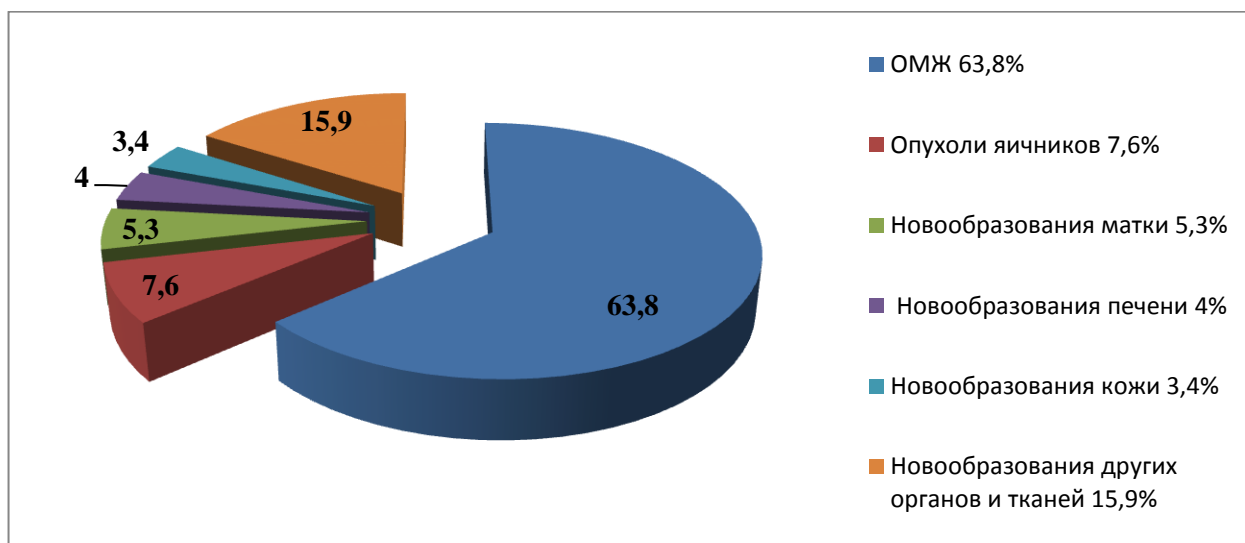


Рисунок 4 - Локализация опухолей в органах и тканях у кошек

Количество животных с новообразованиями молочной железы поступивших на первичный прием составило 304 кошки (100%). Подразделяя животных по половой принадлежности, нами получены следующие данные: кошки – 99,4% (n=302) и коты – 0,6% (рис.5).

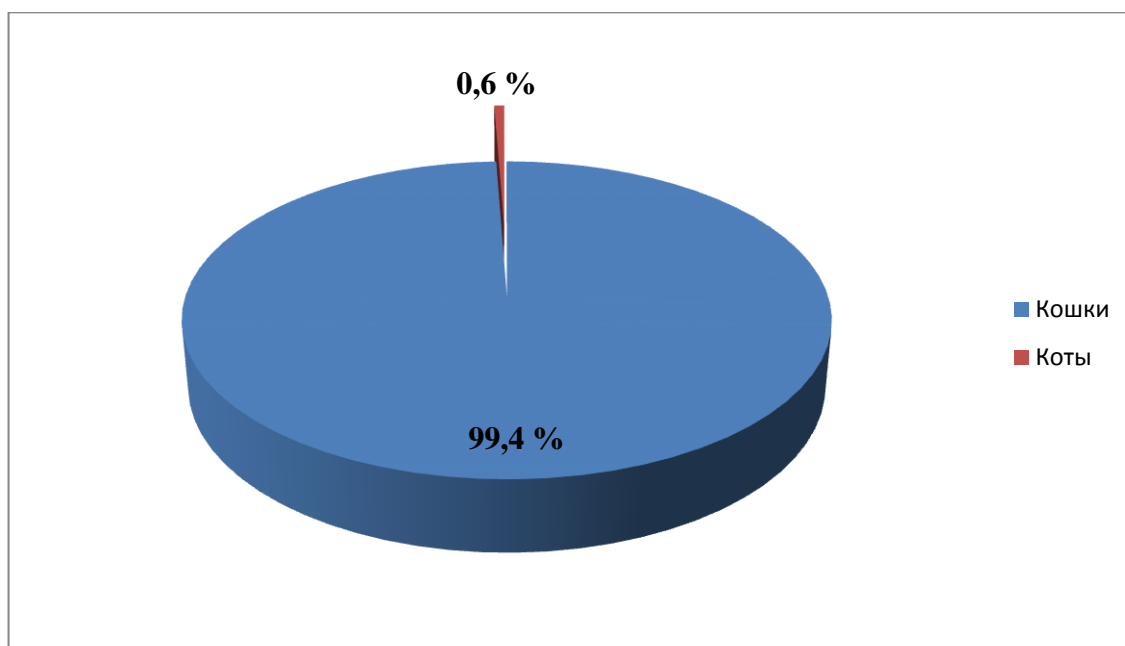


Рисунок 5 - Новообразования молочной железы у кошек  
в зависимости от пола

Количество кастрированных животных составило 9,2% (n=28), из них: кошки – 8,6% (n=26) и коты – 0,6%. Многочисленную группу не кастрированных животных - 90,8% (n=276) представляли только кошки (рис.6).

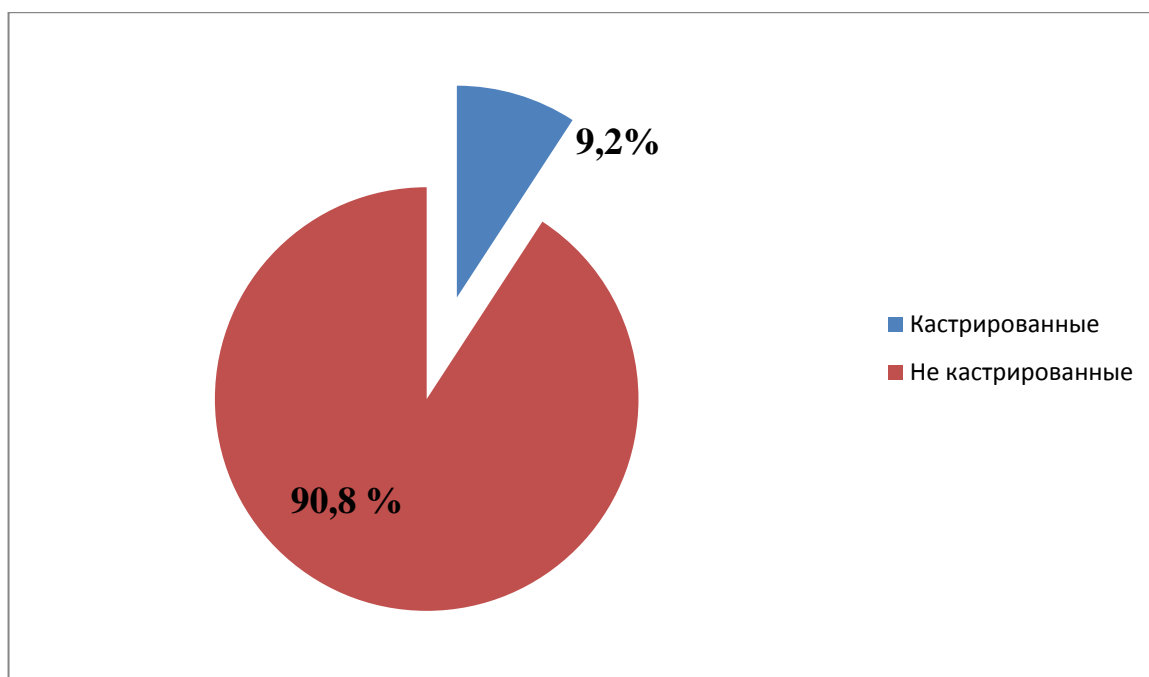


Рисунок 6 - Новообразования молочной железы у кошек в зависимости от физиологического состояния

Распределяя животных по возрасту, нами получены следующие возрастные группы: животные в возрасте до 8 лет – 3,6%(n=11), от 8 до 12 лет – 50,7% (n=154), от 12 до 16 лет – 29,6% (n=90), старше 16 лет – 16,1% (n=49) (рис.7).

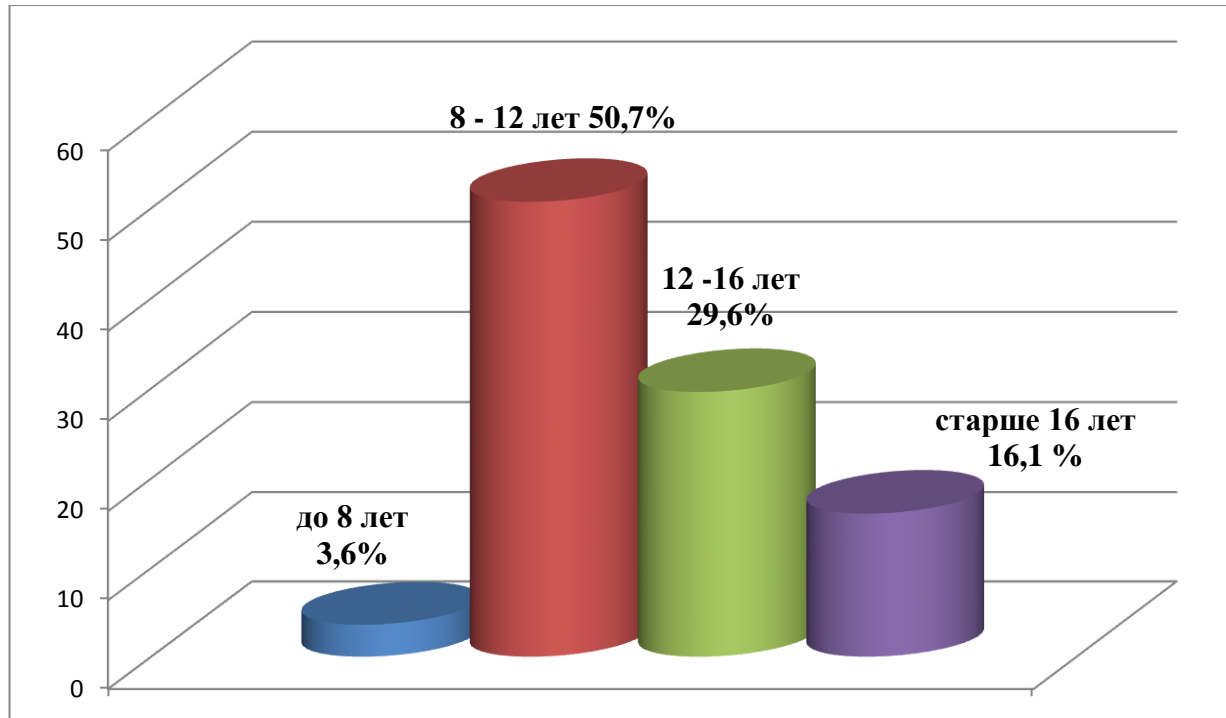


Рисунок 7 - Опухоли молочной железы у кошек в зависимости от возраста

При распределении животных с новообразованиями молочной железы в зависимости от породной принадлежности, нами получены данные, представленные в таблице 8.

Таблица 8 - Новообразования молочной железы в зависимости от породной принадлежности (n=304)

Порода и окрас	Количество животных	% отношение
Беспородные кошки различных окрасов	254	83,6%
Сиамские кошки и их метисы	21	6,9%
Персидские кошки и их метисы	18	5,9%
Скоттиш фолд (скоттиш страйт) и их метисы	11	3,6%
Всего животных:	304	100%

Как видно из таблицы 8, беспородные кошки независимо от окраса, составляют основной процент животных с новообразованиями молочной железы (83,6%). Тем не менее, следует отметить наличие предрасположенности к новообразованиям молочной железы у кошек сиамской (6,9%) и персидской (5,9%) пород.

При морфологическом исследовании в 10,9% (n=33) случаев, были выявлены доброкачественные новообразования молочной железы. Рак молочной железы диагностирован у 89,1% (n=271) животных, из них: кошки – 99,3% (n=269) и коты- 0,7% (рис.8).

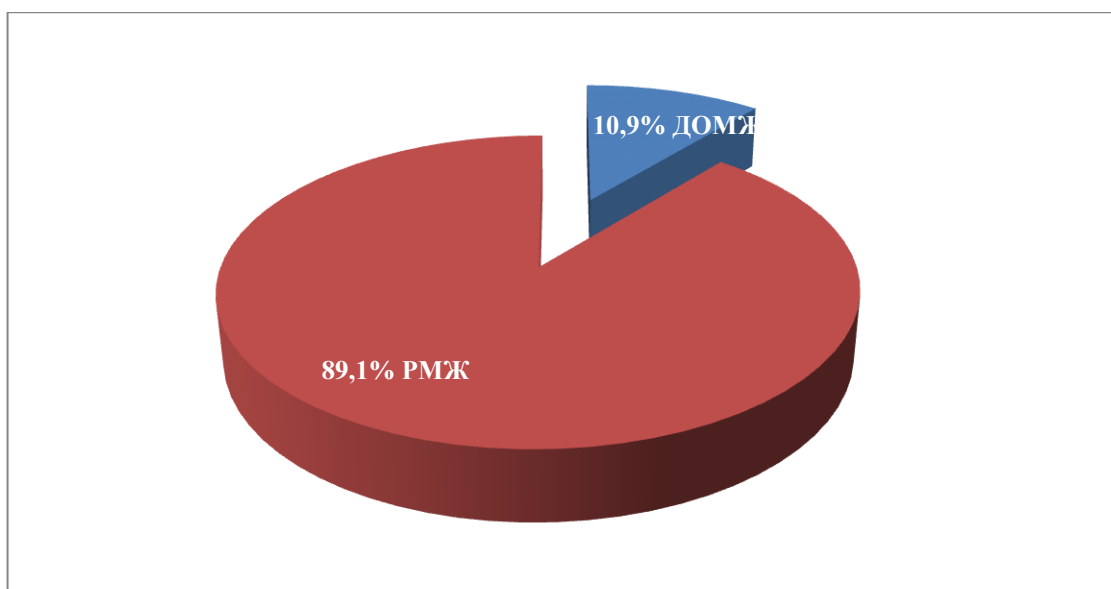


Рисунок 8 - Доброкачественные и злокачественные новообразования молочной железы у кошек

В 99,3% (n=269) случаев диагностировали аденокарциному молочной железы (рис.9,10) и только 0,7% карциносаркома (рис.11). Морфологический тип рака молочной железы по степени злокачественности: низкодифференцированный в 67,2% (n=182), умереннодифференцированный в 28,8% (n=78), высокодифференцированный в 4% (n=11) случаев. В 94,5% (n=256) при цитоморфологическом исследовании РМЖ у кошек, диагностированы аденокарциномы неспецифического типа, имеющие общие цитологические признаки злокачественности.

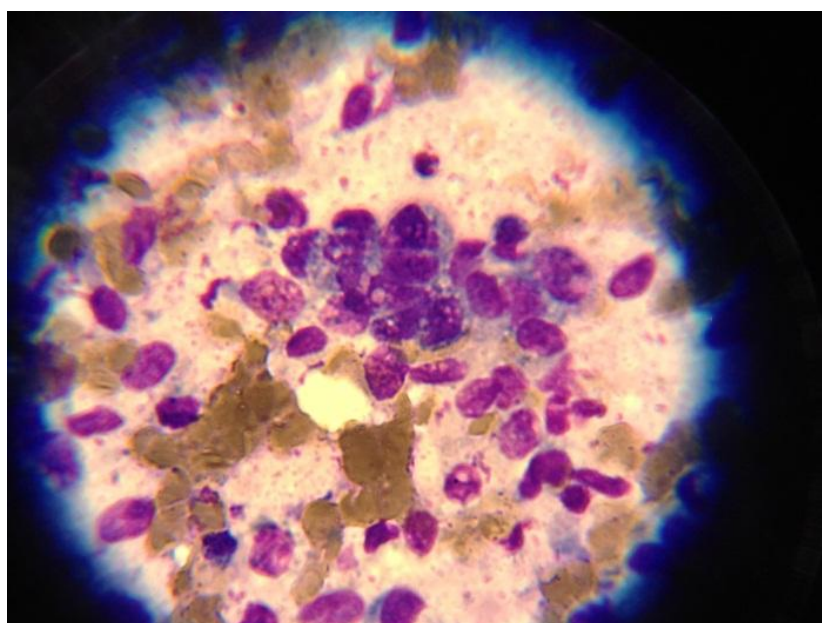


Рисунок 9 - Аденокарцинома молочной железы. Выраженный клеточный и ядерный полиморфизм. Хроматин крупнодисперсный. Клетки расположены в



виде плотных, местами многослойных скоплений или разрозненно. Кошка, 10 лет.  
Окраска по Паппенгейму, x200

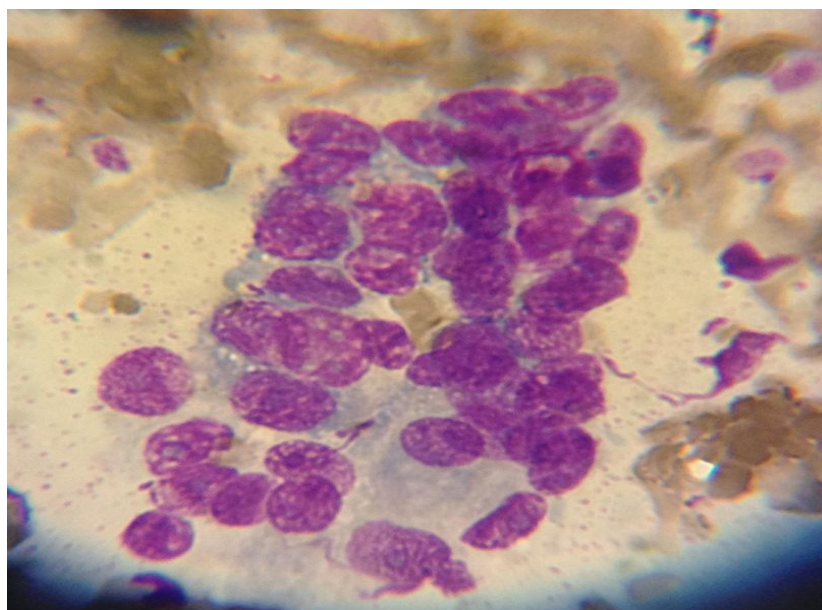


Рисунок 10 - Аденокарцинома молочной железы. Полиморфные клетки с полиморфными ядрами лежат в рыхлых, местами многослойных скоплениях (нагромождение клеток и наслоение ядер). Кошка, 11 лет. Окраска по Паппенгейму, x200

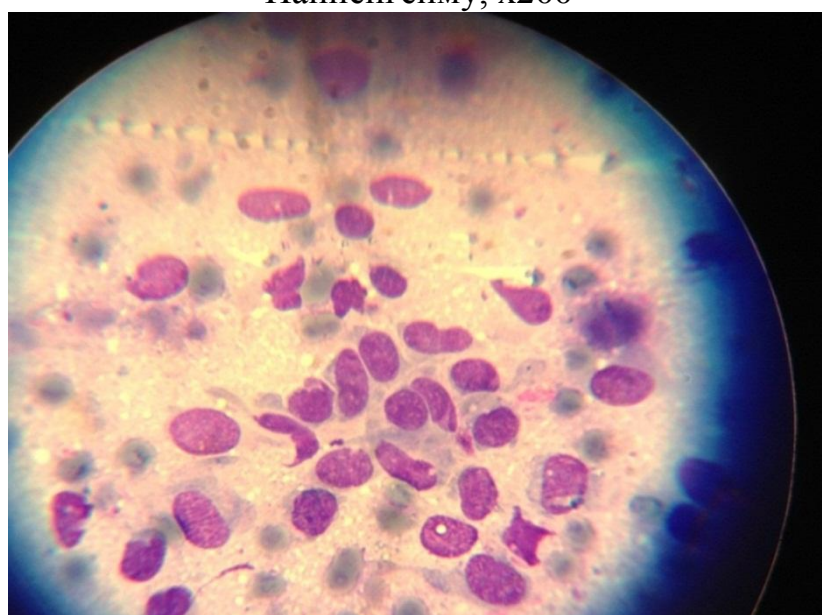


Рисунок 11 - Карциносаркома молочной железы. В мазках различимы два вида клеток: округлые и вытянутые. Выражен клеточный и ядерный полиморфизм. Кошки, 12 лет. Окраска по Паппенгейму, x200

При гистологическом исследовании операционного материала (n=207), в зависимости от морфологического типа были выделены: аденокарцинома в 77,8%

случаев (n=161), солидная карцинома – 20,8% (n=43), плоскоклеточная – 0,4% и анапластическая карцинома – 1%.

Узловая форма рака (рис.12) молочной железы диагностирована у 243 животных, что составило – 79,9% от всех новообразований молочной железы и 89,7% от всех животных с РМЖ. Диффузная форма рака молочной железы (рис.13), была выявлена у 28 кошек, что составило 9,2% от всех новообразований МЖ у кошек и 10,3% от всех животных с РМЖ. Язвенный дефект кожи (рис.14) наблюдался в 34% (n=83) случаев при узловой форме РМЖ (n=243). «Феномен деструкции опухолевой» ткани (рис.15) диагностирован у 8,6% (n=21) кошек с узловой формой РМЖ. Новообразования с образованием гематомы (рис.16) встречались в 1,6% случаев (n=4) кошек с узловой формой РМЖ.



Рисунок 12 - Узловая форма рака молочной железы.  
Кошка, 12 лет





Рисунок 13 - Диффузная (отечно-инфильтративная) форма рака молочной железы. Кошка, 11 лет 6мес.



Рисунок 14 - Аденокарцинома молочной железы с язвенным дефектом кожи. Кошка, 11 лет



Рисунок 15 - «Феномен деструкции» опухоли (РМЖ IV стадии).  
Кошка, 13 лет



Рисунок 16 - Аденокарцинома с формированием  
посттравматической гематомы. Кошка, 11 лет

По количеству опухолевых узлов в ткани молочной железы у одного животного выявлено: один опухолевый узел у 60,9% (n=148) животных; больше

одного опухолевого узла в 27,1% (n=66) случаев; диссеминированная форма – 12% (n=29). По размерам опухолевых узлов: до 1 см в диаметре – 0,8%; от 1 до 3 см – 37,9% (n=92); свыше 3 см – 61,3% (n=149). Также нами была определена встречаемость опухолевых узлов в зависимости от их локализации в долях молочной железы (рис.17): I и II доли с левой стороны – 21% (n=51); I и II доли с правой стороны – 0,8%; III и IV доли с правой стороны – 18,5% (n=45); III и IV доли с левой стороны – 59,7% (n=145)

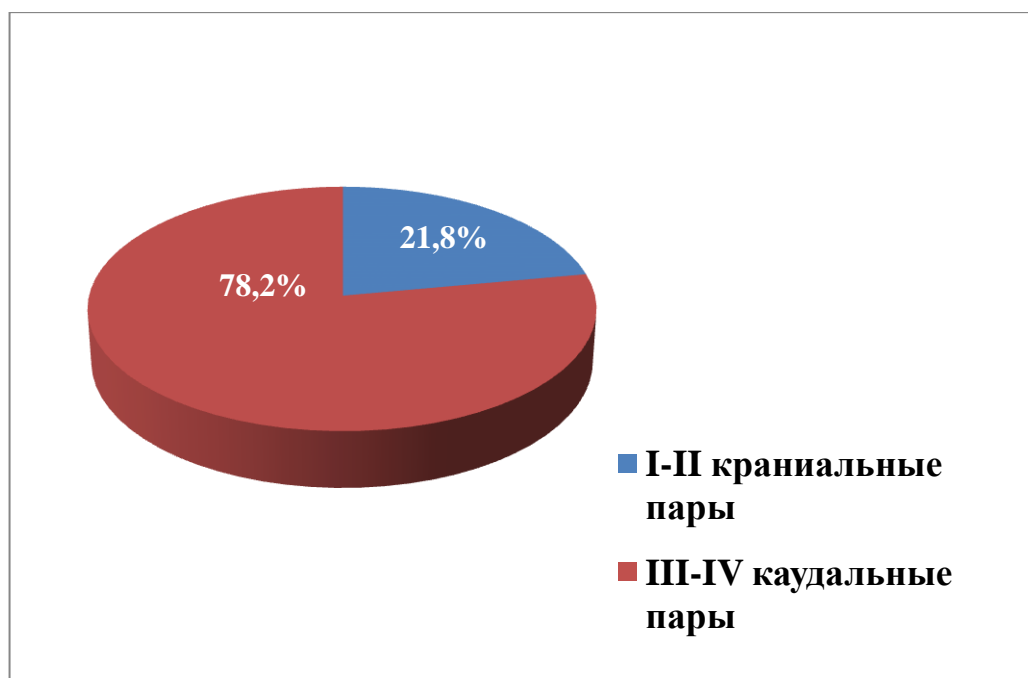


Рисунок 17 - Локализация опухолевых узлов в зависимости от долей молочной железы (n=243)

На первичном приеме кошек с диагнозом рак молочной железы, метастазы обнаружены в 51,6% (n=141) случаев. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 35,4% (n=86) случаев. Отдаленные метастазы в легких выявляли у 9,9% (n=24) животных (рис.18).





Рисунок 18 - Метастазы в легочной ткани при РМЖ. Кошка, 13 лет

Кожные метастазы, на внутренней поверхности бедра, по ходу лимфатических сосудов, выявлены у 12,8% (n=31) кошек (таблица 9).

Таблица 9 – Локализация метастазов у кошек при раке молочной железы

Локализация метастазов	Частота метастазирования в группе (n=141)	
	n	%
Метастазы в регионарных лимфатических узлах	86	61
Кожные метастазы по ходу лимфатических сосудов	31	22
Отдаленные метастазы в легких	24	17

По результатам проведенного исследования, нами было выявлено увеличение роста диагностирования рака молочной железы у кошек, за последние 8 лет. Данные представлены на рисунке 19.

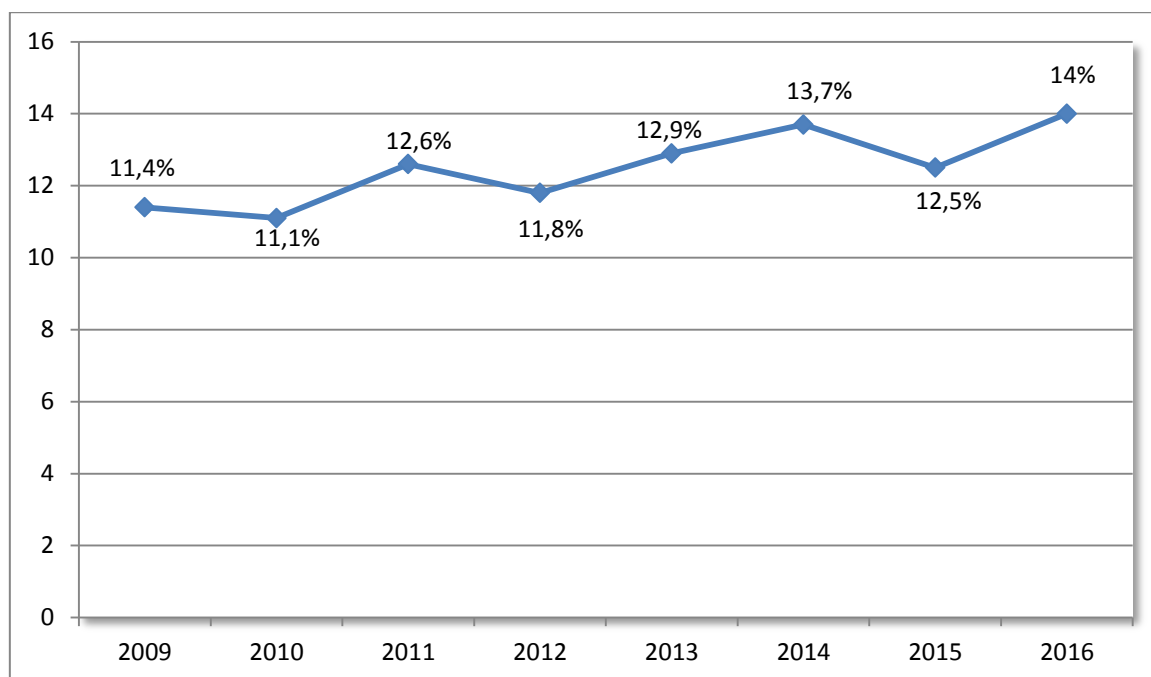


Рисунок 19 – Встречаемость РМЖ у кошек за период с 2009 по 2016 год

На основании полученных результатов можно заключить, что онкологические заболевания у кошек в г. Волгограде имеют достаточно широкое распространение. А новообразования молочной железы у кошек, в частности, встречаются больше половины всех случаев онкологической патологии, что согласуется с данными представленными Скрыпник В.И. в 2010 году, а также Немковой О.С.и Донковой Н.В. в 2012 году [41]. В то же время, сведения отечественных ученых отличаются от результатов зарубежных исследователей, в которых указывается, что новообразования молочной железы занимают только третье место из встречаемых форм онкологических заболеваний [56,58,79,167,169]. Вероятнее всего, причиной данного статистического различия является отсутствие обязательной кастрации кошек, не используемых в племенном разведении, а также частое, порой несогласованное с инструкцией применение препаратов подавляющих половую охоту.

Нами была определена частота встречаемости новообразований у кошек в зависимости от районов города Волгограда. Наивысший процент был выявлен в Краснооктябрьском (31%), Ворошиловском (18%) и Дзержинском (17,4%) районах. В городе Волгограде, как в крупном промышленном центре,

большинство заводов и предприятий расположены в черте города и рассредоточены по его районам. Среди объектов промышленности наибольшими выбросами характеризуется металлургия, химическая и топливная промышленность. Наивысший индекс загрязнения наблюдается в Краснооктябрьском районе. Также нами была отмечена тенденция на увеличение случаев диагностирования рака молочной железы у кошек. Все это позволило нам предположить, что экологические проблемы, негативно влияющие на живые организмы, по-видимому, способны оказывать канцерогенный и мутагенный эффекты.

Неоплазии в основном регистрировали у некастрированных кошек (90,8%), регулярно получавших гормональные препараты для подавления половой охоты, что также было отмечено в результатах большинства исследователей [56,97,101,129]. Наивысший пик заболеваемости приходится на возраст от 8 до 12 лет, что в целом соответствует общей статистике [41,56,58,79,129]. Следует отметить наличие предрасположенности к новообразованиям молочной железы у кошек сиамской и персидской пород, что также подтверждается рядом авторов [18,56,79,105,113,121,128,137,151]. Рак молочной железы был диагностирован в 89,1% случаев (n=271), преимущественно у кошек (99,3%) и в виде единичных случаев у котов, которые были кастрированными. Процент возникновения рака молочной железы у кошек в нашем исследовании, подтверждает данные полученные из литературных источников. Однако, риск возникновения новообразований молочной железы у котов, по нашим данным, значительно ниже [58,62,75,76,80,169]. Цитологически в 99,3% случаев (n=269) диагностирована аденокарцинома молочной железы и только в 0,7% - карциносаркома. В сравнении с результатами зарубежных исследователей (Kessler M., 2013), по нашим данным аденокарцинома молочной железы у кошек встречается почти на 10% чаще. В 94,5% (n=256) при цитоморфологическом исследовании РМЖ у кошек, диагностированы аденокарциномы неспецифического типа, имеющие общие цитологические признаки злокачественности. В зависимости от морфологического типа в основном



диагностировалась аденокарцинома - 77,8% случаев, затем солидная карцинома – 20,8%, плоскоклеточная – 0,4% и анапластическая карцинома - 1%. В современном представлении, примерно 60% злокачественных новообразований молочной железы простые карциномы, не менее 30 % - сложные карциномы, а оставшиеся 10% составили саркомы [58].

На первичном приеме кошек с диагнозом рак молочной железы, метастазы обнаружены в 51,6% (n=141) случаев. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов у кошек в группе (n=141), отмечено в 35,4% случаев (n=86), что значительно реже, чем упоминается в литературных источниках (Якунина М.Н., 2011, 2016). Отдаленные метастазы в легких в группе (n=141) выявлены в 9,9% (n=24) случаев, что примерно на половину ниже, чем в результатах других исследователей [75,76,137]. Узловая форма РМЖ диагностирована у 89,7% животных. Преимущественно встречались животные с одним опухолевым узлом (60,9%), несколько реже больше одного опухолевого узла (27,1%) и еще более редко диссеминированная форма (12%). По данным Hayes A.A., Mooney S. (1985) [169], примерно 60% кошек имеют больше чем одну опухоль, что существенно отличается от наших результатов. Диссеминированный рак молочной железы у кошек в нашем исследовании также встречается реже, чем у других авторов [76]. В зависимости от локализации в долях МЖ, основной процент составили опухоли в III и IV долях с левой стороны (59,7%), реже I и II доли с левой стороны (21%), III и IV доли с правой стороны (18,5%) и в единичных случаях I и II доли с правой стороны (0,8%). Полученные нами данные схожи с результатами исследований других авторов [41,169], но являются более полными и подробными, а процентное соотношение имеет только общее сходство. Больше половины кошек (61,3%) встречалось с новообразованиями более 3 см, реже от 1 до 3 см (37,9%). Диффузная форма рака молочной железы встречалась у 10,3% кошек, что показывает более низкий процент от существующего мнения [41,58,169].

## 2.2.2 Клинико-биохимические показатели крови и мочи, результаты УЗИ и рентгенографии у кошек при РМЖ

Проведенный анализ результатов гематологического исследования, убедительно показывает наличие у кошек с РМЖ более низкого количества лейкоцитов, повышение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопению и увеличение процента эозинофилов, по сравнению с контрольной группой. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Гематологические показатели кошек при раке молочной железы

Показатели	Единицы измерения	Клинически здоровые (n=30)	Кошки с РМЖ (n=271)
Лейкоциты	$\times 10^9/L$	8,6 $\pm$ 0,18	8,00 $\pm$ 0,65
Лимфоциты	%	26,7 $\pm$ 3,50	33,1 $\pm$ 2,20*
Моноциты	%	3,9 $\pm$ 0,40	3,6 $\pm$ 0,12
Гранулоциты	%	69,4 $\pm$ 3,80	63,3 $\pm$ 2,25*
Эритроциты	$\times 10^{12}/L$	8,9 $\pm$ 0,50	10,2 $\pm$ 0,27*
Гемоглобин	g/L	120,0 $\pm$ 8,40	135,0 $\pm$ 1,70*
Гематокрит	%	40,1 $\pm$ 2,86	46,8 $\pm$ 0,70*
Тромбоциты	$\times 10^9/L$	375,7 $\pm$ 62,2	282,6 $\pm$ 23,70*
Эозинофилы	%	2,9 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,80*

*Примечание:* достоверность различий относительно контроля: \* –  $p \leq 0,05$

По результатам биохимического исследования крови нами отмечено, повышение показателя АСТ до 10% и снижение АЛТ в среднем на 15%, в сравнении с контрольной группой, оставаясь в допустимых физиологических пределах. Повышение уровня креатинина в опытной группе на 36,6%, общего белка на 21%, глюкозы на 68%, кальция на 14,5%, фосфора на 38% и снижение мочевины на 23,4% в сравнении с контрольной группой. Данные представлены в таблице 11. Такие показатели как прямой билирубин, щелочная фосфатаза, амилаза, магний, ГГТ, холестерин, триглицериды, альбумины, калий, натрий, хлорид, как в контрольной, так и в опытной группе не имели существенных отличий между собой.

Таблица 11 - Биохимические показатели крови

Показатели	Единицы измерения	Клинически здоровые (n=30)	Кошки с РМЖ (n=271)
АСТ	ед/л	22,7±4,9	25±5,3
АЛТ	ед/л	39,3±5,8	33,3±6,4*
Общ.билирубин	мкмоль/л	5,4±0,8	5,7±1,4
Креатинин	мкмоль/л	101±11,6	138,3±4,37*
Мочевина	ммоль/л	7,7±0,15	5,9±1,6
Общий белок	г/л	68±4	82,3±3,5
Глюкоза	ммоль/л	5,3±0,5	8,9±1,14*
Кальций	ммоль/л	2,5±0,3	2,86±0,47
Фосфор	ммоль/л	1,3±0,2	1,8±0,3*

*Примечание:* достоверность различий относительно контроля: \* –  $p \leq 0,05$ ;

По результатам исследования мочи, достоверно регистрировалась протеинурия до 1,45 г/л. Показатели удельного веса (относительной плотности) мочи у кошек с диагнозом рак молочной железы находились в пределах 1,020, т. е. реакция мочи была слабо щелочной. Лейкоцитурию выявляли в 100% случаев (n=271).Трипельфосфаты в осадке мочи, обнаруживались в 61,6% (n=167) случаев (таблица 12).

Таблица 12 – Физико-химические показатели мочи

Показатель	Клинически здоровые (n=30)	Кошки с РМЖ (n=271)
Удельный вес	1,030±0,001	1,020±0,002
рН	5,64±0,06	6,6±0,12
Белок, г/л	отр.	1,45±0,7
Лейкоциты	отр.	22,7±3,8
Трипельфосфаты, %	отр.	61,6

Билирубин, глюкоза, кетоны, нитриты, кровь/гемоглобин в моче не выявлены, содержание уробилиногена не превышало 3,5мкмоль/л (n=271), что не

отличалось от показателей контрольной группы животных. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, в 100% (n=271) случаев определялись диффузные изменения паренхимы обеих почек (рис. 20, 21), УЗ - признаки холецистита - 61% (n=165) и УЗ - признаки уроцистита у 37% (n=100) животных.

На рисунке 18 представлена почка при УЗ - исследовании, которая имеет бобовидную форму, не ровные контуры, утолщенную капсулу. Кортикальный и медулярный слои неоднородные, эхогенность повышена, соотношение 1:1. Почечный синус неоднородной структуры, эхогенность повышена, дифференцируется от окружающих тканей.



Рисунок 20 - Ультрасонограмма почки в продольном сканировании. Кошка, 9 лет



Рисунок 21 - Ультрасонограмма почки в поперечном сканировании. Кошка, 9 лет

На рисунке 21 четко просматривается неоднородность структуры с повышением эхогенности кортикального и медулярного слоев, почечного синуса. Лоханка не расширена.

В литературных источниках, для паранеопластического синдрома при раке молочной железы у кошек, характерными проявлениями преимущественно определялись, протеинурия и гематурия, тромбоцитоз и тромбоцитопения, лейкоцитопения, гиперкальцемия. Полученные нами результаты, позволяют дополнить картину паранеопластического синдрома при данной патологии у кошек. Снижение уровня лейкоцитов (развитие иммуносупрессии) при раке молочной железы у кошек, в сравнении с контрольной группой, может быть первичным по отношению к канцерогенезу, т.е. изначально ему предшествовать. Вторично этот процесс возможен как следствие недостаточного питания (например, белковой недостаточности). А также при непосредственном влиянии опухолевых иммуносупрессорных цитокинов, на эффекторные клетки противоопухолевого иммунитета и общую резистентность организма животного. Повышение количества эритроцитов и гемоглобина, увеличение гематокрита, вероятно связано с развитием паранеопластической эритремии, в основе которой,

лежит увеличение количества эритроцитов, индуцированное повышением уровня эритропоэтина. Что является характерным при раке молочной железы. В отличие от идиопатической эритремии, при паранеопластической форме, практически всегда отсутствуют признаки спленомегалии, а также лейкоцитоз и тромбоцитоз. Умеренное снижение количества тромбоцитов, возможно связано с метаплазией (перерождением) мегакариоцитарного ростка, при замещении красного костного мозгаметастатическими опухолевыми клетками. Повышение процента эозинофилов, в сравнении с контрольной группой, при канцерогенезе зависит от продукции опухолевыми клетками и инфильтрирующими непосредственно саму опухоль лимфоцитами и макрофагами, цитокинов гемопозза (ИЛ-1, ИЛ-3, ГМ-КСФ, Г-КСФ). Повышение уровня креатинина, содержание фосфора, в сравнение с контрольной группой, с учетом результатов УЗИ мочевыделительной системы и общего анализа мочи, связано с нарушением фильтрационной способности почек и может считаться показателем почечной недостаточности. Наоборот снижение уровня мочевины в сыворотке крови кошек с РМЖ, характерно для развития злокачественных новообразований, но может и являться одним из признаков нефротического синдрома или заболеваний органов гепатобиллиарной системы. Повышение уровня кальция один из характерных признаков метастазирования аденокарциномы молочной железы в костную ткань, с развитием остеомиелита и/или остеопороза. Однако четкого определения зависимости между повышенным уровнем кальция в сыворотке крови и развитием метастазов в костной ткани не обнаружено. Принято считать, что основная причина повышения уровня кальция при канцерогенезе, это резорбция кости неметастатического генеза. При этом почки не справляются с выведением излишек кальция из организма, формируя гуморальный тип гиперкальциемии. Происходит выработка непосредственно опухолевой тканью и ассоциированных с ней клетками, эктопических гуморальных субстанций (например, белок связанный с паратериоидным гормоном – РТНгР, который при костных метастазах активизирует остеокласты к резорбции кости), которые в свою очередь стимулируют поступление кальция в кровь. Также состояние гиперкальциемии у

опытной группы, возможно связано с сопутствующей нефропатией, сопровождающейся первичной почечной недостаточностью. Одной из причин повышенного уровня глюкозы у кошек с аденокарциномой молочной железы, можно предположить процесс, при котором постоянно создаваемая «опухоловой ловушкой» гипогликемия тормозит секрецию инсулина поджелудочной железой. Происходит снижение чувствительности инсулярного аппарата к глюкозе, что в свою очередь приводит к постепенному повышению ее уровня в крови и впоследствии даже к развитию паранеопластического диабета. Но необходимо отметить, что умеренная гипергликемия, может служить показателем хронически протекающих заболеваний органов гепатобиллиарной системы и почек.

### **2.2.3 Ультразвуковое исследование молочной железы и оценка эффективности противоопухоловой терапии**

Сканирование молочной железы проводили секторально в продольном и поперечном направлениях. Послойная эхограмма молочной железы состояла из кожи, подкожной клетчатки, железистой ткани и задней границы молочной железы. При проведении ультразвукового исследования молочной железы, кожа визуализировалась в виде гипо - или гиперэхогенной линии, в результате сдавливания ее датчиком. Для проведения исследования в области соска, наносили значительный слой геля для ультразвуковых исследований. Как вариант, возможно применение водной насадки датчика. При проведении исследований нами применялся гель высокой вязкости. На ультрасонограмме, сосок молочной железы визуализировался в виде округлого образования, имеющего четкие границы, с различной степенью эхогенности (рис.22).



Рисунок 22—УЗ-картина новообразования МЖ, локализованного в области соска и околососковой зоны. Кошка, 13лет.

Четко видны границы соска в виде «полумесяца», имеющие более высокую степень эхогенности по отношению к окружающим тканям. Сам сосок, имеет более низкую эхоструктуру. В некоторых случаях эхогенность кожи околососковой зоны была незначительно повышенной по отношению к окружающей ткани из-за отсутствия подкожной жировой клетчатки в этой области. Подкожная клетчатка всегда отображалась в виде слоя с низкой эхогенностью и хорошо просматривалась у животных, имеющих излишнюю упитанность. У животных средней или низкой упитанности, а также во время беременности и лактации, подкожная жировая клетчатка практически отсутствовала (рис.23).





Рисунок 23 - УЗ картина молочной железы во время лактации.  
Кошка, 2 года.

С возрастом структура подкожной жировой клетчатки на вентральной поверхности брюшной стенки становится менее однородной, с повышенной эхогенностью, иногда формируя «жировую» дольчатость в строении. На границе подкожной жировой клетчатки и железистой ткани располагается фасция молочной железы, которая практически не определяется. Подкожные лимфатические сосуды у кошек в норме не визуализируются. Внутриорганные лимфатические сосуды при отсутствии патологии, также не определяются. При наличии воспалительного или неопластического процессов, лимфатические сосуды визуализируются в виде анэхогенных или гипоэхогенных трубчатых структур. Во время лактации, в толще паренхимы молочной железы, хорошо видны расширенные млечные протоки. У молодых животных паренхима молочной железы визуализируется как гипоэхогенная однородная ткань. С возрастом на фоне однородной массы появляются участки жировой ткани, имеющие более высокую степень эхогенности. Под слоем железистой ткани расположена нижняя фасция молочной железы в виде линии повышенной эхогенностью. Нижняя фасция располагается параллельно коже и формирует

заднюю границу молочной железы. При локализации долей молочной железы в области мягкой брюшной стенки (III-IV доли), ниже задней границы визуализируется мышечный слой с подлежащими тканями и висцеральными органами. При локализации долей в области грудной клетки (I-II доли), ниже задней границы определяются грудные мышцы, костная часть ребра – имеющая четкую акустическую тень (рис.24) и мягкие межреберные структуры (межреберные мышцы, костальная плевра).

У кошек в возрасте от 5-7 лет между фасциями молочной железы и мышечной, при ультразвуковом исследовании определяются «ретромаммарный» жировой слой, имеющий гипоэхогенную характеристику.

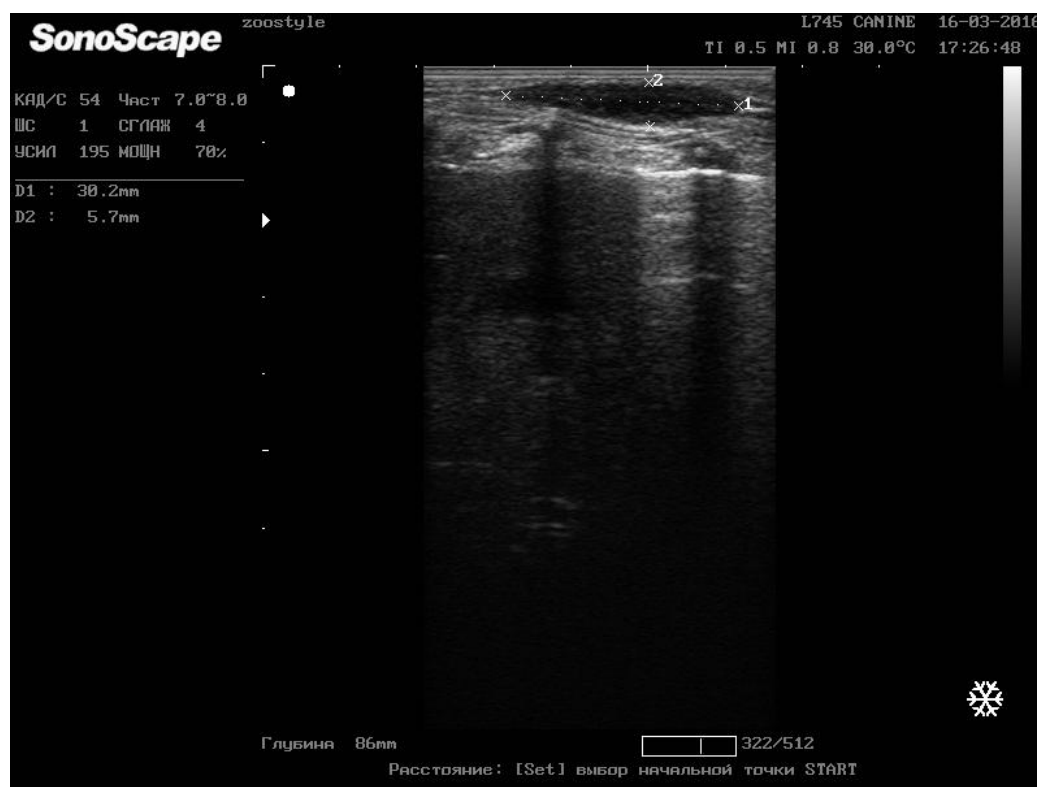


Рисунок 24 - Локализация новообразования в области II-й пары долей МЖ. Кошка, 10 лет.

На рисунке 24 хорошо определяются задняя граница МЖ, ретромаммарный слой, костная часть ребер с выраженной акустической тенью, а также мягкие межреберные структуры. При осмотре области регионарных лимфатических узлов у кошек, лимфатические узлы без выраженного патологического процесса не определяются. Но при использовании УЗИ-сканеров последнего поколения

«экспертного» класса, возможна дифференциация лимфатических узлов от окружающих тканей и обнаружение даже незначительных изменений. Лимфатические узлы в норме имеют овальную форму, тонкую гипоэхогенную корковую часть и более повышенную эхогенность в центральной части. При неопластических процессах, лимфатические узлы имеют более округлую форму, более низкую эхоструктуру (ближе к анэхогенной) и сглаживание границ слоев (рис.25). При распространении метастазов за пределы регионарного лимфатического узла, можно визуализировать по ходу лимфатических сосудов опухолевые узелки (рис.26), по структуре строения являющиеся новообразованием.



Рисунок 25 - Метастатически измененный паховый лимфатический узел при РМЖ. Кошка, 11 лет.

На рисунке 25 хорошо определяются: А - границы контура лимфатического узла; В - центральная часть лимфатического узла; С - кортикальный слой лимфатического узла; D и E - метастатически измененные участки лимфатического узла.



Рисунок 26 - Внутренняя поверхность бедра. Метастатический узел, расположенный дистальнее пахового ЛУ по ходу лимфатического сосуда. Кошка, 12 лет.

Кровеносные сосуды, питающие молочную железу, исследуются методом по Допплеру, а также в М - режиме (рис.27).

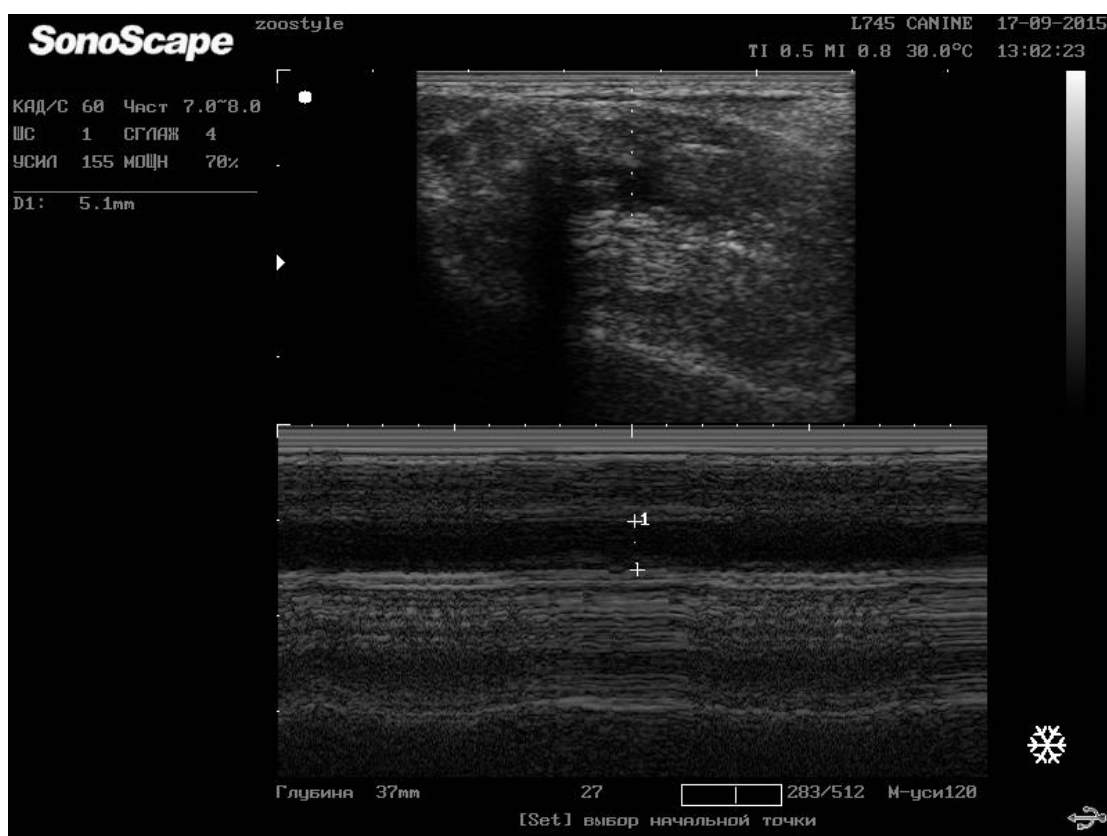


Рисунок 27 - Ультрасонограмма кровеносного сосуда в В и М - режимах. Кошка, 12 лет.

При воспалительных процессах – маститах, в ткани молочной железы (рис.28) независимо от причины, общими признаками могут быть:

- утолщение кожи, обычно со снижением ее эхогенности;
- усиление эхогенности подкожной жировой клетчатки;
- потеря дифференциации между подкожной жировой клетчаткой и железистой тканью МЖ;
- снижение или повышение эхогенности паренхимы МЖ;
- появление неоднородности железистой ткани;
- признаки сдавливания или расширения млечных протоков;
- воспаленные млечные протоки могут быть расширены с гипоехогенным (экссудативным) содержимым.

При диффузной форме мастита, на фоне сдавливания млечных протоков, возможно формирование кисты – галактоцеле, с анэхогенным содержимым (молоко или молозиво).

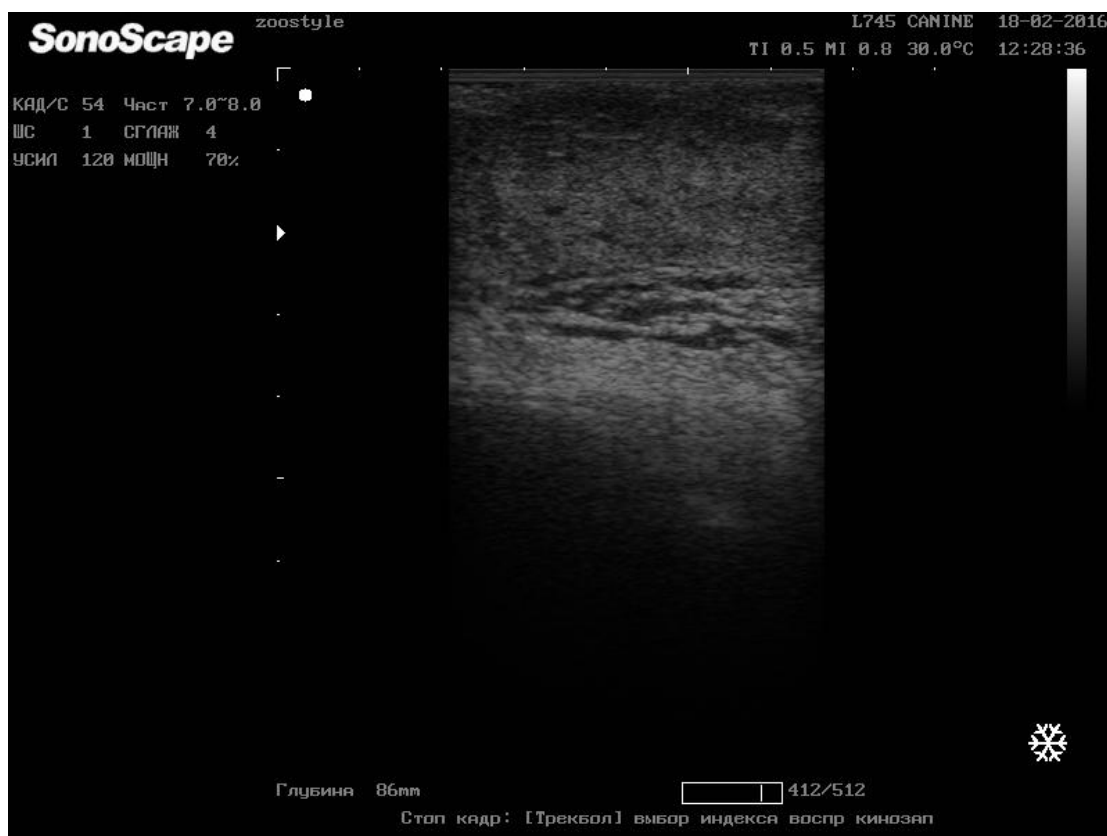


Рисунок 28 - Диффузный мастит. Кошка, 3 года.

При узловой форме мастита, нередко происходит формирование абсцесса (рис.29). При этом визуализировали обычно гиперэхогенную капсулу, а в полости неоднородное содержимое с различной степенью эхогенности. При длительно протекающих маститах, возможно фиброзирование в железистой ткани, что определяли как неровные линии повышенной эхогенности.

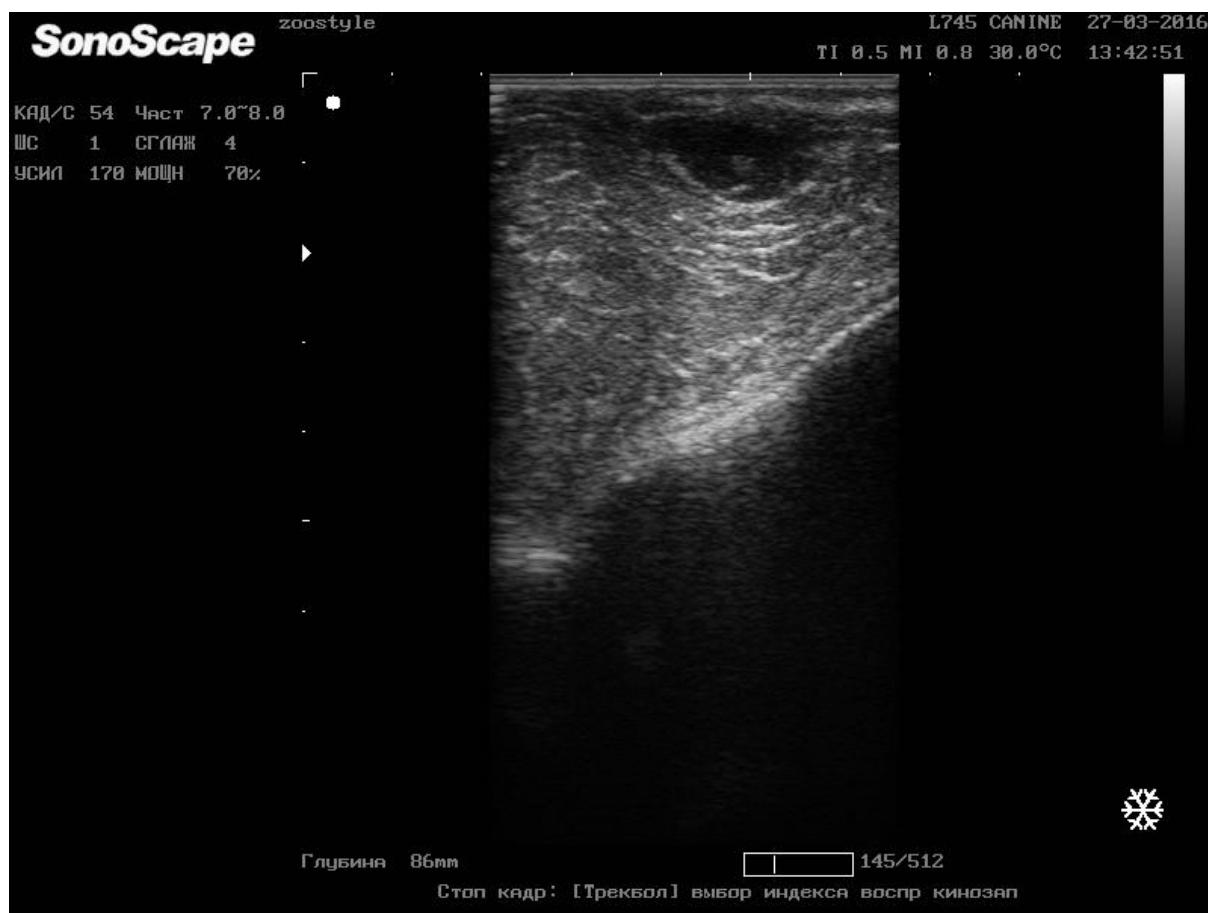


Рисунок 29 - Абсцедирующий мастит. Кошка, 4года.

Диффузная форма РМЖ характеризуется утолщением кожных структур, усилением эхогенности подкожной жировой клетчатки и железистой части МЖ. При этом нарушается четкость определения границ железистой части МЖ. Млечные протоки и лимфатические сосуды могут быть расширены, а регионарные лимфатические узлы увеличены. Диффузную форму РМЖ мы подразделяли на первично отечно-инфильтративную форму. При этом первично отечно-инфильтративная форма, характеризовалась отсутствием признаков формирования опухолевого узла в железистой ткани (рис.30).

При вторично отечно-инфильтративной форме происходит сочетание признаков отека и узлового образования (рис.31). Необходимо отметить, что первично отечно-инфильтративная форма РМЖ не имеет специфических ультразвуковых отличий от диффузной формы мастита.



Рисунок 30 - Первично отечно-инфильтративная форма РМЖ.  
Кошка, 10 лет.



Рисунок 31 - Вторично отечно-инфильтративная форма РМЖ.  
Кошка, 13 лет.

Узловые формы РМЖ характеризуются экспансивным ростом обычно имеют четкие границы и не прорастают, а раздвигают и сдавливают окружающие ткани, фактически не вызывая в них значительных изменений. При выявлении опухолевого узла, производили определение его размеров. Для объективного



определения размеров опухоли получали три размера: длину и ширину опухоли в продольном сечении, а также длину опухоли в поперечном сечении (рис.32).

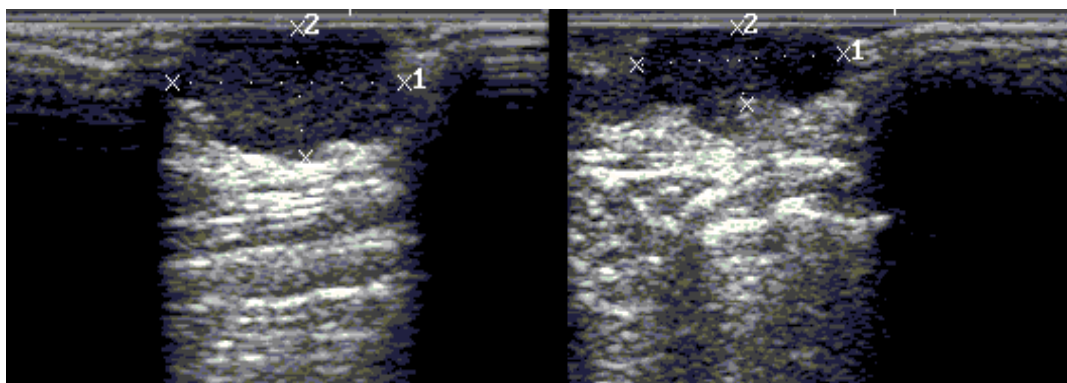


Рисунок 32 - Определение ультразвуковых размеров новообразования в продольном и поперечном сечении.

При многоузловой форме РМЖ, необходимо определять размеры каждого узла в отдельности (рис.33).



Рисунок 33 - Многоузловая форма РМЖ.  
Кошки, 12 лет.

При неоднородности структуры опухолевой массы, производили дополнительные измерения полостей, включений и т.п. (рис.34). Особенно важным это является при оценке эффективности проводимой лекарственной терапии.



Рисунок 34 - УЗ - картина при узловой форме РМЖ в состоянии абсцедирования. Кошка, 14 лет.

Из доброкачественных опухолей молочных желез основной процент (до 90%) составляют аденомы или фиброаденомы. Обычно это одиночное овальное образование, имеющее достаточно четкие границы от окружающих тканей, в сравнении с которыми, имеет более низкую степень эхогенности (рис.35). Размеры такого новообразования, как правило, не превышают 10 мм. Капсула тонкая, четкая, гиперэхогенная. Длительно существующая фиброаденома наоборот характеризуется наличием более выраженной гиперэхогенной капсулой, неоднородной структурой паренхимы с включениями повышенной эхогенности. Подобные изменения возникают в процессе гиалинизации и кальцинации опухоли. Картина более выраженной капсулы складывается из-за дистрофических изменений окружающей ткани. Фиброаденомы имеют достаточно плотную консистенцию и хорошую подвижность по отношению к подлежащим тканям. На исследовании такое новообразование способно «выскальзывать» при надавливании датчиком сканера, что является одним из характерных признаков фиброаденомы. Как для большинства новообразований молочной железы, также и

для фиброаденомы, характерно наличие дорсального псевдоусиления и боковые акустические тени (рис.36).

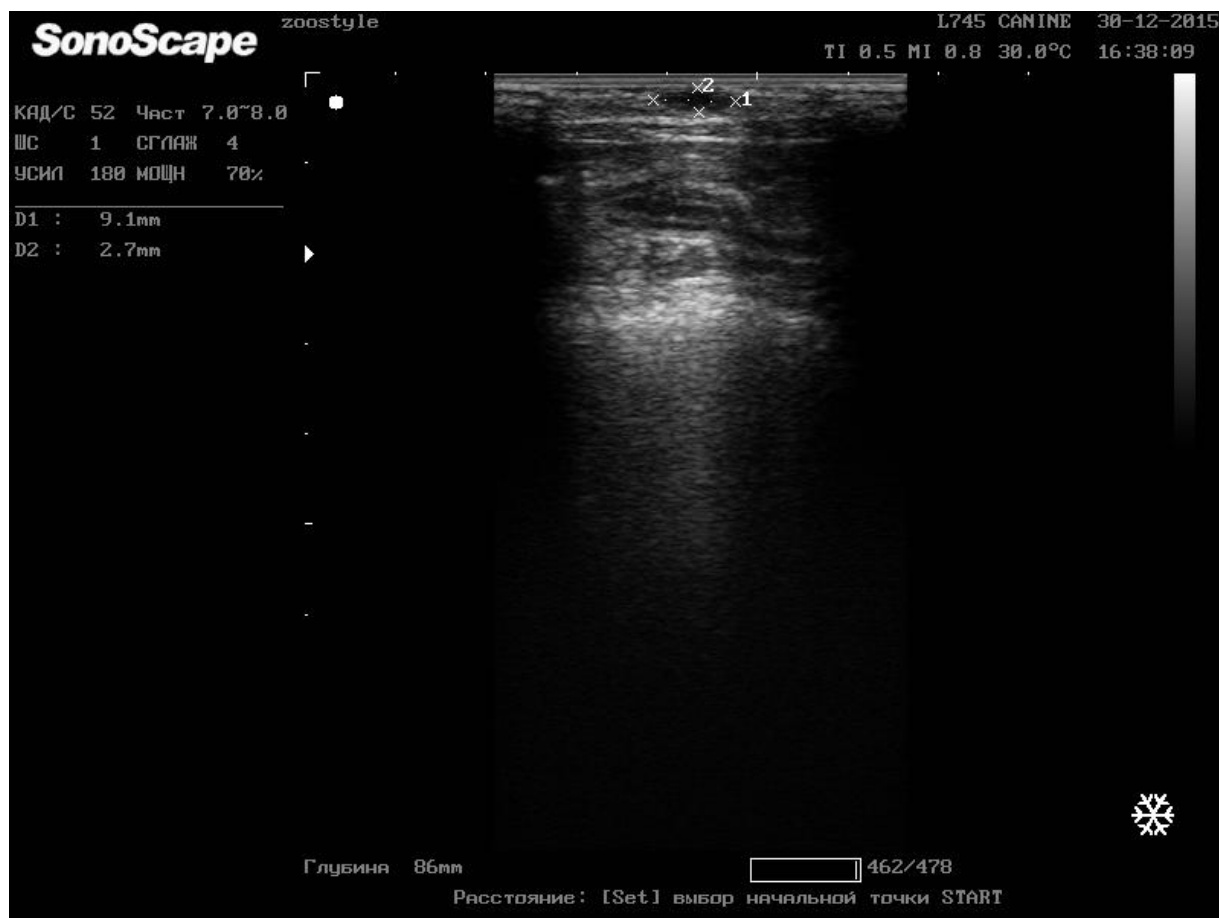


Рисунок 35 - Фиброаденома МЖ. Кошка, 9 лет

На рисунке 35 определяется гипоехогенное однородное образование, овальной формы, с тонкой выраженной капсулой, с четким ровным контуром. Боковые акустические тени не выражены, дорсальное псевдоусиление незначительное.



Рисунок 36 - УЗ - картина РМЖ. Хорошо определяются дорсальное псевдоусиление и боковые акустические тени. Кошка, 12 лет 8 мес.

Результаты многочисленных наших исследований позволили установить наиболее характерные ультразвуковые признаки, указывающие на злокачественность процесса при узловой форме РМЖ. К ним относятся: неправильная форма узла (образования), преимущественно анэхогенность, (реже гипозохогенность и/или неоднородность структуры образования), нечеткость границ, дорсальное псевдоусиление и боковые акустические тени, васкуляризация Тип 3 и Тип 4. По характеру васкуляризации различают несколько типов сосудистого рисунка (рис.37 - а,б,в,г,д,е). Тип 1 - характеризуется отсутствием ультразвуковых признаков васкуляризации опухолевого узла. Тип 2 – регистрируется перинодулярный кровоток. Тип 3 – выявляется и перинодулярный и интранодулярный кровоток (смешанный). Тип 4 – характеризуется только интранодулярным кровотоком. Наличие 3 и 4 типов васкуляризации опухоли, считается косвенным признаком злокачественного процесса.

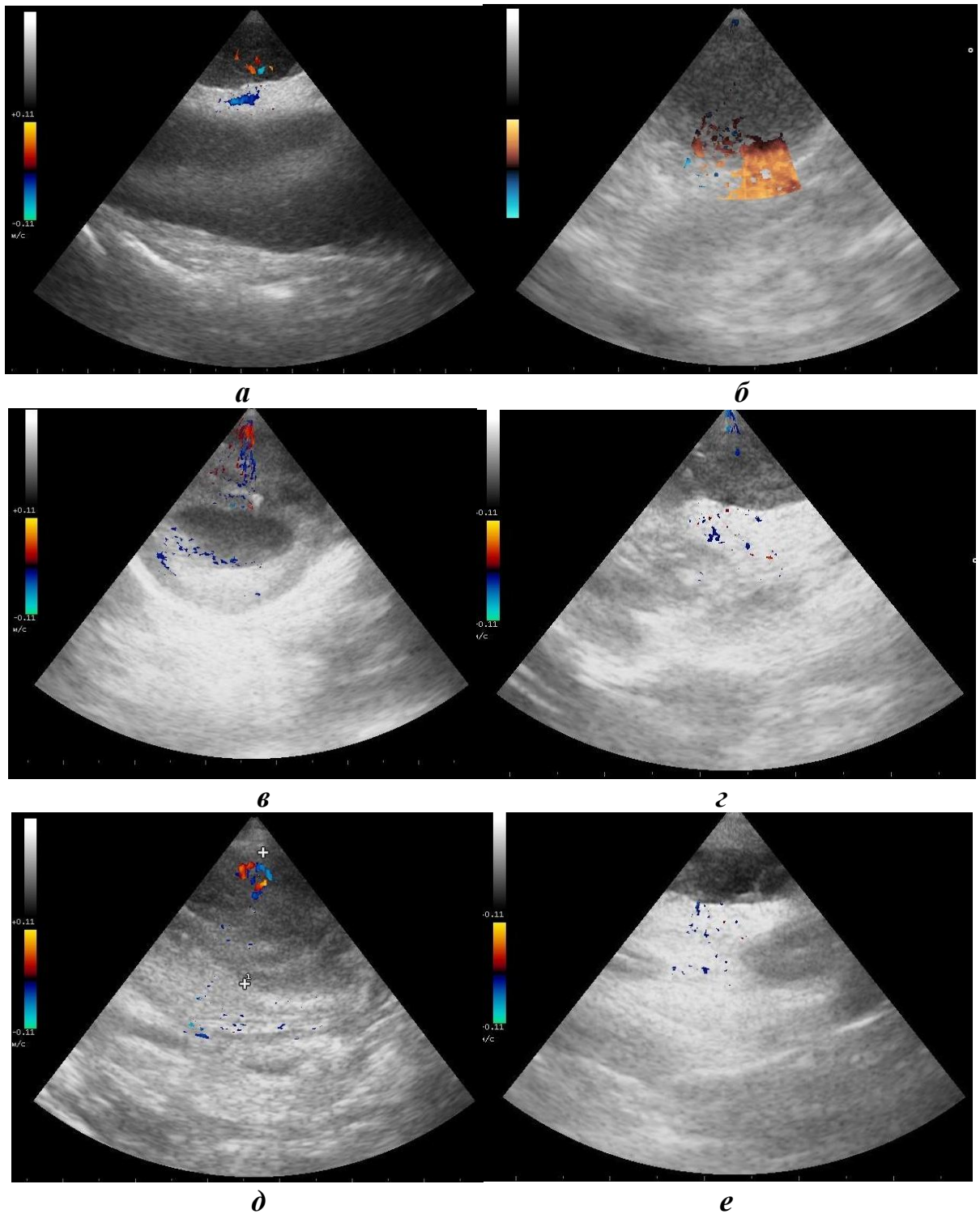


Рисунок 37 - На рисунках *а,б,в,г,д* при помощи ультразвукографии по Допплеру, отображены варианты смешанного интра- и перинодулярного кровотока (тип 3); рисунок *е* демонстрирует перинодулярный (Тип 2) кровоток опухоли.

При исследовании 271 кошки с морфологически подтвержденным диагнозом рак молочной железы, нами были получены данные, представленные в таблице 13.

Таблица 13 - Характеристика типов кровотока при РМЖ у кошек

Характер кровотока	Количество животных	% отношение
Интра- и перинодулярный	265	98%
Перинодулярный	6	2%
Всего:	271	100%

Из таблицы 13 видно, что наиболее распространенным при РМЖ у кошек, является смешанный (интра- и перинодулярный) тип кровотока.

Новообразования молочных желез у кошек, необходимо дифференцировать от различных форм мастита, гиперплазии МЖ и опухолей мягких тканей на вентральной поверхности брюшной стенки (липомы и др.). Гиперплазия молочных желез чаще всего возникает при применении пролигестона, для регуляции половой охоты у не кастрированных кошек. При гиперплазии, паренхима молочной железы у кошки может иметь более повышенную эхоструктуру, благодаря наличию в гипоэхогенной железистой ткани гиперэхогенных соединительнотканых элементов. За счет участков фиброза, позади, появляется акустическая тень (рис.38).

При отсутствии своевременного лечения, в ткани молочных желез могут формироваться различных размеров кисты, что при значительном разрастании фиброзной ткани переводит процесс в диффузную фиброзно-кистозную гиперплазию МЖ (рис.39). Также возможно развитие узловой формы фиброзно-кистозной гиперплазии МЖ.



Рисунок 38 - Гиперплазия молочной железы. Повышение эхоструктуры ткани МЖ и появление акустической тени позади участка фиброза. Кошка, 2 года.



Рисунок 39 - Ультрасонограмма МЖ при диффузной фиброзно-кистозной гиперплазии. Кошка, 3 года.

Липомы, чаще всего, округлой формы, достаточно мягкие при давлении датчиком, имеют гипоехогенную структуру, характерную для жировой ткани и окружены соединительнотканной капсулой, представленной в виде тонкого ободка более высокой эхоплотности. При ультразвуковом исследовании подобных состояний МЖ нет четких определяющих отличий, позволяющих дифференцировать ранний канцерогенез от других патологических процессов. Морфологическое исследование, как минимум предварительное цитологическое, будет иметь ключевое значение при формировании диагноза.

При ультразвуковой маммографии, в гуманной медицине, для определения доброкачественности или злокачественности процесса, применяют метод вертикальной и горизонтальной ориентации. Метод основан на определении характера распространения (роста) новообразования в тканях молочной железы.

При доброкачественном процессе, распространение опухоли преимущественно происходит по горизонтали. Для злокачественной опухоли, с достоверностью до 100% случаев, характерна вертикальная ориентация [20].

Результаты проведенных нами ультразвуковых исследований РМЖ у кошек, убедительно доказывают, что критерий, используемый при ультразвуковой маммографии, в гуманной медицине, характеризующий доброкачественность или злокачественность опухоли, в ветеринарной практике оказывается неинформативным. По нашим данным, 98% (n=265) злокачественных новообразований молочных желез у кошек, имели горизонтальную ориентацию. Злокачественный рост нередко характеризовался прорастанием опухоли через брюшную стенку, создавая картину вертикального распространения (рис.40).





Рисунок 40 - РМЖ с признаками воспаления ткани. Четко различимы отдельные опухолевые узлы, разделенные брюшной стенкой. Кошки, 11 лет.

Ультразвуковая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии. Одним из основных показателей эффективности проводимой противоопухолевой терапии, по результатам наших исследований, является уменьшение размеров новообразования. При этом четкость границ опухоли может, как сохраняться, так и становиться более размытой по отношению к окружающим тканям. При консолидации новообразования, формируется выраженная гиперэхогенная капсула, четко разграничивающая ткани опухоли и молочной железы. Определяли изменение структуры новообразования, в виде снижения эхоплотности или появления неоднородности. В случаях цистаденокарциномы, ультрасонографически регистрировали изменения формы и размеров полостей (кист), а также случаи их полного исчезновения. Объективно оценивали изменение отношения опухоли к подлежащим и окружающим тканям. Наличие или образование микрокальцинатов (рис.41) в паренхиме опухоли, при ультразвуковой оценке эффективности проводимой терапии, в наших

исследованиях оказалось не значительным, в виду отсутствия изменений, связанных с увеличением их количества или первичным формированием.

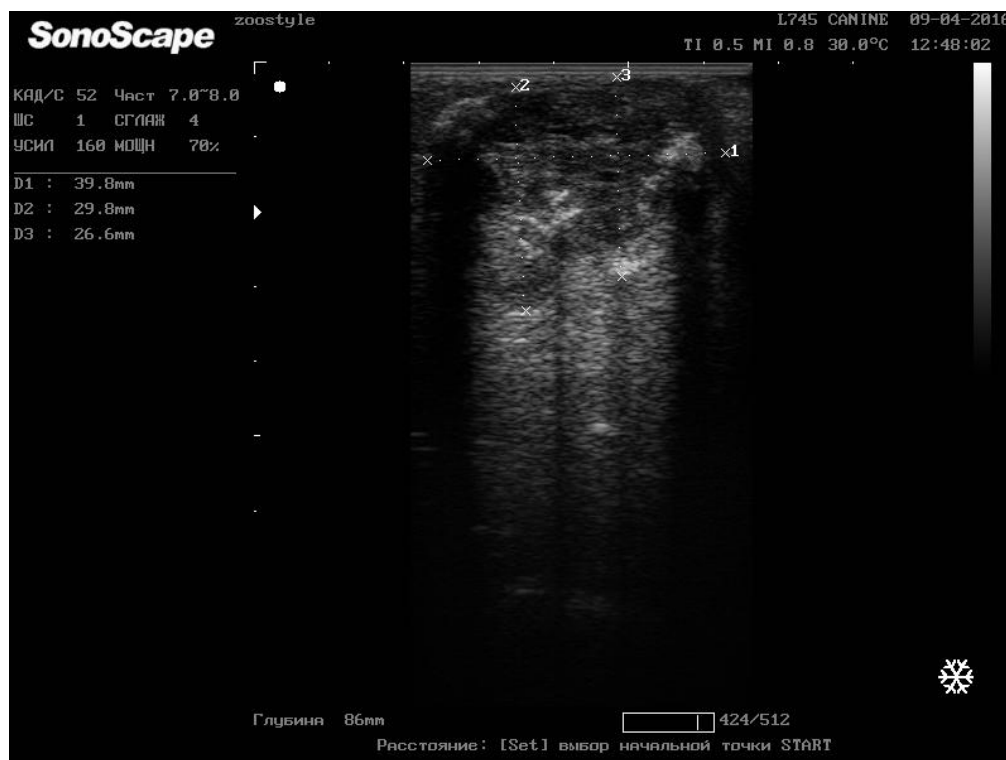


Рисунок 41 - Узловая форма РМЖ с образованием кальцинатов в паренхиме опухоли. Кошка, 16 лет.

Ультразвуковая маммография, как один из способов диагностики новообразований молочных желез, показала высокую эффективность. Из наиболее характерных ультразвуковых признаков РМЖ кошек при узловой форме, нами были определены: неправильная форма, преимущественно анэхогенность, нечеткость границ, дорсальное псевдоусиление и боковые акустические тени, васкуляризация Тип 3. На ультрасонограмме опухолевые узлы в 97,8% случаев, имеют горизонтальную ориентацию. Литературных данных по ультразвуковой маммографии рака молочной железы у кошек нами не найдено.

#### 2.2.4 Оценка эффективности паллиативной иммунотерапии РМЖ у кошек

Полной и частичной регрессии новообразований, по результатам проведённых исследований не отмечено. Стабилизация процесса при

паллиативной иммунотерапии зарегистрирована в 87% (n=60) случаев, что отображено в таблице 14.

Таблица 14 - Стабилизация опухолевого роста

Клиническая форма РМЖ	«Лайфферон»	«Рекоферон-Гамма»	«Феллиферон»
Узловая форма аденокарциномы			
III стадия	10	10	10
IV стадия	5	5	5
Диссеминированная форма РМЖ	5	5	5
Всего:	20	20	20

Общая выживаемость на период проведения курса иммунотерапии (30 дней) и последующих 4-х недель составила 87% (n=60). Безметастатическая выживаемость (таблица 15), на срок более 4-х недель, с учетом уже существующих метастазов, составила 87% (n=60).

Таблица 15 - Безметастатическая выживаемость животных

Клиническая форма РМЖ	«Лайфферон»	«Рекоферон-Гамма»	«Фелиферон»
Узловая форма аденокарциномы			
III стадия	10	10	10
IV стадия	5	5	5
Диссеминированная форма РМЖ	5	5	5
Всего:	20	20	20

Медиана продолжительности жизни при паллиативной терапии иммуномодулятором «Лайфферон» (таблица 16) в 39% случаев (n=9) составила

больше 6-ти месяцев, в 43,5% (n=10) свыше 4 месяцев, в 4,5% (n=1) случаев более 8 недель и в 13% (n=3) менее 1 месяца. Медиана продолжительности жизни при применении препарата «Рекоферон-Гамма» составила: 34,8% (n=8) более 6 месяцев, 34,8% (n=8) больше 4-х месяцев, в 17,4% (n=4) больше 2-х месяцев, в 13% (n=3) менее 1 месяца (таблица 17).

Таблица 16 - Медиана продолжительности жизни на терапии иммуномодулятором «Лайфферон»

Клиническая форма РМЖ	Менее 1-го месяца	Более 1-го месяца	Более 2-х месяце в	Более 4-х месяце в	Более 6-ти месяцев
Узловая форма аденокарциномы III стадия IV стадия	- 3	- -	- 1	4 3	6 1
Диссеминированная форма РМЖ	-	-	-	3	2
Всего:	3	0	1	10	9

Таблица 17 - Медиана продолжительности жизни на терапии иммуномодулятором «Рекоферон-Гамма»

Клиническая форма РМЖ	Менее 1-го месяца	Более 1-го месяца	Более 2-х месяце в	Более 4-х месяце в	Более 6-ти месяцев
Узловая форма аденокарциномы III стадия IV стадия	- 3	- -	- 4	4 1	6 -
Диссеминированная форма РМЖ	-	-	-	3	2
Всего:	3	0	4	8	8

Применяя иммуномодулятор «Фелиферон» продолжительность жизни более 6-ти месяцев, нами была отмечена в 82,5% случаев (n=19), в 4,5% - больше 4-х

месяцев и в 13% (n=3) менее 1 месяца (таблица 18). Результаты сравнения эффективности действия иммуномодуляторов представлены на рисунке 42

Таблица 18 - Медиана продолжительности жизни на терапии иммуномодулятором «Фелиферон»

Клиническая форма РМЖ	Менее 1-го месяца	Более 1-го месяца	Более 2-х месяцев	Более 4-х месяцев	Более 6-ти месяцев
Узловая форма аденокарциномы III стадия IV стадия	- 3	- -	- -	- 1	10 4
Диссеминированная форма РМЖ	-	-	-	-	5
Всего:	3	0	0	1	19

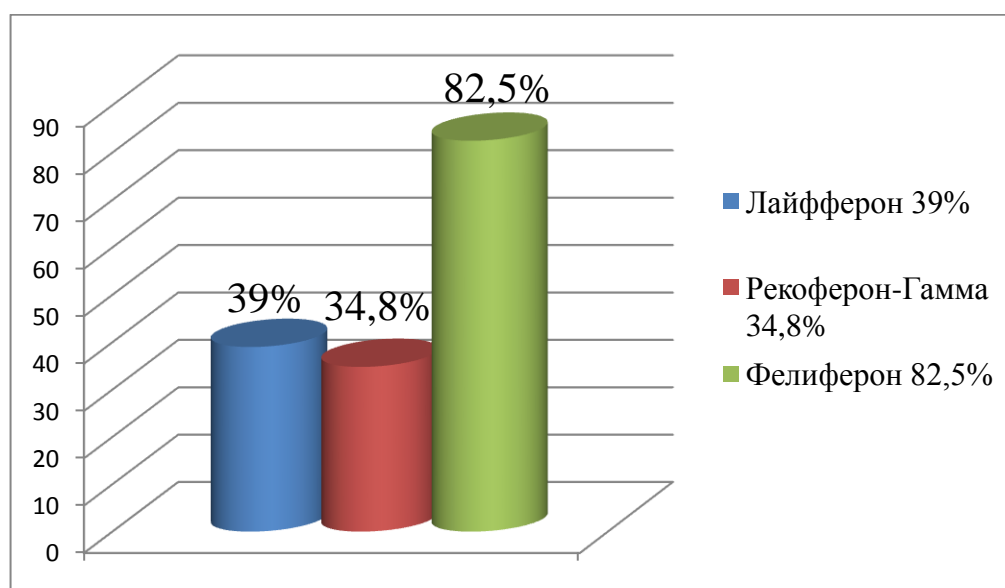


Рисунок 42 - Медиана продолжительности жизни более 6 месяцев при проведении паллиативной иммунотерапии

В нашем исследовании, мы определили сроки максимального терапевтического эффекта, при проводимой иммунотерапии. Полученные результаты представлены в таблице 19. Анализируя данные представленные в таблице, можно судить, что максимальный терапевтический эффект при

применении препарата «Лайфферон» в 70% случаев (n=16) регистрировался в период с 3 по 9 день, в 30% (n=7) с 9 по 14 дни. При применении препарата «Рекоферон-Гамма» зарегистрирован в 74% случаев (n=17) в период с 3 по 9 день, в 26% (n=6) с 9 по 14 день.

Таблица 19 - Дни максимального терапевтического эффекта

Иммуномодулятор	Дни лечения 3-9	Дни лечения 9-14	Дни лечения 14-30
«Лайфферон»	16	7	-
«Рекоферон-Гамма»	17	6	-
«Фелиферон»	3	2	18
Всего животных:	36	15	18

При использовании иммуномодулятора «Фелиферон», максимальный терапевтический эффект регистрировали в 13% (n=3) случаев с 3 по 9 день, в 9% - в период с 9 по 14 день, в 78% (n=18) - с 14 по 30 дни.

Окончание лечебного эффекта характеризуется появлением признаков прогрессирования заболевания при достижении стабилизации процесса или регрессии. Результаты представлены на рисунке 43 и в таблице 20.

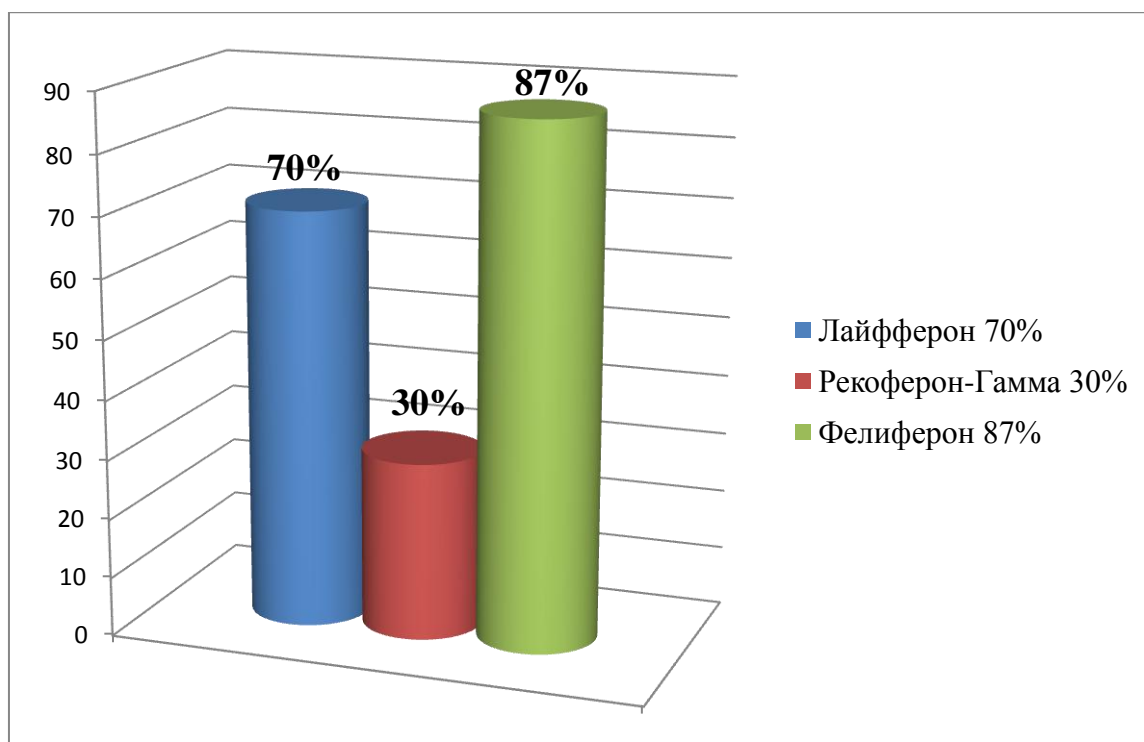


Рисунок 43 - Продолжительность лечебного эффекта при иммунотерапии на срок не менее 4-х недель

Зарегистрированное окончание лечебного эффекта при применении Лайфферона, в 70% (n=16) случаях наблюдали в срок более 4-х недель, в 17% (n=4) больше 3-х недель. В 13% (n=3) регистрировали прогрессирование процесса.

Таблица 20 - Сроки окончания зарегистрированного лечебного эффекта

Иммуномодулятор	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя	Более 4-х недель	Более 8-ми недель	Более 12-ти недель
«Лайфферон»	3	-	-	4	16	-	-
«Рекоферон-Гамма»	4	-	4	8	6	1	-
«Фелиферон»	3	-	-	-	7	11	2
Всего животных	10	-	4	12	29	12	2

Максимальный терапевтический эффект при применении «Рекоферон-Гамма» имел продолжительность более 8-ми недель в 4% случаев. Лечебный эффект продолжительностью больше 4-х недель регистрировали в 26% случаев (n=6). В 35% случаев (n=8), лечебный эффект длился в течение 4-х недель. Лечебный эффект длительностью 3 недели отмечен в 17,5% (n=4). Окончание

лечебного эффекта в течение первой недели, отмечено также в 17,5% случаев (n=4). Окончание лечебного эффекта на иммунотерапии Фелифероном, в 8,7% случаев было зарегистрировано на период больше 12-ти недель. В 47,8% случаях (n=11) длительность лечебного эффекта более 8-ми недель. В 30,5% (n=7) больше 4-х недель. И в 13% случаев (n=3) лечебный эффект регистрировался в течение первой недели.

Оценка эффективности проводимого лекарственного лечения определялась продолжительностью общего объективного ответа на проводимую терапию. В качестве показателя применялся интервал с момента начала терапии, до появления признаков прогрессирования процесса. При стабилизации и частичной регрессии новообразования, началом объективного ответа считается первый день терапии. Для заключения о продолжительности общего объективного ответа, мы использовали данные регистрирующие окончание лечебного эффекта. Продолжительность периода полной регрессии, нами не определялась, ввиду своего отсутствия.

При оценке качества жизни кошек с раком молочной железы, в качестве определяемых критериев были выбраны изменение массы тела животного, сохранение аппетита и выраженность болевого синдрома (таблица 21). Изменение массы тела является одним из важных прогностических признаков при любых злокачественных новообразованиях. Интенсивное снижение веса животного, чаще всего говорит о неблагоприятном прогнозе. При проведении иммунотерапии препаратом «Лайфферон» первоначальный вес сохранился в 65% (n=15), «Рекоферон-Гамма» в 48% случаев (n=11), «Фелиферон» в 78% (n=18). В единичном случае на паллиативной терапии Фелифероном отмечено увеличение веса животного на 8%. Сохранение аппетита на терапии «Лайффероном» в 78% (n=18) случаев, «Рекофероном–Гамма» в 61% (n=14), «Фелифероном» в 83% (n=19). Увеличение аппетита было отмечено у одного животного на терапии Фелифероном. Оценка выраженности болевого синдрома, производилась с учетом: активности животного, наличия признаков болезненности при пальпации, положения тела в пространстве, проявления интереса к окружающему, изменения



типа и ритма дыхания, проявления агрессии и половых инстинктов. При проведении паллиативной иммунотерапии препаратом «Лайфферон» в 65% случаев (n=15) признаков боли и беспокойства отмечено не было. На терапии иммуномодуляторами «Рекоферон-Гамма» 48% (n=11) и «Фелиферон» 83% (n=19) животных признаков беспокойства и болезненности не проявляли.

Таблица 21 - Оценка качества жизни кошек с РМЖ при проведении паллиативной иммунотерапии

Показатель	«Лайфферон»	«Рекоферон-Гамма»	«Фелиферон»
Сохранение веса животного	15	11	18
Сохранение аппетита	18	14	19
Отсутствие болевого синдрома	15	11	19

Оценка безопасности проводимой терапии, проводилась на основании выявления местных и общих побочных реакций. Местных и общих побочных реакций на проводимой иммунотерапии отмечено не было. Для профилактики гиперэргических состояний, перед первичным введением рекомбинантных интерферонов человека, применялись антигистаминные препараты, а первоначальная доза делилась на два введения с интервалом в 30 минут. По анамнестическим данным, при субъективной оценке общего состояния животного владельцем, в единичных случаях при применении «Лайфферона», отмечали проходящее «недомогание», не подтвержденное при осмотре.

Изменения гематологических показателей (таблица 22) за период проведения паллиативной иммунотерапии препаратом «Лайфферон» представлены на рисунках 44, 45. Анализируя полученные данные, можно отметить, повышение уровня лейкоцитов в среднем на 15%, на следующий день от начала терапии, с дальнейшим постепенным снижением к 10-му дню до первоначальных показателей. Количество лейкоцитов на 30-й день терапии, в среднем на 2-3% выше уровня отмеченного до начала терапии.

Таблица 22 - Динамика гематологических показателей при проведении иммунотерапии препаратом «Лайфферон»

Показатель	Ед. измер.	До лечения	1-й день терапии	10-й день терапии	30-й день Терапии
Лейкоциты	х 10 <sup>9</sup> /L	7,7±0,72	8,9±0,63*	7,6±0,69	7,9±0,77
Лимфоциты	%	38,2±3,29	44,7±3,17	39,9±2,67	39,2±3,34
Моноциты	%	3,9±0,39	4,6±0,52*	3,8±0,46	2,8±0,37*
Гранулоциты	%	57,9±3,03	50,7±3,07*	56,3±3,12	58±2,96
Эритроциты	х 10 <sup>12</sup> /L	9,9±0,31	9,4±0,43	9,8±0,51	10,1±0,67
Гемоглобин	g/L	140±3,7	135±3,1	136±3,4	139±3,9
Гематокрит	%	48,1±1,39	46,2±1,27	45,5±1,43	46,5±1,35
Тромбоциты	х 10 <sup>9</sup> /L	318,1±22,9	309,8±24,7	301,3±20,9	316±21,3
Эозинофилы	%	2,6±0,71	4,4±0,34	4,6±0,41	3,5±0,53

*Примечание:* достоверность различий относительно контроля: \* –  $p \leq 0,05$ ;

Количество лимфоцитов увеличивается на следующий день от начала терапии в среднем на 17% и постепенно снижается к 10-му дню, оставаясь выше на 5% от первоначального уровня. На 30-й день уровень лимфоцитов незначительно, до 3% в среднем, выше показателей до начала терапии. Было отмечено повышение количества моноцитов на следующий день от начала терапии на 18%, а затем постепенное снижение к 10-му дню до первоначальных показателей. На 30-й день лечения процент моноцитов снижается в среднем на 18% от показателей до начала терапии. Количество гранулоцитов существенно не изменялось. Отмечено снижение на 12% на следующий день от начала терапии, с постепенным восстановлением первоначального уровня к 10-му дню. Процент эозинофилов на следующий день от начала терапии повышался в среднем на 70%, а к 10-му дню на 77%, значительно снижаясь на 30-й день, но оставаясь выше на 35% от первоначальных показателей. Изменения показателей красной крови тромбоцитов, на все время терапии были незначительными (от 1 до 4%).

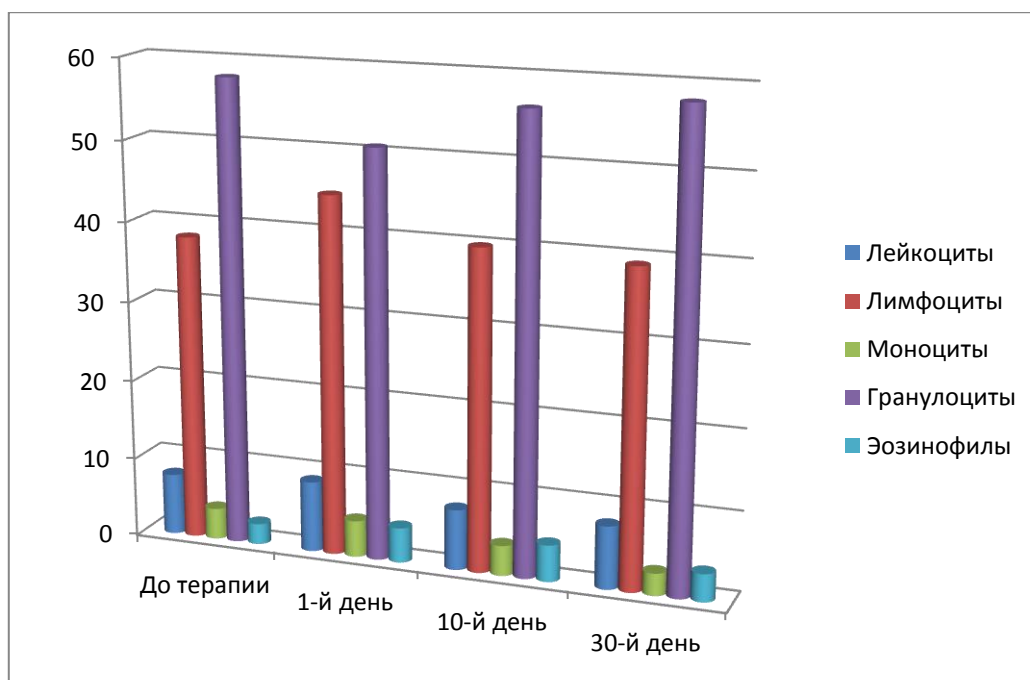


Рисунок 44 – Динамика гематологических показателей - лейкоциты, лимфоциты (%), моноциты (%), гранулоциты (%), эозинофилы (%)

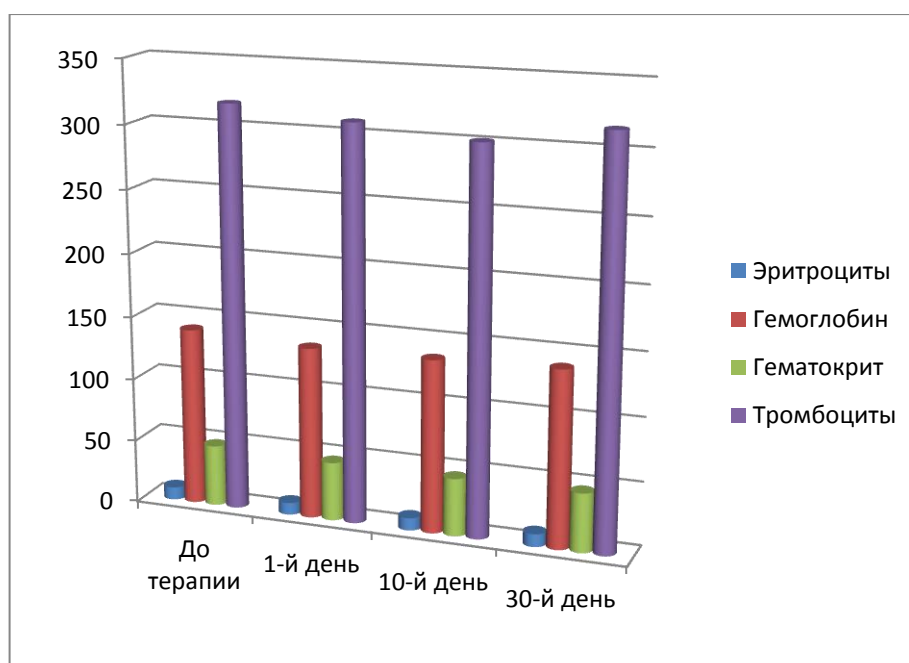


Рисунок 45 – Динамика гематологических показателей - эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты

При применении препарата «Рекоферон-Гамма» практически у всех животных, наблюдали повышение количества лейкоцитов с 1-го (17%) по 10-й (37%) дни в сравнении с показателями до начала терапии (таблица 23).

Таблица 23 – Динамика гематологических показателей при проведении иммунотерапии препаратом «Рекоферон-Гамма»

Показатель	Ед. измер.	До лечения	1-й день терапии	10-й день терапии	30-й день Терапии
Лейкоциты	х 10 <sup>9</sup> /L	6,7±0,68	7,84±0,43*	9,2±0,51*	8,97±0,63*
Лимфоциты	%	30,1±2,06	32,7±1,98	40,8±2,13*	24,1±2,09*
Моноциты	%	3,3±0,14	2,5±0,11*	2,7±0,17*	2,2±0,13*
Гранулоциты	%	66,6±2,1	64,8±2,17	56,5±2,11*	73,7±2,34*
Эритроциты	х 10 <sup>12</sup> /L	10,4±0,35	9,6±0,31	10,2±0,37	8,6±0,58*
Гемоглобин	g/L	133±2,03	132±2,31	129±2,07	110,4±2,29*
Гематокрит	%	45,9±0,94	45,4±0,87	45,2±0,97	41,1±0,89
Тромбоциты	х 10 <sup>9</sup> /L	301,6±31,4	292,3±30,7	278,7±28,9	290,3±30,2
Эозинофилы	%	2,7±0,42	4,9±0,39*	2,9±0,53	4,3±0,33*

*Примечание:* достоверность различий относительно контроля: \* –  $p \leq 0,05$ ;

На 30-й день иммунотерапии количество лейкоцитов превышало первоначальный показатель в среднем на 34%. Количество лимфоцитов на 1-й день от начала терапии повысилось до 9%, к 10-му дню до 36% и снизилось на 30 день ниже первоначального уровня на 20%. Процент моноцитов постепенно снижался к 30-му дню терапии и достиг уровня на 33% ниже первоначальных данных. Процент гранулоцитов снижался на следующий день от начала лечения до 3%, а к 10-му дню на 15%. С постепенным повышением к 30-му дню на 11% выше первоначального уровня. Количество эозинофилов повышалось в 1-й день на 80% и снижалось к 10-му дню до первоначального уровня. На 30-й день терапии регистрировалось увеличение процента эозинофилов до 60% от показателей до проведения терапии. Показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита постепенно снижались к 30 дню на 17, 17 и 10% соответственно. Данные представлены на рисунках 46, 47 в виде диаграмм. Количество тромбоцитов, при проведении иммунотерапии, имело тенденцию к уменьшению и на 30-й день находилось на 4% ниже первоначальных данных.

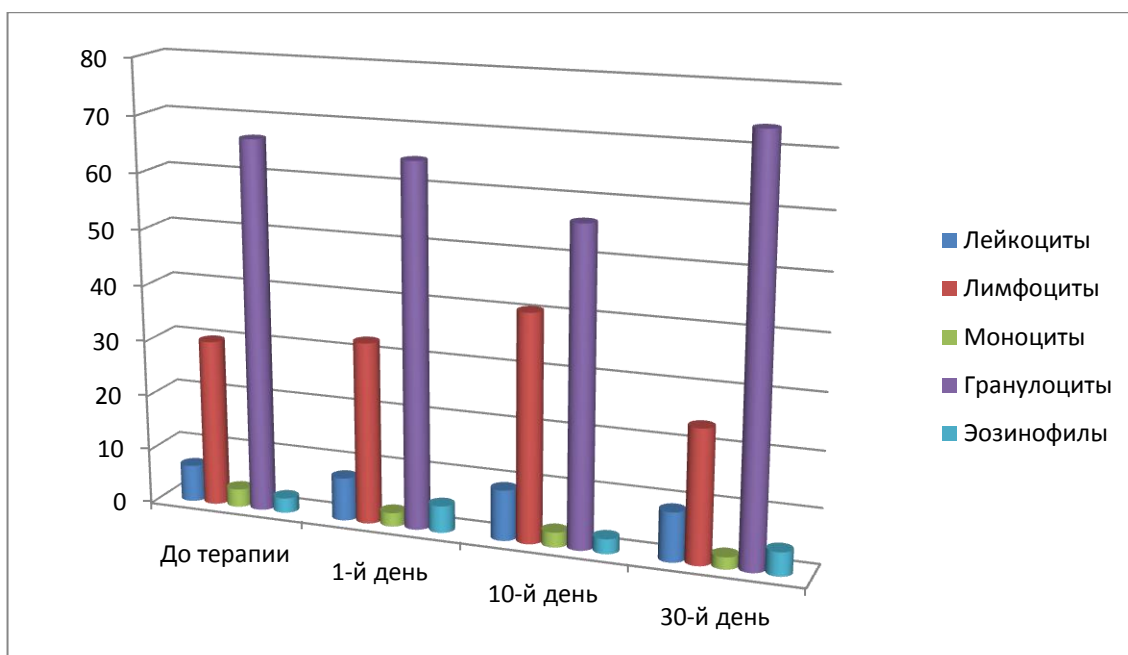


Рисунок 46 - Динамика гематологических показателей - лейкоциты, лимфоциты (%), моноциты (%), гранулоциты (%), эозинофилы (%)

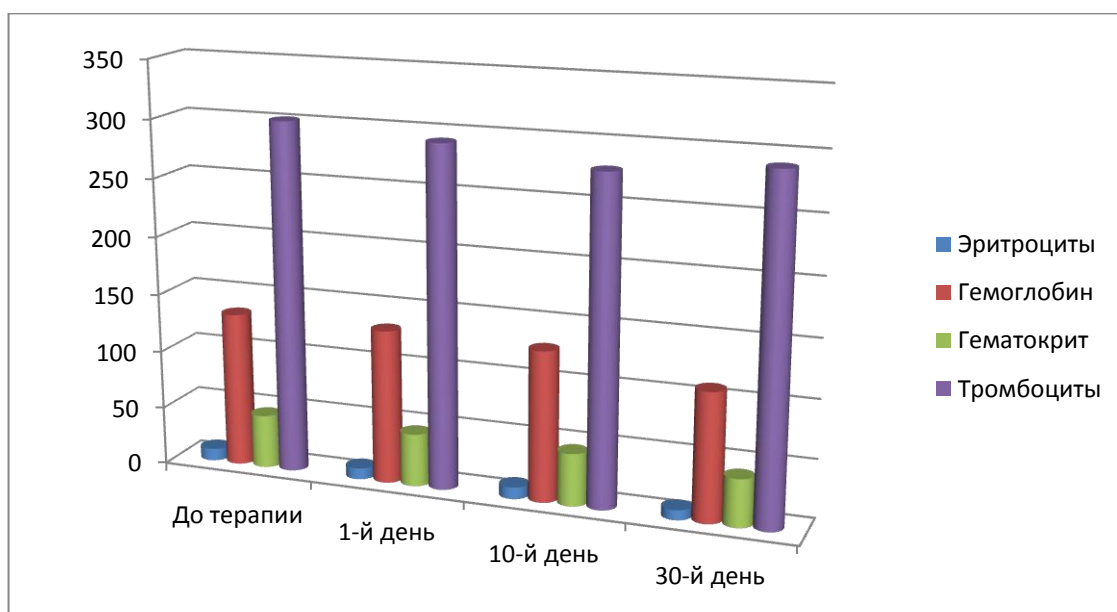


Рисунок 47 – Динамика гематологических показателей - эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты

Анализируя данные динамики картины крови на паллиативной иммунотерапии «Фелифероном» (таблица 24), можно отметить: повышение уровня лейкоцитов на 2-й день в среднем на 21%, на 9-й день на 26%, в сравнении с показателями до начала терапии. На 30-й день иммунотерапии, количество лейкоцитов превышало первоначальный показатель в среднем на 6%. Процентное отношение лимфоцитов максимально (до 57%) увеличивалось к 10-

му дню, а на 30-й день регистрировалось фактически первоначальное значение. Процентные показатели моноцитов и гранулоцитов, менялись в пределах 12-17%. Значительных изменений уровня эритроцитов и гемоглобина, а также гематокрита не наблюдалось, но к 30 дню показатели были несколько ниже показателей первого дня, в среднем на 10%, 23% и 15%. Колебания процента эозинофилов, по нашим наблюдениям не имели клинического значения. Количество тромбоцитов достоверно увеличивалось и к 30-му дню регистрировалось увеличение на 30% в сравнении с показателем до начала терапии. Данные представлены на рисунках 48, 49.

Таблица 24 - Динамика гематологических показателей при проведении иммунотерапии препаратом «Фелиферон»

Показатель	Ед. измер.	До лечения	1-й день терапии	10-й день терапии	30-й день терапии
Лейкоциты	$\times 10^9/L$	7,0 $\pm$ 0,78	8,5 $\pm$ 0,64*	8,9 $\pm$ 0,74*	7,5 $\pm$ 0,91
Лимфоциты	%	27,2 $\pm$ 1,74	33,9 $\pm$ 1,93*	42,8 $\pm$ 1,81*	25,5 $\pm$ 1,33
Моноциты	%	3,5 $\pm$ 0,17	3,9 $\pm$ 0,19	3,4 $\pm$ 0,11	3,4 $\pm$ 0,11
Гранулоциты	%	69,3 $\pm$ 1,84	62,2 $\pm$ 1,63*	53,8 $\pm$ 1,82*	71,1 $\pm$ 1,89
Эритроциты	$\times 10^{12}/L$	9,6 $\pm$ 0,45	8,5 $\pm$ 0,41	8,6 $\pm$ 0,37	8,7 $\pm$ 0,47
Гемоглобин	g/L	128,0 $\pm$ 4,8	99,8 $\pm$ 3,6*	102 $\pm$ 4,2*	116,0 $\pm$ 3,9*
Гематокрит	%	43,6 $\pm$ 1,6	38,0 $\pm$ 1,8	40,0 $\pm$ 1,7	40,6 $\pm$ 1,3
Тромбоциты	$\times 10^9/L$	283,7 $\pm$ 53,6	339,3 $\pm$ 51,4*	312,0 $\pm$ 52,1*	370,2 $\pm$ 50,2*
Эозинофилы	%	2,9 $\pm$ 0,34	3,4 $\pm$ 0,27*	2,0 $\pm$ 0,31*	2,9 $\pm$ 0,37

*Примечание:* достоверность различий относительно контроля: \* –  $p \leq 0,05$ ;

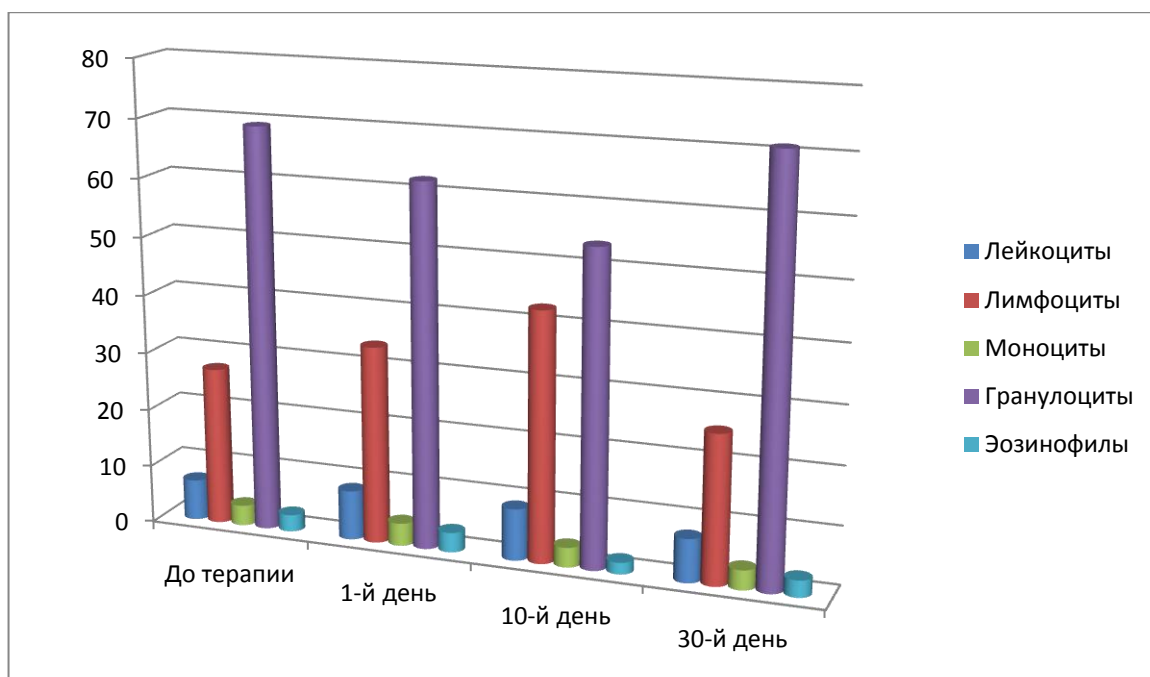


Рисунок 48 - Динамика гематологических показателей - лейкоциты, лимфоциты (%), моноциты (%), гранулоциты (%), эозинофилы (%)

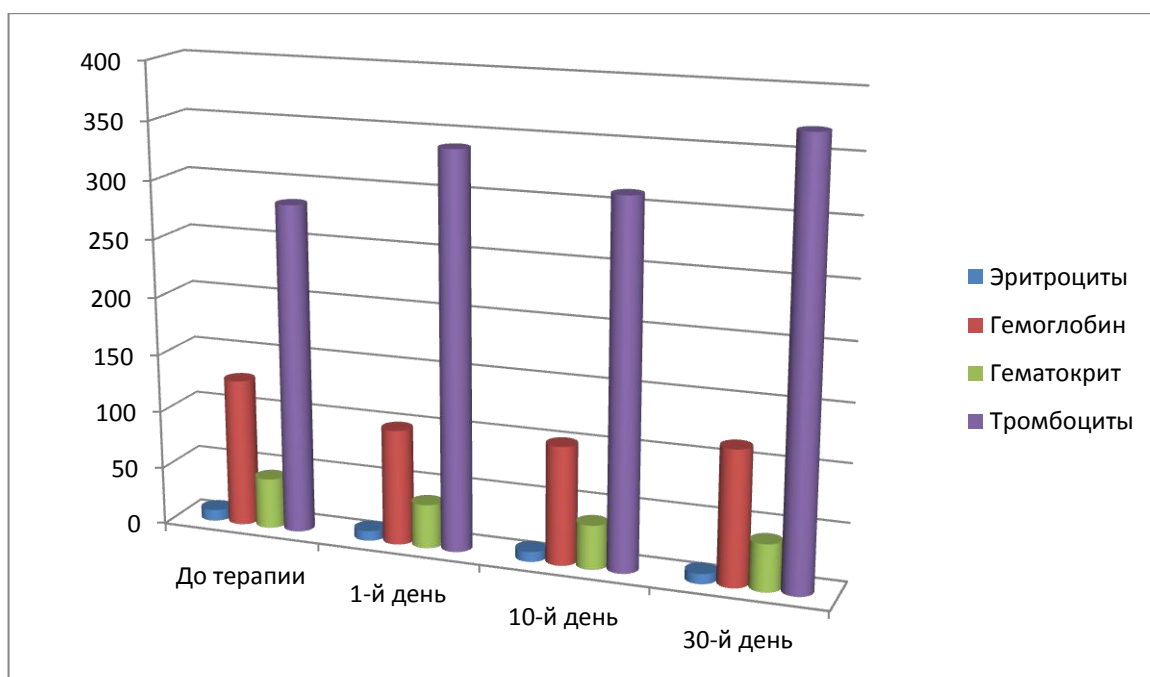


Рисунок 49 – Динамика гематологических показателей - эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты

При проведении паллиативной иммунотерапии рака молочной железы III и IV стадий у кошек, случаев полной и частичной регрессии новообразования не наблюдалось. Но стабилизация неопластического процесса отмечена в 87% случаев (n=60). В 13% случаев (n=9) наблюдалось прогрессирование процесса.

Максимальный терапевтический эффект отмечали в период с 3-го по 9-й день на Лайффероне (70%) и на Рекофероне-Гамма (74%), с 14 по 30 день на Фелифероне (78%). Продолжительность лечебного эффекта не менее 4-х недель при применении интерферонов «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон» составила 70, 30 и 87% соответственно. Более высокие результаты, полученные при паллиативной иммунотерапии интерфероном «Фелиферон» вероятнее всего связаны с его видовой специфичностью. Общая выживаемость на период проведения курса иммунотерапии (30 дней) и последующих 4-х недель составила 87% (n=60). Безметастатическая выживаемость на паллиативной иммунотерапии выявлена в 87% (n=60) случаев. Медиана продолжительности жизни на медикаментозной терапии Лайффероном больше 6-ти месяцев, наблюдалась в 39% случаев (n=9), свыше 4-х месяцев в 43,5% случаев (n=10) и 4,5% (n=1) более 2-х месяцев. Медиана продолжительности жизни на терапии Рекофероном-Гамма в 17,4% случаев (n=4) превысила 2 месяца, в 34,8% (n=8) больше 4-х и в 34,8% (n=8) свыше 6-ти месяцев. Медиана продолжительности жизни при терапии Фелифероном в 82,5% случаев (n=19) превышает 6 месяцев и только 4,5% (n=1) больше 4-х месяцев.

Уменьшение первоначальных размеров опухоли свыше 30%, регистрировали при терапии иммуномодулятором «Фелиферон» у 5 кошек (21,8%), свыше 20% в 6 случаях (26,1%) в группе. Регрессия от 10% до 20% при применении Фелиферона наблюдалась у 6 животных (26,1%), Лайфферона у 4-х кошек (17,4%) в каждой группе. По результатам наших исследований, на иммунотерапии РМЖ кошек препаратом «Рекоферон-Гамма», случаев регрессии опухоли свыше 10% не зарегистрировано. Регрессия новообразования до 10% была отмечена на иммунотерапии Рекофероном-Гамма в 11 случаях (47,8%), Фелифероном у 3-х (13%) и Лайффероном у 11 животных (47,8%) в каждой из групп. Применяя препарат «Рекоферон-Гамма» нами была зарегистрирована регрессия опухоли до 5% у 8-ми кошек (34,8%) и увеличение массы новообразования до 5% у одного животного (4,4%), что также соответствует критерию стабилизация процесса.



Регрессия новообразования до 5% при применении Лайфферона зарегистрирована у 5 кошек (21,8%).

Одним из важных критериев оценки эффективности лекарственной терапии, является качество жизни пациента, как динамический показатель процесса лечения. «Раковая кахексия» является одним из самых важных паранеопластических проявлений. Характеризуется этот процесс, значительной и резкой потерей массы тела, из-за усиленного распада белков скелетной мускулатуры, а также утратой жировой ткани. В развитии паранеопластической кахексии, немаловажную роль играет сама опухоль, являясь «ловушкой» для глюкозы и азота. Однако ведущая роль в развитии раковой кахексии отводится цитокинам. Проявляется кахексия снижением аппетита, вплоть до анорексии и истощением онкологических больных животных. Исходом паранеопластической кахексии является смерть организма. По этому, оценивая качество жизни пациента на лекарственной терапии, критерии сохранение массы тела и аппетита, носят важный прогностический характер. По результатам исследования, сохранение массы тела на паллиативной иммунотерапии в 78% случаев наблюдалось на терапии Фелифероном, в 65% на терапии Лайффероном и в 48% на терапии Рекофероном-Гамма. Сохранение аппетита в 83% случаев наблюдалось при использовании Фелиферона, в 78% на Лайффероне и 61% на Рекофероне-Гамма. Одним из симптомов связанным с заболеванием и его лечением является «болевого синдром». Этот термин применяется для оценки качества жизни в медицине человека и включает в себя проявление таких симптомов, как боль, одышка, побочные эффекты, связанные с применением лекарственных средств и т.д. Нами собраны анамнестические данные, позволяющие объединить совокупность симптомов и поведенческих особенностей животного, в критерий «болевого синдром» для формирования более объективной оценки качества жизни. По результатам исследования, отсутствие болевого синдрома на иммунотерапии Лайффероном наблюдалась в 65% случаев. На терапии Рекофероном-Гамма в 48% и Фелифероном в 83% случаев. Проявления признаков беспокойства и болезненности новообразования, были зарегистрированы при аденокарциномах с

симптомами воспаления и/или «феноменом деструкции» опухоли, на фоне усиления воспалительной реакции. Достоверных побочных эффектов и реакций, влияющих на общесоматическое состояние животных, при проведении системной иммунотерапии РМЖ кошек иммуномодуляторами «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон» нами не выявлено.

### 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Опухоли молочной железы в г. Волгограде диагностируются в 64% случаев от общего количества новообразований у кошек. Пик заболеваемости отмечается в возрасте от 8 до 12 лет (51%). Неоплазии регистрируются в 91% случаев у некастрированных кошек. Наиболее предрасположены к возникновению опухолей молочной железы кошки сиамской и персидской пород.
2. Характерными ультразвуковыми дифференциально-диагностическими критериями, при узловой форме рака молочной железы у кошек являются: неправильная форма опухоли, преимущественно анэхогенность, нечеткость границ, дорсальное псевдоусиление и боковые акустические тени, васкуляризация Тип 3 и Тип 4, горизонтальная ориентация роста опухоли. При раке молочных желез у 98% кошек преобладающим является смешанный (интра- и перинодулярный) тип кровотока.
3. Рак молочной железы диагностирован у 271 животного (89%). Причем, узловая форма диагностирована у 243, а диффузная - у 28 кошек. Один опухолевый узел выявлен в 148 случаях, более одного - у 66 кошек и диссеминированная форма – у 29 животных. Опухоли до 1 см в диаметре диагностированы у 2-х животных, от 1 до 3 см - у 92 кошек и свыше 3-х см - у 186 животных (61%).
4. При цитологическом исследовании в 269 случаях (99%) диагностировали аденокарциному молочной железы. Преобладающим морфологическим типом при гистологическом исследовании операционного материала являлись аденокарциномы (78%). Низко дифференцированный рак молочных желез регистрировали в 67%, умеренно дифференцированный - в 29% и высоко дифференцированный - в 4% случаев.
5. Стабилизация процесса при паллиативной иммунотерапии зарегистрирована у 60 (87%) животных. Медиана продолжительности жизни более 6-ти месяцев на исключительно медикаментозной терапии, зарегистрирована при применении препаратов: «Лайфферон» - у 9 (39%), «Рекоферон-Гамма» - у 8 (34,8%) и «Фелиферон» - у 19 (82,5%) кошек.

Улучшение качества жизни при паллиативной терапии иммуномодуляторами «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон» заключается:

- в сохранении аппетита у 78, 61 и 83% кошек соответственно;
- в сохранении массы тела у 65, 48 и 78% кошек соответственно;
- в отсутствии болевого синдрома у 65, 48 и 83% животных соответственно.

Максимальный терапевтический эффект при использовании различных рекомбинантных интерферонов отмечали:

- при иммунотерапии препаратом «Лайфферон» в период с 3 по 9 день у 16 животных (70%), с 9 по 14 дни у 7 кошек (30%);
- при применении препарата «Рекоферон-Гамма» в период с 3 по 9 день у 17 (74%) животных, а с 9 по 14 день у 6 (26%) животных;
- при использовании иммуномодулятора «Фелиферон» в период с 3 по 9 день у 3-х кошек (13%), с 9 по 14 день у 2-х животных (9%) и с 14 по 30 дни у 18 кошек (78%).

Продолжительность лечебного эффекта свыше 4-х недель при применении интерферонов «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон» составила 70, 30 и 87% соответственно.

6. При проведении паллиативной терапии у кошек иммуномодуляторами «Лайфферон», «Рекоферон-Гамма» и «Фелиферон» не отмечается побочных эффектов и реакций организма, влияющих на общесоматическое состояние животных. Лучший лечебный эффект отмечается при применении видоспецифичного интерферона «Фелиферон».

#### 4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

1. Рекомендуется использовать, в комплексе диагностических мероприятий, при РМЖ у кошек ультразвуковое исследование молочной железы, как один из информативных и объективных методов визуальной диагностики.
2. При невозможности применения химиотерапии, в качестве первого этапа комплексного лечения рака молочной железы III-й стадии у кошек, необходимо проводить предоперационную иммунотерапию, с последующей мастэктомией. При диссеминированной форме и IV-й стадии рака молочной железы следует проводить паллиативную иммунотерапию.
3. При проведении паллиативной иммунотерапии рака молочной железы у кошек, рекомендуется применение иммуномодулятора «Фелиферон» по следующей схеме: 1-й этап – ежедневное в/мышечное введение препарата в течение 10 дней, в дозе 500 тыс. МЕ на животное; 2-й этап – в/мышечное введение препарата каждые 48 часов, в дозе 500 тыс. МЕ на животное, 10 инъекций. При положительной динамике и отсутствии стимуляции роста опухоли, курс иммунотерапии, рекомендуется повторить с интервалом в 30 дней.

## 5. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

ОМЖ – опухоль молочной железы

РМЖ – рак молочной железы

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

МЖ - молочная железа

ЛУ – лимфатический узел

ФЕНОМЕН ДЕСТРУКЦИИ ОПУХОЛИ – склонность злокачественных опухолей к распаду и нарушению целостности кровеносных сосудов. Клинически проявляется кровотечением.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ МАММОГРАФИЯ – ультразвуковое исследование молочной железы. Неинвазивный высокоинформативный метод, основанный на разной способности тканей пропускать ультразвук

ТРАНСДУКТОР – датчик прибора. Различают линейный, конвексный, микроконвексный, фазированный и т.д.

ЭХОГЕННОСТЬ – способность тканей или органов отражать ультразвук. Различают гиперэхогенные, гипоехогенные и анэхогенные структуры

ЭХОСТРУКТУРА – изображение структуры тканей или органов, полученное при отражении ультразвуковых сигналов. Структура может быть однородной и неоднородной

АРТЕФАКТЫ – ложные изображения

АКУСТИЧЕСКАЯ ТЕНЬ – формируется за сканированным объектом с сильно поглощающей или отражающей ультразвук способностью

БОКОВЫЕ АКУСТИЧЕСКИЕ ТЕНИ – являются артефактом, возникающим при преломлении или интерференции ультразвуковых волн. Это происходит при «падении» ультразвукового луча по касательной на выпуклую поверхность

ДОРСАЛЬНОЕ ПСЕВДОУСИЛЕНИЕ – возникает позади структур, со слабой способностью поглощения ультразвуковых волн

ГМ-КСФ (гранулоцитарно - макрофагальный колониестимулирующий фактор), стимулирует стволовые клетки костного мозга к образованию к образованию в

агаре смешанных колоний, состоящих из гранулоцитов (эозинофильные гранулоциты в том числе) и макрофагов

Г – КСФ – гранулоцитарно колониестимулирующий фактор

ЦИТОКИНЫ - регуляторы иммунных реакций. Специфические белки, с помощью которых разнообразные клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий. Цитокины являются важным элементом при взаимодействии разных лимфоцитов между собой и с фагоцитами

ИНТЕРФЕРОНЫ - белки (гликопротеины), вырабатываются в организме животного и человека лимфоцитами, фибробластами, макрофагами

ИЛ-1 (IL-1) - медиатор острого и хронического воспаления, стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, активирует лимфоциты и нейтрофилы

ИЛ-3 (IL-3) - ростовой и дифференцирующий фактор для наиболее ранних предшественников кроветворных клеток, является цитокином из группы гемопоезинов. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку промежуточных клеток-предшественников, а также дифференцировку поздних клеток-предшественников в мегакариоциты, гранулоциты, моноциты и эритроциты.

## 6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амоев, З.В. Применение интерферона альфа-2 в лечении больных диссеминированным почечно-клеточным раком после паллиативной нефрэктомии / З.В. Амоев, В.А. Атдуев, А.В. Алясова, В.Н. Дубровин // Нижний Новгород: Нижегородской ГМА, Современные технологии в медицине. Выпуск №4, 2011. – С.45-50
2. Артамонова, Е.В. Место иммуномодуляторов в терапии рака молочной железы / Е.В. Артамонова // М.: ООО «АБВ-пресс», Опухоли женской репродуктивной системы №1-2, 2007. - С.23-26
3. Барр, Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний собак и кошек / Ф. Барр – М.: ООО «АКВАРИУМ ПРИНТ», 2004.-208с.
4. Белов, А.Д. Болезни собак и кошек: Справочник / А.Д.Белов, Е.П. Данилов, И.И. Дукур - М.: Агропромиздат, 1990. – 368с.: ил.
5. Берсенев, А.В. Клеточная генная иммунотерапия меланомы /А.В. Берсенев // М.: ООО «Институт стволовых клеток человека», Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. № 4 (8), 2006 - С.26
6. Бибина, И.Ю. Новый подход к консервативному лечению новообразований у собак / И.Ю. Бибина, А.А. Кладиев // М.: «Издательский Дом», Материалы XIV Международного Московского Конгресса по болезням мелких домашних животных, 2006.- С.67.
7. Болотов, В.Ц. Использование метода цитологического исследования в диагностике опухолей у собак / В.Ц. Болотов, С.П. Ханхасыков // Казань, Ветеринарная медицина домашних животных: Сборник статей. Вып. 5, 2008. – С.49-51.
8. Вилковыский, И.Ф. Диагностика и лечение новообразований печени / И.Ф.Вилковский // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №1, 2006. – С.14-17
9. Волков, С.В. Комплексные методы лечения опухолей молочной железы у кошек / С.В. Волков, Н.А. Татарникова // Аграрный вестник Урала, №11 (53), 2008. – С.34-35



10. Гиршов, А. В. Новообразования головного мозга собак и кошек / А.В. Гиршов, А.В. Албул // СПб.: Ветеринарный Петербург, №2, 2013. – С.2-8
11. Горинский, В.И. Ретроспективный анализ распространения онкологических заболеваний у собак / В.И. Горинский, В.В. Салаутин // Казань: Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины, Т.223 (III), 2015. - С.48-51.
12. Горинский, В.И. Инновационный подход к тактике лечения новообразований молочных желез / В.И. Горинский, В.В. Салаутин // Саратов: Саратовский ГАУ, Сборник научных работ, 2015.- С.13-15.
13. Горинский, В.И. Неoadьювантная системная терапия препаратом «Лигфол» цистоаденомы молочной железы у кошек / В.И. Горинский, В.В. Салаутин, С.Е. Салаутина // Саратов: Саратовский ГАУ, Аграрный научный журнал, №2, 2016.- С.7-9.
14. Горинский, В.И. Метод внутриартериальной регионарной химиотерапии рака молочных желез у собак / В.И. Горинский, В.В. Салаутин // Саратов:Саратовский ГАУ, Материалы Международной научно-практической конференции, 2016. - С.18-23.
15. Горинский, В.И. Иммуноterapia вирусного папилломатоза собак / В.И. Горинский, В.В. Салаутин // Саратов: Саратовский ГАУ, Материалы Международной научно-практической конференции, 2016.- С.35-39.
16. Горинский, В.И. Системная иммуноterapia первично иноперабельного местно-распространенного рака молочных желез кошек / В.И. Горинский, В.В. Салаутин // М.: Научная жизнь, №6, 2016.- С.23-33.
17. Горинский, В.И. Ретроспективный анализ распространения новообразований молочной железы у кошек / В.И. Горинский, В.В. Салаутин // СПб.: Сборник публикаций научного журнала "Globus" по материалам XII международной научно-практической конференции: «Достижения и проблемы современной науки» г. Санкт-Петербурга: сборник со статьями, 2016. – С.25-29
18. Гоф, А.Породная предрасположенность к заболеваниям у собак и кошек / А. Гоф, А. Томас - М.: ООО «Аквариум-Принт», 2005. – 448 с.

19. Демидов, Л.В. Адьювантное лечение меланомы кожи: Российские клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и мнении экспертов /Л.В. Демидов, И.В. Поддубная, Г.Ю. Харкевич // М.: Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, т.22, №2, 2011. – С.3-11.
20. Заболотская, Н.В. Ультразвуковая маммография /Н.В. Заболотская, В.С. Заболотский - М.: «Медицинская газета», 1997. – С.104
21. Ибишов, Д.Ф. Сравнительная характеристика различных видов анестезии при овариогистерэктомии у кошек / Д.Ф. Ибишов, А.В.Белов // Омск: «Литера», Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ветеринарной хирургии», 5 февраля 2016. – С.83-87
22. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей почки / Е.Н. Имянитов // СПб.: ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Практическая онкология, т.6, № 3.– 2005. - С.137-140.
23. Исаков, В.А. Опыт применения циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции / В.А. Исаков, Д.К. Ермоленко, С.Б. Гончаров, К.Д. Ермоленко // М.: РМЖ, том 17, № 16 (355), 2009. – С.1035
24. Йин, С. Полный справочник по ветеринарной медицине мелких домашних животных / С. Йин - М.: ООО «Аквариум-Принт», 2008. – 1024 с.: ил.
25. Кампова-Полевая, Е.Б. Иммуноterapia рака молочной железы / Е.Б. Кампова-Полевая // М.: Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН №5, 1994.- С.47-54
26. Козлов, Н.А. Опухоли головного мозга у собак и кошек [электронный ресурс] / Н.А. Козлов, С.Е. Крышкина // Центр ветеринарной неврологии и нейрохирургии, 2016 - Режим доступа:<http://neurovet.ru/opuholi-golovnogo-mozga/>
27. Кравец, Б.Б. Лечение больных меланомой кожи и рака почки Ронколейкином в комбинации с Реафероном и низких доз циклофосфана / Б.Б. Кравец, С.М. Костенко // Воронеж: Сборник докладов региональной научно-практической конференции Доказательная медицина, Стендовая сессия «Клиническое наблюдение, статистическое обобщение, модели процесса» (Часть 2 из 4), январь 2000. - С.1/3-3/3

28. Кузнецова, А.Л. Анализ эффективности различных методов лечения фибросаркомы у кошек на примере четырех протоколов / А.Л. Кузнецова, М.В. Родионов, М.А. Шиндина // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №3, 2015. – С.12-15
29. Леонард, Р.А. Гломерулонефриты кошек: современные методы диагностики, лечения и профилактики / Р.А. Леонард - Челябинск: PURINA, 2010. - 75с.: ил.
30. Лозовская, Е.А. Мониторинг онкологических заболеваний мелких домашних животных в условиях города Иркутска / Лозовская, Е.А., Силкин И.И. // Вестник ИрГСХА, № 51, 2012. - С. 89-94.
31. Лозовская, Е.А. Морфологическая характеристика злокачественных опухолей молочной железы у собак, содержащихся в условиях города Иркутска / Лозовская, Е.А., Силкин И.И. // Вестник ИрГСХА, № 53, 2012. - С. 84-88.
32. Лозовская, Е.А. Перспективы применения нанокompозита серебра при лечении онкологических заболеваний мелких домашних животных / Лозовская, Е.А., Силкин И.И. // ИрГСХА, Региональная научно -практическая конференция "Современные проблемы и перспективы развития АПК", 25-27 февраля 2014 г. – С. 48-51
33. Маннион, П. Ультразвуковая диагностика заболеваний мелких домашних животных / П. Маннион - М.: «Аквариум-Принт», 2008.- 320 с.: ил.
34. Маннова, М.С. Клинико-морфологические особенности аденом серных желез у кошек / М.С. Маннова, В.Г. Турков // Ставрополь: «Энтропос», Вестник ветеринарии, №4 (59). 2011 – С.101-102
35. Маннова, М. С. Новообразования наружного слухового прохода у кошек: клинико-морфологическое исследование. Автореф. дис. ... канд. биолог.наук: 06.02.01 / Маннова Мария Сергеевна - Саранск, 2011. - 20 с.
36. Маурчева, В.Н. Применение близкофокусной рентгенотерапии при лечении базальноклеточного рака у плотоядных / В.Н. Маурчева, А.А. Волков // М: «Издательский Дом», Материалы XIV Международного Московского Конгресса по болезням мелких домашних животных, 2006.- С.69

37. Маурчева, В.Н. Комплексный подход к системе диагностики и лечения злокачественных неоплазий кожи у плотоядных: автореф. дис. ... канд. вет.наук: 16.00.01, 16.00.02 / Маурчева Валентина Николаевна - Саратов, 2007. - 22 с.
38. Митрушкин, Д.Е. Опухоли гортани у кошек / Д.Е. Митрушкин, А.Н. Кузнецова, А.А. Шимширт, Л.В. Голуб, Е.А. Корнюшенков // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №2, 2015. – С.22-26
39. Митрушкин, Д.Е. Лимфома костей у собак и кошек / Д.Е. Митрушкин, Е.А. Корнюшенков // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №3, 2014. – С.28-33
40. Моисеев, А. Н. Рекоферон-гамма: применение у мелких домашних животных / А.Н. Моисеев, П.И. Барышников, Е.Д. Сахарова, И.В. Духовлинов, А.А. Резяпкин - СПб: Альтер Эго, 2016. – 24 с.
41. Немкова, О.С. Клинико-морфологическая диагностика новообразований молочной железы у кошек / О.С. Немкова, Н.В. Донкова // Краснодар: Вестник КрасГАУ, №1, 2012. - С.143-146
42. Патерсон, С. Кожные болезни кошек / С.Патерсон - М.: «Аквариум Принт», 2014. – 168с.:ил.
43. Пенник, Д. Атлас по ультразвуковой диагностике. Исследование у собак и кошек / Д. Пенник, М.А. д'Анжу - М.: «Аквариум Принт», 2015.- 504 с.:ил.
44. Платинский, Л.В. Возможности иммунотерапии в онкологической практике / Л.В. Платинский, В.В. Брюзгин, Ю.И. Подистов // М.:РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Российский биотерапевтический журнал №4. том 7, 2008. – С.86-94
45. Полиматиди, В.О. Возможности лекарственной терапии лимфомы кошек по схеме СОР (винкристин, циклофосфан, преднизолон) / В.О. Полиматиди, М.Н. Якунина, А.Л. Кузнецова, А.А. Шимширт // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №3, 2014 – С.12-14
46. Попович, А.М. Справочник по иммунотерапии для практического врача / А.М. Попович - СПб.: "Диалог", 2002. - С. 335-352.

47. Семченкова, М.Л. Опухоли головного мозга у мелких домашних животных, диагностика, лечение, наш опыт наблюдений на примере 7 клинических случаев [электронный ресурс] / М.Л. Семченкова, С.А. Ягников, К.В. Лисицкая, Ю.В. Кривова, А.С. Брюховецкий // Материалы XVII Московского международного конгресса по болезням мелких домашних животных, 2009.- Режим доступа: <http://webmvc.com/show/show.php?sec=12&art=36>
48. Симпсон, Д.У. Болезни пищеварительной системы собак и кошек / Д.У. Симпсон, Р.У. Элс - М.: «Аквариум Принт», 2013.- 348 с.
49. Соколова, Т.М. Активность генов системы интерферона в клетках аденокарциномы толстого кишечника НСТ-116: регуляция рекомбинантными интерферонами-альфа-2 из бактериальных и растительных продуцентов / Т.М. Соколова, Е.Н. Кособокова, А.Н. Шувалов // М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Российский биотерапевтический журнал №3 том 12, 2013. – С.39-44
50. Сотников, В.В. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных опухолей головного мозга у собак и кошек: возможности и перспективы / В.В. Сотников // М.:ООО Медфорум. Vethparma№2, 2011. - С.72-77
51. Сотников, В.В. Опухоли носовой полости / В.В. Сотников // СПб.: Ветеринарный петербург №5, 2015. - С.11-13
52. Старченков, С.В. Болезни собак и кошек. Комплексная диагностика и терапия : учеб. пособие / С.В. Старченков, А.А. Стекольников, Р.М. Васильев, Н.В. Головачева - СПб.: СпецЛит, 2013. – 925 с.: ил.
53. Сутер, П. Болезни собак / П. Сутер, Б. Кон - М.: «Аквариум Принт», 2011.- 1360с.
54. Татарникова, Н. А. Оперативное лечение опухолей животных и их гистологическая характеристика / Н.А. Татарникова, М.Г. Чегодаева // Оренбург: Известия ОГАУ, №6 (38), 2012. – С.94-95
55. Татарникова, Н. А. Влияние канцерогенных факторов окружающей среды на развитие онкологических заболеваний у животных / Н.А. Татарникова, М.Г. Чегодаева // Оренбург: Известия ОГАУ, №5 (43), 2013. – С.92-94

56. Трофимцов, Д.В. Онкология мелких домашних животных /Д.В. Трофимцов, И.Ф. Вилковский, М.А. Аверин с соавт. – М.: «Научная Библиотека», 2017. – 574с.
57. Тюляндин, С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова - М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН», 2010.- 436с.
58. Уайт, Р. Онкологические заболевания мелких домашних животных / Р.Уайт - М.: «Аквариум Принт», 2016. – 352с.: ил.
59. Федоров, Ю.Н. Иммунодефициты домашних животных / Ю.Н. Федоров, О.А. Верховский - М.:НПВЗ «АО Ветзвероцентр», 1996.- 95с.
60. Федотова, О.Ю. Случаи плоскоклеточного рака глаза у собаки и кошки / О.Ю. Федотова, А.Л. Кузнецова, О.А. Глебова, Д.Е. Митрушкин // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №4, 2015 – С.32-35
61. Фентон, Р. Клеточная биология злокачественных новообразований [электронный ресурс] / Р. Фентон, Д. Лонго // Биология и медицина, 2002.-Режим доступа:  
<http://medbiol.ru/medbiol/har/0025fb57.htm#0062a471.htm>
62. Фомичева, Д.В. Возможности адъювантной химиотерапии рака молочной железы у кошек /Д.В. Фомичева, Е.М. Концевая // М.:Сборник тезисов 4-й всероссийской конференции по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных, 2008. – С.28-29
63. Фомичева, Д.В. Хирургическое лечение и послеоперационная химиотерапия опухолей молочных желез у кошек: дис. ...канд. вет. наук : 06.02.04, 06.02.01 / Фомичева Дарья Владимировна.- М.: 2010.- 112 с.: ил.
64. Ханхасыков, С.П. Цитологическое исследование – как метод быстрой диагностики новообразований у собак и кошек / С.П. Ханхасыков // Уссурийск: Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы Научно-практической конференции (16-17 ноября 2003 г.), 2003. – С.91-92.
65. Ханхасыков, С.П. Цитологическое исследование как метод диагностики новообразований у животных / С.П. Ханхасыков, Е.В. Ерженина // Улан-Удэ:

Актуальные аспекты экологической, сравнительно-видовой, возрастной и экспериментальной морфологии: материалы Международной научно-практической конференции (24 – 27 июня 2004 г.), 2004. – С.285.

66. Ханхасыков, С.П. Морфологические методы диагностики опухолей у собак / С.П. Ханхасыков // Вестник Бурятской ГСХА им. В.Р. Филиппова. № 1 (26), 2012. – С.195-197.

67. Ханхасыков, С.П. Значение цитологической диагностики новообразований при их оперативном лечении / С.П. Ханхасыков, В.К. Васильев, А.Д. Цыбикжапов // Вестник Бурятской ГСХА им. В.Р. Филиппова. № 3 (28), 2012. – С.148-150.

68. Ханхасыков, С.П. Клинико-морфологическое проявление онкологических заболеваний мелких домашних животных в экологических условиях г. Улан-Удэ / С.П. Ханхасыков, Л.В. Хибхенов, С.С. Тармакова // Вестник Бурятской ГСХА им. В.Р. Филиппова, № 2 (31), 2013. – С.19-24.

69. Ханхасыков, С.П. Возможности цитологического метода при диагностике новообразований у животных / С.П. Ханхасыков // Барнаул: Аграрная наука – сельскому хозяйству: материалы VIII Международной научно-практической конференции (6-7 февраля 2013 года). Кн. 3., 2013. – С.419-420.

70. Ханхасыков, С.П. Онкологические заболевания собак в экологических условиях г. Улан-Удэ / С.П. Ханхасыков, В.О. Косинская, А.С. Тихенко // Казань: Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. Выпуск № 222 (2), 2015. – С.236-239

71. Чандлер, Э.А. Болезни кошек / Э.А. Чандлер, К.Д. Гаскелл, Р.М. Гаскел - М.: Аквариум Принт, 2011. – 688с.: ил.+24 стр. цв. вкл.

72. Шабанов, А.М. Ультразвуковая диагностика внутренних болезней мелких домашних животных / А.М. Шабанов, А.И. Зорина, А.А. Ткачев-Кузьмин, Н.М. Зуева, Н.А. Кайдановская - М.: КолосС, 2005.-138с.

73. Шимширт, А.А. Опухоли кожи у собак и кошек [электронный ресурс] / А.А. Шимширт, А.Л. Кузнецова // М.: Материалы XVII Московского международного конгресса по болезням мелких домашних животных, 2009.- Режим доступа:

<http://webmvc.com/show/show.php?sec=12&art=40>

74. Южакова, Д.В. Иммуноterapia злокачественных новообразований (обзор) / Д.В. Южакова, М.В. Ширманова, Т.Ф. Сергеева, Е.В. Загайнова, К.А. Лукьянов // Нижний Новгород: ГОУ ВПО НижГМА Росздрава. Современные технологии в медицине, том 8, №1, 2016 – С.173-182
75. Якунина, М.Н. Рак молочной железы у собак и кошек / М.Н. Якунина, В.А. Голубева, Д.В. Гаранин - М.: "КолосС", 2010. - 80 с.
76. Якунина, М.Н. Рак молочной железы у собак и кошек / М.Н. Якунина // М.:ООО Медфорум. Vetpharma, №21, 2011. - С.64-70
77. Якунина, М.Н. Лимфома (лимфосаркома) / М.Н. Якунина // М: Ветеринария, №4, 2016. – С.77-79
78. Якунина, М.Н. Современный подход к лекарственной терапии спонтанного рака молочной железы у собак и кошек / Н.М. Якунина // М.: ООО «Издательство «Логос Пресс», Российский ветеринарный журнал, МДЖ, №2, 2014. – С.38-41
79. Argyle,D.J. Decision Making in Small Animal Oncology / D.J Argyle, M.J. Brearley, M.M. Turek – В.:Wiley-Blackwell. 2008. - P.408
80. Antuofermo, E. Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs—a model of breast cancer /E. Antuofermo, M.A. Miller, S. Pirino // USA: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 16 (11), 2007. - P.2247–2256
81. Arnesen, K. Hundekreftregisteret i Norge 1990-1998 Rapport om prosjektet Kreft hos hund [электронный ресурс] / К. Arnesen, Н.Gamlem, E. Glattre, J. Grondalen, L. Мое, К. Nordstoga // Norsk Veterinaertidsskrift, 112,3, 2000. – Режим доступа: [http://www.kreftforskning-hund.no/uploads/arnesen\\_nvt.pdf](http://www.kreftforskning-hund.no/uploads/arnesen_nvt.pdf)
82. Benjamin, S.A. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles [электронный ресурс] / S.A. Benjamin, A.C. Lee, W.J. Saunders // Vet Pathol, 1999. – Режим доступа: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1354/vp.36-5-423>
83. Bomhard, von D. Praxis der OnkologiebeiHund und Katze / von D. Bomhard - Stuttgart: In Nolte I & Nolte Epidemiologie. Enke, 2001.- P.23



84. Bonnett, B.N. Mortality in over 350,000 Insured Swedish dogs from 1995–2000: I. Breed-, Gender-, Age- and Cause-specific Rates [электронный ресурс] / B.N. Bonnett, A. Egenvall, P. Olson // Acta Vet Scand, 46 (3), 2005. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1624819/>
85. Bonnett, B.N. Age patterns of disease and death in insured Swedish dogs, cats and horses [электронный ресурс] / B.N. Bonnett, A. Egenvall // J Comp Pathol, 2010. – Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/40026254\\_Age\\_Patterns\\_of\\_Disease\\_and\\_Death\\_in\\_Insured\\_Swedish\\_Dogs\\_Cats\\_and\\_Horses](https://www.researchgate.net/publication/40026254_Age_Patterns_of_Disease_and_Death_in_Insured_Swedish_Dogs_Cats_and_Horses)
86. Borrego, J.F. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007) / J.F. Borrego, J.C. Cartagena, J. Engel // PubMed Journals, Veterinary and Comparative Oncology, 2009. – P.213–221
87. Burrai, G.P. Spontaneous feline mammary intraepithelial lesions as a model for human estrogen receptor - and progesterone receptor-negative breast lesions [электронный ресурс] / G.P. Burrai, S.I. Mohammed, M.A. Miller, V. Marras, S. Pirino, M.F. Addis, S. Uzzau, E. Antuofermo // BMC Cancer, 2010. - Режим доступа: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-156>
88. Chang, C.C. Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors / C.C. Chang C.C, M.H. Tsai, J.W. Liao // J Am Vet Med Assoc., 2009.–P.391–396
89. Chandler, E.A. Feline medicine and therapeutics / edited by E.A. Chandler, C.J. Gaskell, R.M. Gaskell - for the British Small Animal Veterinary Association, «Blackwell Publishing», 2004. – P.766
90. Cortesi, B. Vorkommen von Erbkrankheiten bei in der Schweiz gehaltenen Hunderassen – epidemiologische Studie am Patientengut des Tierspitals Zurich / B.Cortesi // Zurich: Vet Diss, 1999. – P.11
91. Day, M. J. Veterinary Immunology Principles and Practice / M.J. Day, R.D. Schultz // L.: Manson publishing: the veterinary press, 2011. – P.203-214

92. de las Mulas, J.M. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay [электронный ресурс] / J.M. de las Mulas, M. van Niel, Y. Millan // Domestic Animal Endocrinology, 2000. – Режим доступа: [http://www.domesticanimalendo.com/article/S0739-7240\(99\)00067-3/pdf](http://www.domesticanimalendo.com/article/S0739-7240(99)00067-3/pdf)
93. de las Mulas, J.M. Progesterone receptors in normal, dysplastic and tumourous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status / J.M. de las Mulas, M. van Niel, Y. Millan // The Official Journal of the Association for Veterinary Teaching and Research Work, Research in Veterinary Science, 2002. – P.153–161
94. de las Mulas, J.M. Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study / J.M. de las Mulas, J. Ordas, Y. Millan // US National Library of Medicine National Institutes of Health, Breast Cancer Res Treat, 2003. – P.363–367
95. de Las Mulas, J.M. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog [электронный ресурс] / J.M. de Las Mulas, Y. Millan, R. Dios // Vet Pathol, 2005. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753474>
96. Dickson, R.B. UCLA colloquium. New insights into breast cancer: the molecular biochemical and cellular biology of breast cancer [электронный ресурс] / R.B. Dickson, M.E. Lippman, D. Slamon // Cancer Res, 1990. – Режим доступа: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/50/14/4446.long>
97. Dobson, J.M. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs / J.M. Dobson, S. Samuel, H. Milstein // J Small Anim Pract, 2002.- P.43
98. Donatas, S. Pathomorphological analysis of the most common canine skin and mammary tumours / S. Donatas, A. Pockevičius, P. Mačiulskis, V. Šimkienė, L. Zorgevica-Pockeviča // National Food and Veterinary Risk Assessment Institute, 2015.– P.63-70

99. Donnay, I. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs /I. Donnay, J. Rausis, N. Devleeschouwer // *Am J Vet Res*, 1995. – P.1188–1194
100. Dupont, J. Insulin-like growth factor 1 and oestradiol promote cell proliferation of MCF-7 breast cancer cells: new insights into their synergistic effects [электронный ресурс] / J. Dupont, D. Le Roith // *Mol Pathol*, 2001. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1187053/>
101. Egenvall, A. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002 [электронный ресурс] / A. Egenvall, B.N. Bonnett, P. Ohagen // *Prev Vet Med*, 2005.- Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587705000383>
102. Egenvall, A. Morbidity of insured Swedish cats during 1999 - 2006 by age, breed, sex, and diagnosis [электронный ресурс] / A. Egenvall, B.N. Bonnett, J. Haggstrom // *J Feline Med Surg*, 2010. – Режим доступа: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.jfms.2010.08.008>
103. Fisher, B. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study [электронный ресурс] / B. Fisher, J.P. Costantino, D.L. Wickerham, C. K. Redmond, M. Kavanah, W. M. Cronin, V. Vogel, A. Robidoux, N. Dimitrov, J. Atkins // Oxford University Press, *Journal of the National Cancer Institute*, 1998. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/jnci/article/90/18/1371/897928/Tamoxifen-for-Prevention-of-Breast-Cancer-Report>
104. Fox, L.E. Feline cutaneous and subcutaneous neoplasms / L.E. Fox // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 1995. – P.961–979.
105. Gabor, L.J. Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats [электронный ресурс] / L.J. Gabor, R. Malik, P.J, Canfield // *Aust Vet J*, 1998. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862061>
106. Gama, A. Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: application of the human classification [электронный

- ресурсы] / A. Gama, A. Alves, F. Schmitt // *Virchows Arch*, 2008. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00428-008-0644-3>
107. Garrett, L.D. Common Neoplastic Skin Lesions in Dog & Cats / L.D. Garrett // *Today's veterinary practice*, January/February, 2016. - P.28-34
108. Gross, T.L. Skin diseases of the dog and cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis / T.L. Gross, P.J. Ihrke, E.J. Walder, V.K. Affolter. – British, «Blackwell Science Ltd», 2005. – P. 895
109. Hamelers, I.H. Synergistic proliferative action of insulin-like growth factor I and 17 betaestradiol in MCF-7S breast tumor cells [электронный ресурс] / I.H. Hamelers, R.F. van Schaik, H.A. van Teeffelen // *Exp Cell Res*, 2002. – Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014482701954308?via%3Dihub>
110. Hahn, K.A. Veterinary oncology (The practical veterinarian) / K.A. Hahn. - Includes bibliographical references and index, 2002. – P.318
111. Hsu, W.L. Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene [электронный ресурс] / W.L. Hsu, H.M. Huang, J.W. Liao // *Veterinary Journal*, 2009. – Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023307003589>
112. Illera, J.C. Steroids and receptors in canine mammary cancer [электронный ресурс] / J.C. Illera, M.D. Perez-Alenza, A. Nieto // *Steroids*, 2006. – Режим доступа: [http://www.ucm.es/data/cont/docs/345-2013-11-08-canine\\_carcinoma\\_tumor\\_hormones.pdf](http://www.ucm.es/data/cont/docs/345-2013-11-08-canine_carcinoma_tumor_hormones.pdf)
113. Ito, T. Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats [электронный ресурс] / T. Ito, T. Kadosawa, M. Mochizuki // *J Vet Med Sci*, 1996. – Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/14328870\\_Prognosis\\_of\\_Malignant\\_Mammary\\_Tumor\\_in\\_53\\_Cats](https://www.researchgate.net/publication/14328870_Prognosis_of_Malignant_Mammary_Tumor_in_53_Cats)
114. Jacobs, T.M. Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006) / T.M. Jacobs, B.R. Hoppe, C.E. Poehlmann // *American Association of Feline Practitioners, catsINK, Canada, J Feline Med Surg*, 2010.- P.169–174

115. Jas, D. Adjuvant immunotherapy of feline injection-site sarcomas with the recombinant canarypox virus expressing feline interleukine-2 evaluated in a controlled monocentric clinical trial when used in association with surgery and brachytherapy / D. Jas, C. Soyer, P. De Fornel-Thibaud, F. Oberli, D. Vernes, P.M. Guigal, H. Poulet, P. Devauchelle // *Trials in Vaccinology*, № 4, 2015.- P. 1–8
116. Kenneth, M. How I treat canine mammary gland tumors [электронный ресурс] / M. Kenneth // The North American Veterinary Conference. Published in IVIS with the permission of the NAVC, 2005. – Режим доступа: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/274.pdf?LA=1>
117. Kessler, M. Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen / M. Kessler - Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co, 2013. – P.552
118. Klopfleisch, R. Molecular carcinogenesis of canine mammary tumors: news from an old disease [электронный ресурс] / R. Klopfleisch, H. von Euler, G. Sarli // *Vet Pathol*, 2011. – Режим доступа: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300985810390826>
119. Laban, C. The GH-IGF-I axis and breast cancer / C. Laban, S.A. Bustin, P.J. Jenkins // *Trends Endocrinol Metab*, 2003. – P.28–34
120. Loretto, A.P. Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate / A.P. Loretto, M.R. Ilha, J. Ordas // American Association of Feline Practitioners, catsINK, Canada, *J Feline Med Surg*, 2005. –P.43–52
121. Louwerens, M. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era / M. Louwerens, C.A. London, N.C. Pedersen // *J Vet Intern Med*, 2005. –P.329–335
122. Lund, E. Epidemiology of periodontal disease in older cats / E. Lund // Published in IVIS with the permission of the editor. *Veterinary Focus* №3, 2012. – P.23-24
123. MacEwen, E.G. Tumors of the mammary gland / E.G. MacEwen, S.J. Withrow // In: *Small Animal Clinical Oncology*, 2nd edit.- eds., 1996. - P.356-372.
124. McCartan, L. Oral neoplasia - an overview / L. McCartan, D. Argyle // Published in IVIS with the permission of the editor. *Veterinary Focus* №3.2012. –P.10-16

125. McNeill, C.J. Evaluation of Adjuvant Doxorubicin-Based Chemotherapy for the Treatment of Feline Mammary Carcinoma / C.J. McNeill, K.U. Sorenmo, F.S. Shofer// J Vet Intern Med. 2009. - P.123-129.
126. Millanta, F. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues [электронный ресурс] / F. Millanta, M. Calandrella, G. Bari //Res Vet Sci, 2005. – Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528805000421?via%3Dihub>
127. Millanta, F. Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance / F. Millanta, M. Calandrella, I. Vannozzi // British Veterinary Association, Veterinary Record, 2006. – P.821–824
128. Miller, M.A. Cutaneous neoplasia in 340 cats [электронный ресурс] / M.A. Miller, S.L. Nelson, J.R. Turk // Vet Pathol 28, 1991. – Режим доступа: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/030098589102800506>
129. Misdorp, W. Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors/ W. Misdorp, A. Romijn, A.A. Hart // Anticancer research 11(5), · September, 1991. – P.1793–1797
130. Misdorp, W. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat / W. Misdorp, R.W. Else, E. Hellmen // American Registry of Pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC. V.7., 1999. - P.11-15
131. Misdorp, W. Tumors of the mammary gland [электронный ресурс] / W. Misdorp // In Meuten D.J., editor: Tumors in domestic animals, ed 4, «Blackwell Publishin», Iowa State Press., 2002. – Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470376928.fmatter/pdf>
132. Mitsis, D. Current Immunotherapies for Sarcoma [электронный ресурс] / D. Mitsis, V. Francescutti, J. Skitzki // Clinical Trials and Rationale. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume, 2016. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9757219>
133. Mol, J.A. Growth hormone mRNA in mammary gland tumors of dogs and cats [электронный ресурс] / J.A. Mol, E. van Garderen, P.J. Selman // J Clin Invest, 1995. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC295785/>



134. Mol, J.A. New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dogs, cats and humans / J.A. Mol, E. van Garderen, G.R. Rutteman // *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1996. –P.67–71
135. Mol, J.A. The role of progestins, insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review / J.A. Mol, P.J. Selman, E.P. Sprang // *J Reprod Fertil Suppl*, 1997. –P.339–344
136. Mol, J.A. Mammary growth hormone and tumorigenesis—lessons from the dog [электронный ресурс] / J.A. Mol, I.S. Lantinga-van Leeuwen, E. van Garderen // *Vet Q*, 1999. – Режим доступа: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/01652176.1999.9695004?needAccess=true>
137. Moore, A. S.Oncology for veterinary technicians and nurses / A.S. Moore, A.E. Frimberger // A John Wiley & Sons, Inc., 2010. – P.264-272
138. Morgan, J. P. Atlas of Radiology of the Traumatized Dog and Cat / J.P. Morgan, P. Wolvekamp // Bibliographic information published by Die Deutsche Bibliothek. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. 2004. – P.557
139. Morris, J. Small Animal Oncology / J. Morris, J. Dobson. – British, «Blackwell Science Ltd», 2001.– P.1-3
140. Morrison, W.B. Lymphoma in dogs and cats / W.B. Morrison // Includes bibliographical references. Teton NewMedia. 2005. – P.140
141. Network NCC: Clinical practice guidelines in oncology-version 2.2006 [электронный ресурс] / National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2006. Режим доступа - [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
142. Nieto, A. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance [электронный ресурс]/ A. Nieto, L. Pena, M.D. Perez-Alenza // *Vet Pathol*, 2000. – Режим доступа: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1354/vp.37-3-239>

143. North, S. Introduction to Small Animal Oncology/ S. North, T. Banks -Elsevier Limited, 2009.- P.298
144. O'Brien, R.T. Thoracic Radiology for the Small Animal Practitioner / R.T. O'Brien - The Innovative Health Science Publisher, 2001. – P.149
145. Osborne, C.K. Regulation of breast cancer growth by insulin-like growth factors / C.K. Osborne, D.R. Clemmons, C.L. Arteaga // J Steroid Biochem Mol Biol, 1990. – P.805–809
146. Overley, B. Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma / B. Overley, F.S. Shofer, M.H. Goldschmidt // J Vet Intern Med, 2005. – P.560–563
147. Pike, M.C. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk [электронный ресурс] / M.C. Pike, D.V. Spicer, L. Dahmouh // Epidemiol Rev, 1993. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/epirev/article-abstract/15/1/17/388419/Estrogens-Progestogens-Normal-Breast-Cell>
148. Queiroga, F.L. Crosstalk between GH/IGF-I axis and steroid hormones (progesterone, 17betaestradiol) in canine mammary tumours / F.L. Queiroga, M.D. Perez-Alenza, G. Silvan // J Steroid Biochem Mol Biol, 2008. –P.76–82
149. Queiroga, F.L. Serum and intratumoural GH and IGF-I concentrations: prognostic factors in the outcome of canine mammary cancer / F.L. Queiroga, M.D. Perez-Alenza, G. Silvan // Association for Veterinary Teaching and Research Work, Research in Veterinary Science, 2010. – P. 396–403
150. Rehm, S. Estrous cycle-dependent histology and review of sex steroid receptor expression in do reproductive tissues and mammary gland and associated hormone levels / S. Rehm, D.J. Stanislaus, A.M. Williams // Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2007. – P.233–245
151. Risetto, K. Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004 / K. Risetto, J.A. Villamil, K.A. Selting // J Am Anim Hosp Assoc, 2011. –P.28–36
152. Russo, J. The role of estrogen in the initiation of breast cancer / J. Russo, I.H. Russo // J Steroid Biochem Mol Biol, 2006. –P.89–96



153. Rutteman, G. Tumors of the mammary gland. In Withrow S., MacEwen E., editors: Small animal clinical oncology / G. Rutteman, S. Withrow, E. MacEwen // Elsevier Health Sciences, 2006. – P.864
154. Santos, M. Histological study of canine mammary gland during the oestrous cycle / M. Santos, R. Marcos, A.M. Faustino // *Reprod Domest Anim*, 2010. - P.146–154
155. Selman, P.J. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland [электронный ресурс] / P.J. Selman, J.A. Mol, G.R. Rutteman, E. van Garderen, A. Rijnberk // *Endocrinology*, 1994. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/134/1/287/3036293/Progestin-induced-growth-hormone-excess-in-the-dog?redirectedFrom=fulltext>
156. Simon, D. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel / D. Simon, D. Schoenrock, W. Baumgartner // *J Vet Intern Med*, 2006. –P.1184–1190
157. Sjogren, S. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers / S. Sjogren, M. Inganas, A. Lindgren // *J Clin Oncol*, 1998. – P.462–469
158. Skorupski, K.A. Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats / K.A. Skorupski, B. Overley, F.S. Shofer // *J Vet Intern Med*, 2005. – P.52–55
159. Sorenmo, K.U. Canine mammary gland tumours: a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence / K.U. Sorenmo, V.M. Kristiansen, M.A. Cofone // *Vet Comp Oncol*, 2009. – P.162–172
160. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials [электронный ресурс] / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *Lancet*, 1998. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>
161. Teclaw, R. Characteristics of pet populations and households in the Purdue Comparative Oncology Program catchment area / R. Teclaw, J. Mendlein, P. Garbe // *J Am Vet Med Assoc.*, 1992. – P.1725-1729
162. Thorne, C. Cross talk between estrogen receptor and IGF signaling in normal mammary gland development and breast cancer [электронный ресурс] / C. Thorne,


- A.V. Lee // *Breast Dis*, 2003. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687681>
163. Thuerlimann, B. Guidelines for the adjuvant treatment of postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: past, present and future recommendations [электронный ресурс] / B. Thuerlimann, D. Koeberle, H.J. Senn // *Eur J Cancer*, 2007. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/17085045/>
164. Valerius, K.D. Doxorubicin alone or in combination with asparaginase, followed by cyclophosphamide, vincristine, and prednisone for treatment of multicentric lymphoma in dogs: 121 cases (1987-1995) / K.D. Valerius, G.K. Ogilvie, C.H. Mallinckrodt // *J Am Vet Med Assoc*. V. 210(4), 1997. - P.512-516
165. van Garderen, E. Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system [электронный ресурс] / E. van Garderen, J.A. Schalken // *Mol Cell Endocrinol*, 2002. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431808>
166. Van den Broek, A. The skin. In *Feline Medicine and Therapeutics*. 2nd edn (eds E.A. Chandler, C.J. Gaskell, R.M. Gaskell) / A. Van den Broek, K.L. Thoday // Oxford, «Blackwell Science», 1994. - P.3–83
167. Vascellari, M. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats [электронный ресурс] / M. Vascellari, E. Baioni, G. Ru // *BMC Vet Res*, 2009. – Режим доступа: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-5-39>
168. Winer, E.P. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004 [электронный ресурс] / E.P. Winer, C. Hudis, H.J. Burstein // *J Clin Oncol*, 2005. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545664>
169. Withrow, S.J. *Small Animal Clinical Oncology 5th Edition* / S.J. Withrow, D.M. Vail, R.L. Page. - by Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2013. – P.750
170. Yamagami, T. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification [электронный ресурс] / T. Yamagami, T. Kobayashi, K.

Takahashi // J Vet Med Sci, 1996. – Режим доступа:  
[https://www.researchgate.net/publication/14247369\\_Prognosis\\_for\\_Canine\\_Malignant\\_Mammary\\_Tumors\\_Based\\_on\\_TNM\\_and\\_Histologic\\_Classification](https://www.researchgate.net/publication/14247369_Prognosis_for_Canine_Malignant_Mammary_Tumors_Based_on_TNM_and_Histologic_Classification)

## 7. ПРИЛОЖЕНИЯ

---

**УТВЕРЖДАЮ**  
Проректор по учебной работе  
ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ,  
профессор  
С.В. Ларионов  
7 декабря 2016 г.



**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**  
результатов научно-исследовательской работы аспиранта Горинского  
Виталия Ивановича

Настоящим актом подтверждаем, что результаты научно-исследовательской работы аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ Горинского Виталия Ивановича на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек» используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и клинического циклов, а также как справочный материал в научно-исследовательской работе студентов и аспирантов факультета ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий.

ФГБОУ ВО "Саратовский государственный аграрный  
университет им. Н.И. Вавилова"  
410012, г. Саратов, Театральная площадь, 1

Декан факультета ветеринарной  
медицины, пищевых и биотехнологий  
ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ,  
профессор



А.В. Молчанов

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Зам.директора Аграрного института  
 ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский  
 Мордовский государственный университет  
 им. Н.П. Огарева»  
 С.В. Емельянов  
 «3» февраля 2017 г.




### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Саратовского ГАУ им. Н.И. Вавилова по теме «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек» приняты к внедрению в учебный и научный процесс и используются на кафедре морфологии, физиологии и ветеринарной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева». Материалы заслушаны на заседании кафедры (протокол №2 от «28» января 2017 г.)

Заведующий кафедрой  
 морфологии, физиологии и  
 ветеринарной патологии,  
 доктор биологических наук, профессор

 А. С. Зенкин

Доктор биологических наук, профессор  
 кафедры морфологии, физиологии и  
 ветеринарной патологии,  
 заслуженный деятель науки РФ

 Л.П. Тельцов

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО Уральского государственного

аграрного университета

Академик РАН И.М.Донник



«23» мая 2017 г.

#### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Заведующий кафедрой «морфологии, экспертизы и хирургии»

ФГБОУ ВО Уральский ГАУ,

д.в.н., профессор, Засл. деятель науки РФ

Л.И.Дроздова



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и воспитательной  
работе ФГБОУ ВО «Ставропольский  
государственный аграрный университет»,  
доцент

И.В. Атанов

2017 г.



### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам «Акушерство и гинекология», «Патологическая физиология» и «Общая и частная хирургия» и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Материалы научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе рассмотрены на заседании кафедры физиологии, хирургии и акушерства протокол №9 от 28 апреля 2017 года.

Заведующий кафедрой физиологии, хирургии и акушерства  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет»,  
доктор биологических наук,  
профессор

Квочко А.Н.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной  
деятельности ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный аграрный университет»



И.В. Чудов

24 мая 2017 г.

### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней.

Заведующий кафедрой морфологии, патологии,  
фармации и незаразных болезней  
доктор ветеринарных наук, профессор

Е.Н. Сковородин



УТВЕРЖДАЮ

И.о. первого проректора –  
проректора по учебной работе  
ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ  
доцент А.Г. Гончаров  
мая 2017 года**КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ**

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Заведующий кафедрой  
морфологии, физиологии и патологии  
ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ  
доктор биологических наук, профессор



Т.Я. Вишневская

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной  
работе ФГБОУ ВО  
«Белгородский ГАУ  
им. В.Я. Горина»



П.И. Бреславец

2017 г.

### СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Дана Горинскому Виталию Ивановичу в том, что результаты его исследований по теме «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек» используются на кафедре морфологии и физиологии при чтении лекций по курсу «Цитология, гистология и эмбриология» ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина» (протокол № 11 от 31 мая 2017 г.).

Зав. кафедрой  
морфологии и физиологии  
доктор ветеринарных  
наук, профессор

Е.Г. Яковлева

Россия, 308503, Белгородская область,  
Белгородский район, п. Майский,  
ул. Вавилова, дом 1.  
Телефон 8 4722 392262 (канцелярия),  
эл. почта [info@bsaa.edu.ru](mailto:info@bsaa.edu.ru),  
адрес официального сайта [www.bsaa.edu.ru](http://www.bsaa.edu.ru)



**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Первый проректор**  
**(проректор по учебно-воспитательной работе)**  
**ФГБОУ ВО**

**«Санкт-Петербургская государственная  
 академия ветеринарной медицины»**  
**профессор** **А.А. Сухинин**



«17» мая 2017 года

**Карта обратной связи**

Выдана **Горинскому Виталию Ивановичу** в том, что результаты его научно-исследовательской работы по теме кандидатской диссертации «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек» используются на кафедре анатомии животных при выполнении научно-исследовательской работы, чтении лекций, проведении практических занятий со студентами факультетов ветеринарной медицины и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины».

Рассмотрено и одобрено на заседании кафедры анатомии животных ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины». Протокол № 5 от 17.05.17 года.

Заведующий кафедрой  
 анатомии животных  
 ФГБОУ ВО СПбГАВМ,  
 доктор ветеринарных наук,  
 доцент

**Щипакин**  
**Михаил Валентинович**

196084, г. Санкт-Петербург,  
 Ул. Черниговская, 5  
 ФГБОУ ВО СПбГАВМ  
 8 (812)387-67-69  
 e-mail: Mishal2008@rambler.ru

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Казанская государственная академия ветеринарной  
медицины имени Н.Э. Баумана»  
(ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ)  
РОССИЯ ФЕДЕРАЦИЯ  
АВЫЛ ХУ АЛЫГЫ МИНИСТРЛЫГЫ  
югары белем бирү  
федераль дәүләт бюджет мәгариф учреждениесе  
«Н.Э. Бауман исемендәге Казан дәүләт  
ветеринария медицинасы академиясе»  
420029, Казань, Сибирский тракт, 35  
Тел.: (8.843) 273-96-17, факс: (8.843) 273-97-14,  
E-mail: study@ksavm.senet.ru  
ИНН/КПП 1660007935/166001001  
ОГРН 1021603625427  
Исх. № 465 от « 11 » 05 20 17 г.  
На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и  
воспитательной работе  
профессор

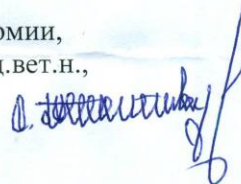
  
А.Х. Волков  
« 11 » \_\_\_\_\_ 2017 г.



### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Заведующий кафедрой анатомии,  
патанатомии и гистологии, д.вет.н.,  
профессор



О.Т.Муллагаев



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по НИР ФГБОУ ВО  
Пермская ГСХА

С.Л.Елисеев

» мая 2017 г.

### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Зав. кафедрой инфекционных болезней  
д.в.н., профессор

Н.А.Татарникова

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор-проректор по научной  
работе ФГБОУ ВО Ульяновская ГСХА  
д.с/х.н., профессор Исаицаев В.А.  
« 30 » мая 2017 г.



## КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей факультета ветеринарной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО Ульяновская ГСХА.

Декан факультета ветеринарной медицины  
и биотехнологии, д.б.н., профессор



С.Н. Золотухин





МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО  
ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ДЕПАРТАМЕНТ  
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ  
ПОЛИТИКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования

**«Нижегородская государственная  
сельскохозяйственная академия»**

Гагарина пр., д. 97, г. Нижний Новгород 603107  
тел. (831) 462-78-17, факс (831) 466-06-84  
E-mail: ngsha-kancel-1@bk.ru

10.09.2017 № 01-19/5174С  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор, проректор

по учебно-методической работе

Г. В. Жданкин

ФГБОУ ВО «Нижегородская

государственная

сельскохозяйственная академия»



2017 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Заведующий кафедрой  
«Анатомия, хирургия и  
внутренние незаразные болезни»  
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная  
сельскохозяйственная академия»  
к.в.н., доцент

А.В. Чвала

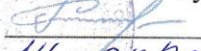
004089



УТВЕРЖДАЮ

Первый-проректор, проректор  
по учебной работе

ФГБОУ ВО Курганская ГСХА

 Р.В. Скиндрев

«14» апреля 2017 г.

### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Горинского Виталия Ивановича по диссертационной работе на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла и учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей кафедры.

Материалы рассмотрены на заседании

кафедры биологии и ветеринарии

12.04.2017 года, протокол №8.

Заведующий кафедрой биологии и ветеринарии,

доктор сельскохозяйственных наук, профессор



Н.А. Лушников



УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО Ивановская ГСХА,  
профессор А.М. Баусов

« 17 » мая 2017 г.



### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований по диссертационной работе Горинского Виталия Ивановича на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек» приняты к внедрению в учебный процесс. В дальнейшем будут использованы как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по дисциплинам морфологического и биологического цикла, и учтены при выполнении научных исследований аспирантами и соискателями кафедры.

Заведующий кафедрой морфологии,  
физиологии и ветсанэкспертизы  
ФГБОУ ВО Ивановская ГСХА,  
доктор биологических наук, профессор

Пронин В.В.

**УТВЕРЖДАЮ**

Декан факультета ветеринарной  
медицины, пищевых и биотехнологий,

профессор

А.В. Молчанов

22 ноября 2016 г.



**АКТ  
О ВНЕДРЕНИИ**

Мы, нижеподписавшиеся, директор УНТЦ «Ветеринарный госпиталь», доктор ветеринарных наук Рыхлов Андрей Сергеевич, ветеринарный врач, кандидат ветеринарных наук Бибина Ирина Юрьевна и ветеринарный врач, кандидат ветеринарных наук Астрянская Оксана Владимировна составили настоящий акт о том, что результаты исследований и практические рекомендации по результатам научно-исследовательской деятельности и практической работы аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ Горинского Виталия Ивановича на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек» внедрены в практическую деятельность УНТЦ «Ветеринарный госпиталь», и используются при проведении лечебно-профилактических мероприятий при новообразованиях у кошек.

Директор УНТЦ  
«Ветеринарный госпиталь»,  
доктор ветеринарных наук

Рыхлов А.С.



Ветеринарный врач УНТЦ  
«Ветеринарный госпиталь»,  
кандидат ветеринарных наук

Бибина И.Ю.

Ветеринарный врач УНТЦ  
«Ветеринарный госпиталь»,  
кандидат ветеринарных наук

Астрянская О.В.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Результаты исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И.Вавилова» Горинского Виталия Ивановича, на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», внедрены в работу ветеринарной клиники «Айболит» ООО «Чижи» (г.Волгоград) и применяются для проведения лечебно-диагностических мероприятий, при раке молочной железы у кошек.

7.11. 2016 г.

Гл.вет.врач



Беляк А.В.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Результаты исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И.Вавилова» Горинского Виталия Ивановича, на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», внедрены в работу ветеринарной клиники «Рикки Тикки Тави» ИП Баскакова Д.А. (г.Волгоград) и применяются для проведения лечебно-диагностических мероприятий, при раке молочной железы у кошек.

01.08. 2016 г.

Гл.вет.врач



Баскакова Д.А.





## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Результаты исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И.Вавилова» Горинского Виталия Ивановича, на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», внедрены в работу ветеринарной клиники «ГЕО» ИП Георгицэ П.М. (г.Волгоград) и применяются для проведения лечебно-диагностических мероприятий, при раке молочной железы у кошек.

17.09. 2016 г.

Гл.вет.врач Георгицэ П.М. Георгицэ П.М.



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Результаты исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И.Вавилова» Горинского Виталия Ивановича, на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», внедрены в работу ветеринарной клиники «Котейко» ИП Чернова Н.И. (г.Волгоград) и применяются для проведения лечебно-диагностических мероприятий, при раке молочной железы у кошек.

12.01. 2017 г.



Гл.вет.врач

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Kazakova'.

Казакова К.А.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Результаты исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И.Вавилова» Горинского Виталия Ивановича, на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», внедрены в работу ветеринарной клиники ООО «Девять жизней» (г.Волгоград) и применяются для проведения лечебно-диагностических мероприятий, при раке молочной железы у кошек.

10.06. 2016 г.



Гл.вет.врач

Бабий А.Н.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Результаты исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И.Вавилова» Горинского Виталия Ивановича, на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», внедрены в работу Ветеринарного центра «Добрые руки» (г.Волгоград) и применяются для проведения лечебно-диагностических мероприятий, при раке молочной железы у кошек.

06.11.2016 г.

Гл.вет.врач



Каменская Е.С.



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

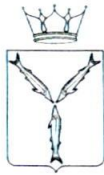
Результаты исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И.Вавилова» Горинского Виталия Ивановича, на тему: «Клинико-ультразвуковая диагностика и тактика иммунотерапии рака молочной железы у кошек», внедрены в работу ветеринарной клиники «КисВет» ИП Арькова Е.С. (г.Волжский) и применяются для проведения лечебно-диагностических мероприятий, при раке молочной железы у кошек.

7.12. 2016 г.

Гл.вет.врач



Арькова Е.С.



**УПРАВЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРИИ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

ул.Шехурдина, 1, г.Саратов, 410069  
Тел.: (845-2) 38-02-37; факс (845-2) 38-97-05  
uprvet@mail.ru

*16.03.2017 № 04-21/1518*  
на № \_\_\_\_\_

Декану факультета ветеринарной  
медицины, пищевых и биотехнологий  
ФГБОУ ВО «Саратовский  
государственный аграрный университет  
имени Н.И.Вавилова»  
А.В.Молчанову

**О методических рекомендациях**

**Уважаемый Алексей Вячеславович!**

В ответ на Ваше письмо – запрос от 09.03.2017г. № 988 направляю выписку из протокола совещания от 16.03.2017 года №7, на котором были рассмотрены и утверждены предоставленные Вами методические рекомендации «Ультразвуковая диагностика рака молочной железы у кошек».

Приложение: на 2 л. в 1 экз.

Заместитель начальника

С.А.Титов

**УДК 619:616.073.75:616.006.4:636.8**

**ББК 46.74**

**У51**

**У51 Горинский В.И., Салаутин В.В. Ультразвуковая диагностика рака молочной железы у кошек: Методические рекомендации.– Саратов: ИЦ «Наука», 2017. - 58 с.: с ил.  
ISBN 978-5-9999-2769-9**

В методических рекомендациях представлены современные данные об особенностях анатомии молочной железы у кошек, принципах ультразвуковой диагностики и результаты собственных исследований, проведенные на 271 кошке, включающие в себя ультразвуковое исследование молочной железы, клинико-ультразвуковую характеристику рака молочной железы (РМЖ) у кошек и ультразвуковую оценку эффективности предоперационной лекарственной терапии. Кроме этого, приведены объективные ультразвуковые дифференциально-диагностические критерии и результаты эффективности применения ультразвукового исследования при диагностике новообразований молочной железы у кошек.

Методические рекомендации предназначены для практикующих ветеринарных врачей, слушателей факультета повышения квалификации, аспирантов, молодых ученых и студентов, обучающихся по специальности "Ветеринария".

Методические рекомендации одобрены и утверждены Управлением ветеринарии Правительства Саратовской области, и рекомендованы к печати и внедрению в ветеринарных клиниках, различных форм собственности, на территории Саратовской области (Протокол совещания №7 от 16.03.2017 года).

ISBN 978-5-9999-2769-9

© Горинский В.И., Салаутин В.В., 2017

Научное издание

**Горинский Виталий Иванович  
Салаутин Владимир Васильевич**

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КОШЕК**

**Методические рекомендации**

---

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Подписано в печать 24.03.2017.  
Гарнитура Times. Печать Riso.  
Усл. печ. л. 3,49. Тираж 300 экз. Заказ 0104.

---

Издательский центр «Наука»  
410600, Саратов; Пугачёвская, 117, к.50

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в типографии ИП «Экспресс тиражирование»  
410005, Саратов; Пугачёвская, 161, офис 320 ☎ 27-26-93

<b>ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ</b> оригиналов документов заявки 14.02.2017г.	<b>(21) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ №</b> 2017104699	<b>ВХОДЯЩИЙ №</b> 008433
<b>(85) ДАТА ПЕРЕВОДА</b> международной заявки на национальную фазу		
<input type="checkbox"/> (86) (регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством) от  <input type="checkbox"/> (87) (номер и дата международной публикации международной заявки) от	<b>АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ</b> (полный почтовый адрес, имя или наименование адресата) Российская Федерация, 410012, обл. Саратовская, г. Саратов, 1, ФГБОУ ВО "Саратовский ГАУ", патентный отдел (410012, obl. Saratovskaya, g. Saratov, 1, FGBOU VO "Saratovskij GAU", patentnyj otдел)  Телефон: +7(8452)262342 Факс: +7(8452)262342 E-mail:	
<b>ЗАЯВЛЕНИЕ</b> о выдаче патента Российской Федерации на изобретение	<b>В Федеральную службу по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам</b> Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация	
<b>(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ</b> Способ лечения рака молочной железы у кошки		
<b>(71) ЗАЯВИТЕЛЬ</b> (Указывается полное имя или наименование (согласно учредительному документу), место жительства или место нахождения, включая название страны и полный почтовый адрес) Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова" (Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Saratovskij gosudarstvennyj agrarnyj universitet imeni N.I. Vavilova") Российская Федерация, 410012, обл. Саратовская, г. Саратов, пл. Театральная, 1 (410012, obl. Saratovskaya, g. Saratov, pl. Teatralnaya, 1)		
Указанное лицо является <input type="checkbox"/> государственным заказчиком <input type="checkbox"/> муниципальным заказчиком, исполнитель работ  <input type="checkbox"/> исполнителем работ по <input type="checkbox"/> государственному <input type="checkbox"/> муниципальному контракту, заказчик работ  Контракт от №		<b>ОГРН</b> 1026403670050  <b>КОД страны по стандарту ВОИС ST.3</b> (если он установлен) RU
<b>(74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ(И) ЗАЯВИТЕЛЯ</b> Указанное(ые) ниже лицо(а) назначено (назначены) заявителем (заявителями) для ведения дел по получению патента от его (их) имени в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам		
Фамилия, имя, отчество (если оно имеется) Анфиногенова Ольга Николаевна  Адрес: 410012, Саратовская обл., пл. Театральная, 1		Является <input type="checkbox"/> Патентным(и) поверенным(и) <input checked="" type="checkbox"/> Иным представителем Телефон: +7(8452)262342 Факс: +7(8452)262342 E-mail:
Срок представительства (заполняется в случае назначения иного представителя без представления доверенности) 31.12.2017г.		Регистрационный(е) номер(а) патентного(ых) поверенного(ых)



(72) Автор (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес места жительства, включающий официальное наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3	
Салаутин Владимир Васильевич (Salautin Vladimir Vasilevich)	Российская Федерация, 410003, обл. Саратовская, г. Саратов, пр-д Коммунарный, 23 (RU) (410003, obl. Saratovskaya, g. Saratov, pr-d Kommunarnyj, 23)	
Горинский Виталий Иванович (Gorinskij Vitalij Ivanovich)	Российская Федерация, 404002, обл. Волгоградская, г. Дубовка, ул. им. Пархоменко, 6 (RU) (404002, obl. Volgogradskaya, g. Dubovka, ul. im. Parkhomenko, 6)	
Салаутина Светлана Евгеньевна (Salautina Svetlana Evgenjevna)	Российская Федерация, 410003, обл. Саратовская, г. Саратов, пр-д Коммунарный, 23 (RU) (410003, obl. Saratovskaya, g. Saratov, pr-d Kommunarnyj, 23)	
Катков Николай Васильевич (Katkov Nikolaj Vasilevich)	Российская Федерация, 410019, обл. Саратовская, г. Саратов, ул. Высокая, 22, кв. 76 (RU) (410019, obl. Saratovskaya, g. Saratov, ul. Vysokaya, 22, kv. 76)	
Я прошу не упоминать меня как автора при публикации сведений <input type="checkbox"/> о заявке <input type="checkbox"/> о выдаче патента.		
Подпись автора		
<b>ПЕРЕЧЕНЬ ПРИЛАГАЕМЫХ ДОКУМЕНТОВ:</b>	Кол-во л. в 1 экз	Кол-во экз.
<input checked="" type="checkbox"/> Описание изобретения	8	
<input type="checkbox"/> Перечень последовательностей		
<input checked="" type="checkbox"/> Формула изобретения	1	
<input checked="" type="checkbox"/> Чертеж(и) и другие материалы	31	
<input checked="" type="checkbox"/> Реферат	1	
<input checked="" type="checkbox"/> Документ об уплате патентной пошлины: Регистрация заявки и принятие решения по результатам формальной экспертизы Проведение экспертизы заявки по существу и принятие решения по ее результатам	2	
<input type="checkbox"/> Документ, подтверждающий наличие оснований для освобождения от уплаты патентной пошлины		
<input type="checkbox"/> Документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера патентной пошлины		
<input type="checkbox"/> Документ, подтверждающий наличие оснований для отсрочки уплаты патентной пошлины		
<input type="checkbox"/> Копия первой заявки		
<input type="checkbox"/> Перевод заявки на русский язык		
<input checked="" type="checkbox"/> Доверенность	1	
<input type="checkbox"/> Другой документ		
Фигуры чертежей, предлагаемые для публикации с рефератом		

<b>ЗАЯВЛЕНИЕ НА ПРИОРИТЕТ</b> <i>(Заполняется только при испрашивании приоритета более раннего, чем дата подачи заявки)</i>		
Прошу установить приоритет изобретения по дате		
1 <input type="checkbox"/> подачи первой заявки в государстве - участнике Парижской конвенции по охране промышленной собственности (п. 1 ст. 1382 Гражданского кодекса Российской Федерации) (далее - Кодекс)		
2 <input type="checkbox"/> поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 2 ст. 1381 Кодекса)		
3 <input type="checkbox"/> подачи более ранней заявки (п. 3 ст. 1381 Кодекса) (более ранняя заявка считается отозванной на дату подачи настоящей заявки)		
4 <input type="checkbox"/> подачи/приоритета первоначальной заявки (п. 4 ст. 1381 Кодекса), из которой выделена настоящая заявка		
<input type="checkbox"/> N первой (более ранней, первоначальной) заявки	<input type="checkbox"/> Дата испрашиваемого приоритета	(33) Код страны подачи по стандарту <b>ВОИС ST.3</b> (при испрашивании конвенционного приоритета)
<b>ХОДАТАЙСТВО ЗАЯВИТЕЛЯ:</b>		
<input type="checkbox"/> осуществить публикацию сведений о заявке ранее установленного срока (п. 1 ст. 1385 Кодекса)		
<input type="checkbox"/> начать рассмотрение международной заявки ранее установленного срока (п. 1 ст. 1396 Кодекса)		
<input type="checkbox"/> провести экспертизу заявки на изобретение по существу (п. 1 ст. 1386 Кодекса)		
Подпись		
<p><i>Подпись заявителя или патентного поверенного, или иного представителя заявителя, дата подписи (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя или иного уполномоченного на это лица удостоверяется печатью)</i></p>		