

Д. Д. Білий

**КУРС ЛЕКЦІЙ З
ДИСЦИПЛІНИ
«КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ»**

Дніпро – 2023

УДК 619:616

*Рекомендовано до друку
вченою радою Дніпровського державного аграрно-економічного університету
(протокол №8 від «25» травня 2023 року)*

Рецензенти:

Телятніков А. В. – професор кафедри хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин Одеського державного аграрного університету, доктор ветеринарних наук, професор

Стоцький О. Г. – доцент кафедри акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету, кандидат ветеринарних наук, доцент

Масюк Д. М. – завідувач кафедри фізіології, біохімії тварин і лабораторної діагностики Дніпровського державного аграрно-економічного університету, доктор ветеринарних наук, професор

Б61 Білий Д. Д. Курс лекцій з дисципліни «Клінічна онкологія» (навчальне видання). Дніпро: Журфонд, 2023. 97 с.

ISBN 978-966-934-432-9

Навчальне видання призначене для поглибленого вивчення факторів ризику, патогенетичних механізмів, особливостей перебігу, діагностичних схем, лікувальних заходів та основних напрямків профілактики новоутворень у тварин різних видів. Представлено сучасні протоколи діагностики та лікування продуктивних і дрібних домашніх тварин за неоплазійного ураження шкіри, молочної залози, кісткової тканини, внутрішніх органів.

Для здобувачів для здобувачів третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти ОНП «Ветеринарна медицина» зі спеціальності 211 «Ветеринарна медицина», викладачів закладів вищої освіти; практикуючих лікарів ветеринарної медицини; слухачів курсів підвищення кваліфікації.

© Д.Д. Білий, 2023

Зміст

Вступ	2
Лекція 1. Пухлини: моніторинг, загальні поняття канцерогенезу і біології пухлин	3
Лекція 2. Фактори ризику неоплазій	10
Лекція 3. Патогенетичні аспекти новоутворень	20
Лекція 4. Класифікація пухлин	33
Лекція 5. Клініко-патоморфологічна характеристика неоплазій	43
Лекція 6. Головні принципи діагностики пухлин	51
Лекція 7. Інноваційні консервативні протоколи	64
Лекція 8. Сучасні підходи до хірургічного лікування та профілактика спонтанних неоплазій різної локалізації	84

Вступ

Проблема надання спеціалізованої допомоги тваринам, хворим на новоутворення знаходиться в центрі уваги фахівців і потребує багатофакторного її вивчення. Це пояснюється і залежить, певною мірою, від стану науково-технічного прогресу, розвитку науки за окремими напрямками. Підвищена увага до даної проблеми пояснюється, передусім, постійно зростаючим рівнем захворюваності та поширеності патології.

Досвід засвідчує, що найважливішою проблемою сучасної біології, ветеринарії та медицини є вивчення етіології, морфогенезу, патогенезу неоплазійних уражень, що сприятиме винайденню ефективних методів ранньої діагностики. Адже саме розуміння сутності пухлинної трансформації окреслить шляхи профілактики і боротьби з небезпечними онкозахворюваннями.

Поточні та попередні ветеринарні реєстри тварин, у яких діагностовано новоутворення різних тканин та органів нечисленні та не систематизовані. Різні критерії включення, різноманітність методів збору і оцінки створюють перешкоди у проведенні аналізу наявної інформації.

Сучасний стан ветеринарної онкології дозволяє стверджувати, що існують реальні можливості досягати стійкого вилікування або тривалих ремісій у більшості онкологічних хворих тварин за умови своєчасного виявлення пухлин, а також використання правильної діагностичної і лікувальної тактики. Важливою обставиною являє собою те, що собаки і кішки за деякими аспектами життєдіяльності ближче всього стоять до людини, а це означає, що клінічні прояви основних закономірностей пухлинного процесу у людини та у зазначених тварин у значно більшому ступені характеризуються схожістю.

Незважаючи на значні успіхи в області фундаментальних знань, практична ветеринарна онкологія ще не досягла суттєвого зменшення показників смертності хворих тому, що відсутнє реалістичне розуміння природної історії генезису раку. Організм гине не стільки із-за надмірної клітинної проліферації, скільки внаслідок місцевої інвазії і дистального метастазування. До 48 % тварин, яких лікували, гинуть, або їх еутаназують на протязі першого року після операції внаслідок рецидиву пухлин або метастазування.

Незважаючи на достовірні прогностичні індикатори біологічної поведінки новоутворень молочної залози (гістологічний тип, вид росту, клінічну стадію, розмір, ступінь нуклеарної диференціації, пліодність ДНК) біологічна поведінка неоплазій у дрібних домашніх тварин залишається важко прогнозуємою необхідні додаткові, більш точні показники для верифікації пухлин у хворих з високим ризиком рецидиву.

Спонтанні неоплазії у домашніх тварин (собак і котів) пропонують унікальну можливість їх використання у якості моделей для вивчення біології та лікування раку в гуманній медицині. Відносно висока частота деяких типів пухлин, аналогічна біологічна поведінка, значний розмір тіла, східні відповіді на цитотоксичні агенти, коротка тривалість життя – фактори, які обумовлюють інтерес до застосування зазначених моделей. Особливо це стосується лімфом, остеосарком, меланом, новоутворень молочної залози. Також, у зв'язку із розширенням переліку нових терапевтичних засобів (традиційна хіміотерапія, генна терапія, біологічні агенти тощо), собаки і коти можуть бути корисними для тестування нових препаратів з метою визначення їх ефективності та токсичності.

На жаль, до недавнього часу розвиток ветеринарної онкології гальмувалось недостатньою увагою до проблеми новоутворень тварин. Це пов'язано з тим, що головну увагу у ветеринарній науці і тим паче в онкології звертали на продуктивних тварин, у яких частота пухлинних захворювань значно нижче, що, на думку більшості дослідників, обумовлено незначним терміном їх життя.

Таким чином, виходячи з дискусійності окремих питань щодо визначення новоутворень, етіологічних факторів, механізмів канцерогенезу, значного поширення пухлин серед тварин, онкологічні захворювання набувають на даний час особливої актуальності.

Лекція 1. Пухлини: моніторинг, загальні поняття канцерогенезу і біології пухлин

Питання до розгляду:

- 1. Структура пухлинної патології.*
- 2. Сутність онкогенезу та його біологічні аспекти.*
- 3. Результати наукових досліджень кафедри.*

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

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

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

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

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

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

закономірності з високою достовірністю, що зумовлено недосконалістю науково-методологічної бази моніторингу пухлинної патології та різнобічністю її первинного матеріалу, а міжнародна систематика онкологічної патології використовується лише в одиничних випадках.

У собак та кішок на першому місці з частотою інфільтратами стоять новоутворення шкіри епітеліальної природи (базаліоми, плоскоклітинні карциноми і папіломи, трихоепітеліоми, аденоми/аденокарциноми потових залоз, аденоми/аденокарциноми церумінових, себацейних, інфільтратом залоз, неоплазії апокринових залоз), на другому місці – новоутворення мезенхімальної природи (фіброми, фібросаркоми, ліпоми, ліпосаркоми, гемангіоперицитоми, нейрофіброми/саркоми, гемангіоми, гемангіосаркоми), на третьому місці – лімфоретикулярні утворення (гістіоцитома собак, плазмоцитоми, лімфоми, мастоцитози), на четвертому місці – меланоми (у собак).

Моніторинг хірургічної патології серед (10118 гол.) собак м. Дніпро свідчить про негативну динаміку щодо збільшення кількості тварин-пухлиноносіїв. За останні роки відсоток пацієнтів із зазначеною патологією в структурі хірургічних хвороб неухильно збільшувався і становив: 2014 рік – 6,3, 2020 – 11,3 %. Така динаміка зростання онкозахворюваності стосувалася уражень практично більшості тканин і органів.

Ретроспективний аналіз амбулаторних записів свідчить про те, що новоутворення у самок становили 64,9 %, самців – 35,1 %, у більшості випадків пацієнти мали вік від 6 до 10 років (хоча середній вік становив $10,3 \pm 3,0$ роки). Породна сприйнятливність була не виражена, але дещо вища частка тварин була представлена мальтійською болонкою (19,3 %), ши-тцу (14 %), йоркширським тер'єром (13,2 %). Пропорційні коефіцієнти захворюваності пухлинами молочної залози, порожнини рота і шкіри були високими у пуделів, йоркширських тер'єрів і золотистих ретриверів. За частотою ураження лідувала молочна залоза (36 %), рідше діагностували неоплазії шкіри і м'яких тканин (12,2 %), ротової порожнини (10,8 %) та органів травлення. За гістологічною структурою найбільш поширеними були аденокарцинома (24/123), аденома (17/123), саркома м'яких тканин (13/123), доброякісна змішана пухлина (5/123) та інші типи (64/123). Після курсу лікування медіана виживання за злоякісних новоутворень молочної залози складала 1563; шкіри і підшкірної клітковини – 469; селезінки – 128 днів.

За результатами досліджень науковців із Хорватії, в період з 2008 по 2012 роки діагностовано 1939 випадки новоутворень, серед яких 928 – шкіри, у тому числі 125 – сарком тучних клітин (13,47 %). Останні частіше виявляли у самців (61,6 %), середній вік пацієнтів – 7,83 роки, за переважного розташування на грудній стінці (16,8 %), задніх кінцівках (12,8 %), череві (12 %), голові (9,6 %), передніх кінцівках (7,20 %), шиї (6,4 %). Максимальний ризик захворювання встановили у метисів, золотистих ретриверів та боксерів. Пухлини I ступеня виявлено у 24,8 % (n = 31) тварин, з яких 67,74 % (n = 21) були самцями і 32,26 % (n = 10) самках; II ступінь встановлено у 41,6 % (n = 52), з яких 59,62 % (n = 31) – самці і 40,38 % (n = 21) – самки; III ступінь діагностовано у 33,6 % (n = 42), з яких 59,53% (n = 25) - самці і 40,44 % (n = 17) - самки. Частка класів I, II і III у самців складала 27,27, 40,26 та 32,47 %, а у самок - 20,83; 43,75 та 35,42 %, відповідно. Середній вік собак із пухлинами I, II та III ступеня становив 7,82, 7,69 та 7,99 років, відповідно. На голові переважно верифікували II ступінь; шиї – із однаковою частотою I та III ступінь; кінцівках, спині, череві, хвості і препуції – II ступінь; промежині, мошонці – III ступінь. У золотистих ретриверів найпоширенішою локацією була грудна стінка, боксерів – живіт.

Повідомлення щодо ретроспективного дослідження 462 випадків пухлин у собак у Гренаді, показало незначну перевагу серед онкохворих самців (242 проти 220), гістологічну верифікацію в 13 % гемангіосарком, 10,8 % - неоплазій молочної залози, 7,6 % - трансмісивної венеричної саркоми, 7,4 % - шкірних гістіоцитом, 5 % - лімформ і папілом, 4,5 % - пухлин тучних клітин, 3,5 % - ліпом і плоскоклітинного раку, 3,2 % - меланосарком, 2,6 % - фібросарком і гемангіоперицитом, 2,2 % - фібром, 1,5 % - базально-клітинну пухлину і хондросаркому, 1,3 % - семініому, 1,1 % - плазмоцитому, 0,9 % - аденому

періанальної залози, 0,6 % - аденокарциному і гепатоцелюлярну карциному, 0,4 % - феохромоцитому, 0,2 % - пухлину з клітин Сертолі тощо. За віковим аспектом пухлини діагностували як правило у групах тварин: 8-12 (28,1 %), 5-8 (19,7 %), >12 (14,1 %) років. Онкохворі собак представлені в абсолютній більшості метисами (62,6 %), значно рідше – вівчарками (6,5 %), лабрадорами (5,6 %) і ротвейлерами (4,3 %).

Згідно іншої публікації, основою якої є декілька досліджень епідеміології шкірних пухлин у собак в азіатських країнах, серед вивчених 1435 випадків, злоякісні становили 813 (56,66 %), доброякісні – 622 (43,34 %). Серед них переважали саркоми м'яких тканин (18,40 %), тучноклітинні неоплазії (16,24 %), ліпоми (9,69 %), пухлини волосяних фолікулів (9,34 %) і доброякісні пухлини сальних залоз (8,50 %). Новоутворення частіше розташовувались на голові (13,87 %), задніх кінцівках (10,52 %), передніх кінцівках (8,01 %), грудній клітині (5,78 %), шиї (5,57 %). Ризик розвитку неоплазій шкіри значно збільшувався у собак у віці 11 років та старших. Найбільш представленими були метиси (14,63 %), мініатюрна такса (9,90 %) та лабрадор-ретривер (8,01 %), тоді як боксери, бернські зененхунди і золотисті ретривери мали підвищений ризику розвитку шкірного новоутворення, порівняно із метисами ($P < 0,05$). Епідеміологічна інформація даного дослідження є корисною для «регіональних» ветеринарних лікарів при встановленні попереднього діагнозу пухлин шкіри у собак [19].

Опубліковано рукопис, присвячений абсолютній і відносній частоті різних типів шкірних захворювань, їх анатомічній локалізації, середньому віку, статевій і породній приналежності. Його представлено за результатами вивчення 2432 зразків патологічного матеріалу, серед яких 1984 (81,58 %) становили пухлини (1037/1984, 52,27 – доброякісні, 947/1984, 47,73 % - злоякісні) і 448 (18,42 %) – непухлинні ураження. У собак серед шкірних уражень, які у більшості випадків представлені новоутвореннями, верифікували: тучноклітинні неоплазії (17,34 %), гістіоцитоми (9,78 %), папіломи (7,91 %), ліпоми (7,81 %), плоскоклітинний рак (7,36 %), трихобластому (4,44 %), гепатоїдну аденому (4,39 %) і злоякісну меланому (4,18 %). Найбільш розповсюдженими паранеоплазійними ураженнями шкіри були: фолікулярна кіста (кісти) (35,04 %), піогранулематозний хронічний дерматит (25,88 %), лімфоцитарний дерматит (7,37 %), гіперкератоз (4,24 %) і гранулематозний дерматит (3,79 %). Отримані результати у значному ступені підтверджують опубліковані раніше дані про шкірні неопластичні та непухлинні ураження у собак та представляють оновлену інформацію щодо їх частоти, віку тварин, анатомічної локалізації і породної сприйнятливості.

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

Частота виявлення новоутворень за віковою ознакою свідчить про високий ризик розвитку пухлинних процесів молочної залози у 6–11-річних самок. Причому, в близьких вікових групах – 6–8 р. та 9–11 р., рівень захворюваності на доброякісні неоплазії практично однаковий, тоді як у більш старшій віковій групі для злоякісних форм він уже суттєво знижується – майже на 5 %. Поряд з цим, у наступній віковій групі, у собак старших 12 років, частота захворюваності на неоплазії молочної залози різко знижується в 4 рази на доброякісні та 1,5 рази на злоякісні. При цьому в сук до 2-річного віку випадки доброякісних пухлин переважали за частотою злоякісні новоутворення більш ніж утричі, тоді як у тварин старших 12 років спостерігалась протилежна картина – 3,9/9,1 %.

Структура патології в умовах міста Львова. У структурі хірургічних хвороб собак частка неоплазій займає у середньому 7,24 % (5,94–8,3 % у розрізі 8 років спостережень). Серед онкологічних захворювань у них найбільш часто реєстрували ураження молочної залози – 42,1, шкіри – 27,2 та зовнішніх статевих органів – 17,2 %, рідше – пухлини в ділянках голови, шиї – 6,3 і внутрішніх органів – 4,3 %. Для новоутворень кісток і суглобів

та неопластичних уражень кровотворної і лімфоїдної тканин (включаючи лімфосаркому шкіри), характерні спорадичні випадки – 1,6 і 1,3 % відповідно.

У породній структурі онкопатології собак найбільшу частку (85,7 %) займають породисті собаки (представлені 38 породами), решту (14,2 %) – метиси та безпородні тварини. Серед чистопородних собак найчастіше хворіють пуделі (8,6 %), спаніелі (8,3 %), німецькі вівчарки і стаффордширські тер'єри (по 6,6 %), боксери і добермани (по 6,3 %), ротвейлери (6 %). Ураження пухлинами тварин інших порід становить від 0,3 до 3,6 %.

Спонтанні пухлини діагностують в собак віком від 4 місяців до 15 років. У структурі загальної кількості онкологічно хворих тварин частка собак з новоутвореннями у віці до двох років становить 1,3 %, 3–4 років – 5,3; 5–6 – 13,9; 7–8 – 19,5; 9–10 – 26,8; 11–12 – 21,9; 13–14 – 10,6 %, старше 15 років – 0,7 %. Середній вік тварин складає 8,4 роки, а серед онкологічно хворих самці становлять 35,8, самки – 64,2 %, що в останніх зумовлено істотною частотою неоплазій молочної залози.

Сутність онкогенезу та його біологічні аспекти. Для неоплазій характерні:

- «ненормальне» розростання в організмі клітин певного виду рахунок безладного поділу своїх клітин;

- автономне, тобто незалежне від механізмів, що регулюють життєдіяльність нормальних клітин, постійне, різне за швидкістю збільшення пухлини;

- продовження проліферації пухлини після усунення причини, яка ініціювала її появу;

- агресивна «поведінка», здатність утворювати в організмі дочірні, вторинні осередки пухлини, тобто метастази. За патоморфологічною оцінкою, основними властивостями пухлин є автономний ріст, атипізм, здатність до прогресії та метастазування.

1. Автономний ріст характеризується невідповідністю проліферації, диференціації та спеціалізації клітин організмові-пухлиноносієві. Це не означає, що пухлинна клітина перебуває в хаотичному стані проліферативного процесу. Клітини пухлини піддаються автокринному або паракринному механізму регуляції свого росту.

Як відомо, в організмі існує два типи фізіологічної регуляції клітинного розмноження – ендокринна і паракринна. Ендокринна регуляція здійснюється спеціалізованими органами – ендокринними залозами, які виробляють біологічно активні речовини – гормони, що надходять безпосередньо у кров. Ендокринні залози утворюють ендокринну систему, яка разом з нервовою системою виконує в організмі регуляторну функцію. Паракринна регуляція відрізняється від ендокринної тим, що секретовані клітинами біологічно активні речовини поширюються дифузно і діють на сусідні клітини-мішені.

Аутокринна регуляція відрізняється від паракринної тим, що одна й та ж клітина є як джерелом ростового фактора, так і його мішенню. У такому стані пухлинна клітина стає автономною.

Автономний ріст пухлини має відносний характер. Оскільки пухлина розвивається в організмі, де створюються для неї необхідні умови для існування і росту (з організму пухлина постійно отримує різні поживні речовини, кисень, гормони, цитокіни тощо), він для неї, з одного боку, є зовнішнім середовищем, а з другого – протидіє більше чи менше її розвитку (на пухлину має вплив стан імунної системи та прилеглих навколишніх непухлинних тканин). Таким чином, взаємовідношення пухлини й організму різноманітні та суперотивні.

За сучасними поглядами, автономність пухлин полягає не в повній незалежності від організму, а в набутті пухлинними клітинами властивості до саморегуляції (самоуправління).

Існує погляд стосовно того, що слід відмовитися від погляду на ракову пухлину чи саркому як на хаотичну, неупорядковану життєву систему чи порівнювати ці пухлини з ембріональними клітинами, що цілеспрямовано розвиваються з гармонійною послідовністю їх диференціювання. Автор переконаний, що пухлинний ріст відбувається за

загальнобіологічними законами, і його збочення стосуються перш за все кількості, а не якісних відмінностей порівняно з нормальними фізіологічними процесами, які відбуваються у природі.

2. Атипізм пухлин у буквальному розумінні означає «ненормальність» процесу. Крім терміну «атипізм» вживають ще такі поняття як «анаплазія» і «катаплазія». Під терміном «анаплазія» розуміють повернення до ембріонального етапу розвитку. Поняття «катаплазія» – це поява слабодиференційованих або недиференційованих клітин, які схожі на ембріональні, тобто пухлина втрачає частково або повністю тканинноспецифічні ознаки.

Морфологічний атипізм може бути двох варіантів – тканинний і клітинний. Тканинний атипізм характеризується порушенням співвідношень, притаманних даному органу, тобто порушень співвідношень між паренхімою та стромою, зміною величини і форми тканинних структур з появою випадкових тканинних утворень. Клітинний атипізм характеризується поліморфізмом клітин та ядер (різна форма і величина), порушенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення за рахунок ядра, гіперхромією (більш інтенсивне зафарбування) ядра, збільшенням кількості ДНК, часто анеуплоїдією (змінне число хромосом, не кратне гаплоїдному набору), появою великих ядерців, збільшенням кількості мітозів та іншими патологічними процесами.

Більшості доброякісних пухлин притаманний тканинний атипізм, оскільки вони побудовані із зрілих, диференційованих клітинних елементів. Злоякісним пухлинам властиві тканинний і клітинний атипізми.

Біохімічний атипізм проявляється зміною фізико-хімічних властивостей, перебудовою метаболічних процесів у пухлинних клітинах, синтезом нових речовин або збільшенням чи зменшенням тих чи інших речовин.

Для функціонального атипізму характерна втрата пухлинними клітинами спеціалізованих функцій, притаманних аналогічним зрілим клітинам, і поява нової функції, яка не властива клітинам певного виду.

3. Прогресія пухлин. Цей термін запропонував L. Foulds (1969) на підставі результатів експериментальної онкології. За теорією пухлинної прогресії, більшість пухлин є моноклоновими, а під час росту стають гетерогенними; виникають субклони клітин, наділені новими властивостями, зокрема здатністю до інвазії та метастазування, і, як правило, селекція нових клонів призводить до більшої злоякісності пухлин.

4. Інвазія та метастазування. Інвазія характеризується здатністю пухлин поширюватись в навколишні тканини, а також кровеносні і лімфатичні судини завдяки: а) втраті контактної інгібіції (продовжується ріст при зіткненні з іншими клітинами); б) зниженню експресії адгезивних молекул (пухлинні клітини можуть рости окремо одна від одної, не утворюючи комплексів); в) змінам (збільшення, зменшення, спотворення функції) рецепторів до компонентів екстрацелюлярного матриксу; г) виділенню клітинних протеаз (колагенази, еластази та ін.), які руйнують екстрацелюлярний матрикс.

Доброякісні пухлини ростуть повільно, обмежені капсулою, в яку не проростають, розсовують суміжні тканини, що відображає експансивний ріст. Такі неоплазії не дають метастазів і не рецидивують після хірургічного видалення, але можуть за свого росту спричиняти тиск на оточуючі тканини чи органи.

Злоякісні пухлини характеризуються швидким інфільтративним ростом, не мають обмежувальної сполучнотканинної капсули, а, навпаки, проростають у неї і руйнують її.

Клітини злоякісних пухлин проникають у лімфатичні та кровеносні судини, можуть розноситися лімфою і кров'ю, що в цілому зумовлює дисемінацію неоплазійних клітин і метастазування пухлин. Причому злоякісні пухлини схильні до інфільтруючого росту, що створює складності при встановленні їх меж, необхідність збільшення об'єму видалення тканин і можливість рецидивів.

Злоякісні пухлини можуть некротизуватися, формувати виразки і кровоточити. Пухлинні виразки нерідко інфікуються, що супроводжується проявом місцевих і загальних ознак запальної реакції. Некроз пухлин зумовлює лихоманку, системні порушення в

організмі за злоякісних неоплазійних процесів викликають масовану продукцію цитокінів та токсичних пухлинних субстанцій, антигени пухлин провокують формування аутоімунних реакцій. При цьому паранеопластичні синдроми проявляються метаболічними порушеннями катаболічного характеру, ендотоксикозом, анемією, лейкоцитозом і тромбоцитозом. Значно підвищується тромбогенний потенціал системи гемостазу. Причому ступінь прояву зазначених синдромів не залежить від величини пухлини.

Незважаючи на схожість із гуманною медициною, класифікація пухлин у ветеринарній медицині має певні особливості, зумовлені, насамперед, відмінностями у клінічному перебігу процесу.

Результати наукових досліджень кафедри.

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

Хомутенко В.Л. (здобувачка). Мастопатія реєструється в абсолютній більшості випадків в особин старших п'яти років, пік захворюваності приходить на 7-9-річних тварин із поступовим зниженням рівня реєстрації. Зазначену динаміку можна пояснити як зниженням популяції внаслідок природної загибелі, так і формуванням на основі гіперпластично змінених тканин пухлинних осередків.

Більш ніж у 90 % пацієнтів фіброзно-кістозні зміни виявлялись у функціональній тканині четвертого і п'ятого «пакетів» молочної залози. Патологічні зміни в перших-третіх долях молочної залози діагностували в поодиноких випадках.

Встановлено породну сприйнятливість окремих порід собак до мастопатії. Серед них, найбільш часто вона діагностувалась у німецьких і кавказських вівчарок, такс, англійських кокер-спанієлів: 18,9; 16,2; 15,7; 14,0 % випадків, відповідно. Проте, кореляція породи із рівнем захворюваності на мастопатії має ознаки суб'єктивності, обумовлені нерівномірною щільністю порід в різних регіонах. Значна частка пацієнтів (близько 20 %) представлена метисами, молочна залоза яких добре розвинена.

Абсолютна більшість пацієнтів, в яких діагностовано фіброзно-кістозну хворобу утримувались у ролі домашніх компаньйонів, в умовах розплідників така патологія практично не реєструвалась.

Початок захворювання у всіх випадках не був встановлений. Клінічні ознаки, які мають діагностичне значення пов'язані із формуванням в функціональній тканині молочної залози ущільнених ділянок різної величини, появі больової реакції, в окремих пацієнтів – набряку.

Аналіз факторів ризику дозволив виділити основні серед них: захворювання статевої системи (насамперед, кістозні ураження яєчників), застосування гормональних засобів з метою профілактики або усунення статевої охоти (особливо за недотримання рекомендацій щодо дози та неврахування статевого циклу); частий прояв несправжньої вагітності; відсутність в'язок та щенності; мастити; надлишкова маса тіла. Стерилізація сук до дворічного віку знижувала ймовірність захворювання до 10-15 %, старших – достовірно не впливала на ризик його виникнення.

Таким чином, на відміну від більшості випадків пухлинного ураження, відсутність виражених клінічних ознак не дозволяє діагностувати мастопатію на ранніх термінах, що призводить до прогресування захворювання із трансформацією клітин у злоякісні. Тому, на

нашу думку, раціональний підхід до діагностики мастопатії повинен базуватись на систематичній диспансеризації сук (двічі на рік), насамперед після 5-6-річного віку; жорсткому контролю застосування засобів гормональної контрацепції; стерилізації тварин, які не мають племінної цінності, до 2-річного віку; своєчасному лікуванні захворювань статеві системи; просвітницькій діяльності серед власників.

Миргородський Б.С. (здобувач вищої освіти). В умовах міста Синельникове Дніпропетровської області моніторинг епізоотологічної ситуації за 2020-2021 рр. показав, що серед 4966 собак, яким надавали хірургічну допомогу, онкологічну патологію діагностовано у 1079 (21,73 %) тварин. При цьому встановлено (таблиця 3), що у структурі онкологічних захворювань собак найбільшу частку - 302 собаки (27,99 % випадків) становили пухлини молочної залози. Перше місце посідали новоутворення шкіри, підшкірної клітковини та її похідних - 446 (43,19 %) Пухлини зовнішніх статевих органів, а саме статевого члена, препуціального мішка і сім'яників у самців та вульви і піхви у самок, виявлені у 196 (18,16 %) тварин. Новоутворення кісток та суглобів встановлено у 29 (2,41 %) собак. Неопластичні ураження кровотворної і лімфатичної тканин (включаючи лімфосаркому шкіри) діагностовано у 26 (2,41 %) тварин. Пухлини внутрішніх органів встановлено у 60 (5,56 %) собак ураження передміхурової залози, ураження селезінки, новоутворення прямої кишки і параанальних залоз неоплазії печінки, підшлункової залози, легень, яєчника й сечового міхура тощо. Встановлена вікова та породна сприйнятливості тварин до даної патології: максимальний рівень захворюваності виявлено у віці 7-8 (26,82 %), 9-10 (21,85 %) і 11-12 (19,59 %) років у таких порід, як пуделі (8,61 %), спанієлі (8,28 %), стафордширські тер'єри і німецькі вівчарки (6,62 %), боксери і добермани (6,29 %). Патоморфологічно у більшості випадків реєстрували злоякісні новоутворення (до 61,40 %), розміром більше 5 см із мінімальним ураженням шкіри та малою інвазією у шкіру та підшкірну клітковину (49,34 %).

Буткова В.С. (здобувачка вищої освіти). Дослідження в умовах м. Дніпро. Новоутворення шкіри широко розповсюджені у собак, складаючи 45,5 % всіх пухлин у даного виду тварин, із максимальним піком захворюваності у віці від 6 до 8 та від 9 до 11 років (загальна кількість реєстрацій – відповідно 32,89 та 31,58 %) та переважанні доброякісних над злоякісними процесами (діагностували у 57,89 та 42,11 % пацієнтів). Встановлена породна схильність до неоплазій шкіри: їх частка становить 85,53 % від всіх онкохворих тварин, серед яких частіше дану патологію реєструють у кокер-спанієлів (11,2 %), пуделів і доберман-пінчерів (по 7,69 %), керрі-блю-тер'єрів, ризеншнауцерів і стафордширських тер'єрів (по 6,15 %). В абсолютній більшості пухлинні ураження шкіри мають епітеліальне походження (82,24 %), серед яких діагностують: епідермальна кіста – 13,81 %; плоскоклітинний рак – 12,50 %; базаліома – 9,87 %; аденома сальної залози – 8,55 %; дермоїдна кіста – 7,90 %; епітеліома Малерба – 7,24 %; аденома параанальної залози – 7,24 %; рак сальної залози – 4,61 %. Виявлені особливості локалізації злоякісних та доброякісних новоутворень шкіри у собак: якщо у першому випадку вони виявляються в ділянці голови, тулубу і шиї однаково часто (відповідно у 11,84, 12,50 та 14,48 % випадків), то у другому основне місце їх розташування – тулуб (33,55 % собак).

Турищев В.К. (здобувач вищої освіти). Новоутворення у дрібних тварин займають одне із ведучих місць серед незаразної патології, реєструючись більш як у 30 % випадків. Остеосаркоми діагностують у 8 % тварин з пухлинами при вираженій породній схильності до них собак гігантських та великих порід (доги, німецькі вівчарки - 18,4 %; сенбернари, ротвейлери – 10,5 %, ньюфаундленди – 8 %), як правило у віці 5-7 років (близько 50 % всіх клінічних випадків). Остеосаркоми вражали частіше кінцівки, ніж осьовий скелет. Дане відношення вирівнюється по мірі зменшення маси тіла (у гігантських собак становить 95:5, великих – 79:21, середніх – 66:34, дрібних – 41:59).

Рекомендована література

1. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2016). *Textbook of Veterinary Internal Medicine-Inkling E-Book*. Elsevier health sciences.
2. Green, D. M. (2012). *Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children* (Vol. 37). Springer Science & Business Media.
3. Fossum, T. W. (2012). *Small Animal Surgery Textbook-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
4. Kudnig, S. T., & Séguin, B. (Eds.). (2022). *Veterinary surgical oncology*. John Wiley & Sons.
5. Kurman, R. J. (Ed.). (2013). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer Science & Business Media.
6. Monnet, E. (Ed.). (2023). *Small animal soft tissue surgery*. John Wiley & Sons.
7. Morrison, W. B. (2002). *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Teton NewMedia.
8. Owen, L. N. (2014). *Bone tumours in man and animals*. Elsevier.
9. Vail, D. M., Thamm, D. H., & Liptak, J. (2019). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
10. Withrow, S. J., Vail, D. M., & Page, R. L. (2013). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Контрольні питання:

1. Структура пухлинної патології у видовому аспекті у екзотичних тварин.
2. Найбільш поширені неоплазії у дрібних домашніх тварин.
3. Проаналізуйте частоту новоутворень різних тканин у продуктивних тварин.
4. Проаналізуйте теорії канцерогенезу.
5. Надайте характеристику основним біологічним аспектам онкогенезу.
6. Оцініть прогностичну значимість виду, віку та статі.
7. Порівняйте механізм розвитку доброякісних і злоякісних новоутворень.
8. Поширення пухлин молочної залози залежно від локації тварин.
9. Оцініть прогностичну значимість клінічних ознак за неоплазій різних тканин.
10. Обґрунтуйте структурні особливості залежно від уражених тканин.

Лекція 2. Фактори ризику неоплазій

Питання до розгляду:

- 1. Вірусна, або вірусогенетична теорія.*
- 2. Концепцію взаємодії онкогенних вірусів з клітинами.*
- 3. Теорія генетичної детермінації.*
- 4. Результати наукових досліджень кафедри.*

Незважаючи на значні наукові досягнення гуманної та ветеринарної медицини, у тому числі і в галузі експериментальної та фундаментальної онкології, багато питань щодо вивчення новоутворень на сьогодні залишаються не з'ясованими, при цьому велика кількість явищ, що відбуваються в організмі тварин за розвитку тих чи інших пухлин, не мають пояснення. Не до кінця вивченими є питання причин пухлинного росту та механізму розвитку пухлин. Потребують більш глибоких досліджень метаболічні процеси у пухлинних клітинах, протипухлинний імунітет організму, змін, які відбуваються на клітинному і молекулярному рівнях, генетичних порушень зумовлених експресією проонкогенів та дефектами генів супресорів вирішенні питань щодо скринінгу, диференційної діагностики, стратегії та обсягу лікування непластичних патологій.

Слід відмітити, що на сьогодні поміж науковців немає єдиної думки щодо етіології і патогензу новоутворень, про що свідчить наявність численних теорій, гіпотез та припущень, які більшою чи меншою мірою розкривають зміст небластичного процесу. При цьому найбільшій увазі заслуговують чотири теорії виникнення раку: вірусогенетична, фізико-хімічна, дизонтогенетична та поліетіологічна.

Згідно з фізико-хімічною теорією хронічного подразнення, висунутою Р. Вірховим у 1885 році, причиною багатьох пухлин є хронічний вплив на тканини організму фізичних подразників (іонізуючого випромінювання, радіоактивних ізотопів, сонячної енергії) і хімічних речовин неорганічного й органічного та біологічного походження (продукти переробки кам'яного вугілля і нафти, мінеральні добрива, важкі метали, гербі-, фунго-, інсектициди, деякі алкалоїди, вуглеводні тощо), що дістали назву хімічних канцерогенів [56-62]. До цієї теорії належить і виникнення пухлин із грануляційної тканини, за тривалого подразнення ран, а також виразок. Практичне значення теорії у тому, що вона дає можливість попереджувати виникнення деяких пухлин, однак не висвітлює механізми переходу нормальних клітин у патологічні, а також розвитку ракових новоутворень, не пов'язаних з подразненням чи хронічним запаленням.

Німецький вчений Ю. Конгейм у 1887 році висунув ембріональну (дизонтогенетичну) теорію порочного розвитку, згідно з якою причина виникнення пухлин приховується у порушенні ембріогенезу. Відомо, що у процесі нормального розвитку організму клітини диференціюються в окремі тканини. Вчений припускав, що деякі клітини залишаються в організмі тривалий час у незрілому стані і за певних умов починають проявляти ознаки пухлинного росту, утворюючи молоді ембріональні чи недостатньо диференційовані клітини, які формують пухлину. Ця теорія може тільки пояснити походження деяких пухлин (тератоми, ангіоми, ліпоми, аденоми, фіброми), не розкриваючи причин росту злоякісних новоутворень та виникнення неоплазій у старих тварин.

Вірусна, або вірусогенетична теорія, пояснює утворення пухлин дією онкогенних вірусів. Думку про те, що пухлини можуть бути викликані агентами вірусної природи, вперше висловили А. Borrel і F. Bosc (1903). У 1908 р. V. Ellermann і O. Bang виявили, що лейкоз курей можна передати від хворої птиці здоровій за допомогою профільтрованих екстрактів лейкоцитів і сироватки крові. В 1911 р. R. Rous представив докази вірусної природи щільної пухлини курей – саркоми, перещеплюючи її з допомогою безклітинних фільтратів. У 1932-1933 рр. R. Shore довів вірусну етіологію фіброми і папіломи диких кролів. Було встановлено, що папілома після кількох місяців росту перетворюється на карциному, і це переродження супроводжується зникненням вірусу. Проте вірусний антиген

виявляється в карциномі при тривалих пасажах.

У 1945 р. Л. О. Зільбер представив *концепцію взаємодії онкогенних вірусів з клітинами*: 1) віруси спадково перетворюють нормальну клітину в пухлинну; 2) не відіграють ролі в подальшому розмноженні трансформованих клітин; 3) їхня дія принципово відрізняється від інфекційної. У 1946 році вийшла праця Л.О.Зільбера “Вірусна теорія походження злоякісних пухлин”, а в 1968 р. у його монографії “Вірусогенетична теорія виникнення пухлин” була остаточно сформульована теорія вірусного онкогенезу, яка базується на інтеграції вірусного геному з клітинним. Після створення Л. О. Зільбером вірусогенетичної теорії походження пухлин всі наступні гіпотези включали в себе основне її положення – інтеграційну взаємодію вірусного геному з геномом клітини – як безіменний постулат, що не потребує доказів.

На даний час виділено близько 200 вірусів, які належать до різних таксономічних груп, а саме: шести родин ДНК-вмісних вірусів (Adenoviridae, Poxviridae, Papillomaviridae, Polyomaviridae, Herpesviridae і Hepadnaviridae) та родини РНК-вмісних (Retroviridae) і спричиняють пухлини у хребетних, починаючи з риб і закінчуючи ссавцями. Ці віруси схожі до канцерогенів. Вони проникають у клітину, і під час її мітотичного поділу вводять свій генетичний матеріал у клітинний геном. Згодом відбувається самостійний розвиток клітин, що містять онкоген. На відміну від інфекційних вірусів, онковіруси не руйнують клітину надмірним розмноженням, а трансформують її у пухлину. Згідно з дослідженнями ряду вчених доведена вірусна етіологія деяких пухлин у рептилій, птахів, кролів, а також папілом шкіри і гортані у людей (саркома Рауса в курей, фіброма й папілома Шопа у кролів, рак МЗ в мишей). Як зазначає М. К. Потоцький папіломатозні ураження спричиняються ДНК-вмісними вірусами, до яких відносять вірус папіломи кролів, людини (понад 60 типів), мавп, великої рогатої худоби, коней (6 типів), слонів, оленів, овець, собак, мишей, черепах, папуг. Нині уже відомо про вірусну природу лейкозів у собак, кішок, шурів, хом’яків і морських свинок.

Крім цього, у науковій літературі трапляються повідомлення і щодо ендогенної теорії пухлин, згідно з якою виникнення новоутворень пов’язується із здатністю самого організму за умов функціональних порушень нервової та ендокринної систем утворювати канцерогенні речовини за різних розладів обміну речовин і гормональної регуляції. Під дією таких речовин і за відповідних умов клітини певних органів набувають атипових властивостей, характерних для пухлин. Ендогенними канцерогенами вважаються холестерин, жовчні кислоти, амінокислоти (триптофан, тирозин), деякі стероїдні гормони, пероксиди ліпідів. В етіології пухлин величезне значення мають функціональні порушення нервової та ендокринної систем організму. Вони здебільшого поєднуються з певними головними і додатковими (сприяючими) факторами онкологічних захворювань. До того ж, при старінні організму зазначені порушення поглиблюються, що також, у свою чергу, сприяє виникненню новоутворень.

У багатьох випадках гормональний фактор може мати вирішальне значення у виникненні і розвитку новоутворень. Це, перш за все, стосується пухлин МЗ. Підтвердженням гормональних порушень є часті ракові ураження МЗ у сук. Доведено також, що тривале введення естрогенів призводить до розвитку злоякісних новоутворень МЗ не тільки у самок, але й самців. Тому вдаються до кастрації хворих тварин, що призупиняє пухлинний ріст.

Отримані результати щодо ожиріння як фактору ризику розвитку пухлин молочної залози узгоджуються із даними інших дослідників, які вказують на високий ризик неоплазійної трансформації функціональної тканини за наявності надлишкової ваги як у людей, так і у собак. На тлі значної загальної поширеності собак із ожирінням (складає 21.6 %), встановлена значна різниця рівня захворюваності на онкологічну патологію залежно від маси тіла тварин. Поширеність собак із надлишковою вагою змінювалась залежно від конкретних гістологічних типів раку.

За раку молочної залози суки із ожирінням та надлишковою масою тіла показали більш коротку виживаність порівняно із тваринами, які мали нормальну вагу. Встановлена позитивна кореляція між комплекцією тіла (вгодваністю) та гістологічними класом ($p < 0.01$). Згідно представлених результатів, суки мали більшу масу тіла за домашньої дієти, порівняно із годівлею комерційними кормами, на тлі відсутності залежності із рівнем захворюваності на рак молочної залози.

Вищий рівень захворюваності сук на рак молочної залози на тлі ожиріння пояснюється із експресією таким молекул, як ароматаза, лептин та рецептор інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1 R). Для собак із надлишковою масою тіла характерний менший вік захворівших (8.7 ± 1.9 роки), вища частка низькодиференційованих (ступінь III) новоутворень, пряма кореляція високого рівня експресії ароматази та HR ($p = 0.025$). Тобто, надлишкова вага тварин може впливати на розвиток і поведінку пухлин молочної залози за рахунок взаємодії неоплазія-адипоцити та посилення росту новоутворень, пов'язаного із HR-рецепторами.

У 1931 році Варбург (O. H. Warburg) за результатами вивчення гліколізу в пухлинних клітинах запропонував теорію біохімічного відхилення перебігу внутрішньоклітинних процесів. Трактуючи етіологічну роль різних за своєю природою канцерогенів, дана теорія розкриває механізми канцерогенезу в патогенетичному аспекті і, по суті, доповнює усі існуючі теорії.

Не залишилася поза увагою *теорія генетичної детермінації (теорія Вайсмана)*, яка пояснює успадкування нащадками пухлин, тобто генетичну залежність. Проте, роль спадкових факторів надзвичайно неоднорідна для різних проявів злякисного росту. Спадковість зумовлює відому схильність до певних пухлин у різних видів тварин. Для виникнення пухлини необхідний вплив на організм цілої низки різноманітних і складних як внутрішніх, так і зовнішніх канцерогенних факторів.

Незважаючи на обґрунтованість тих чи інших вищевказаних теорій, більшість дослідників на сьогоднішній день підтримують поліетіологічну теорію, згідно з якою єдиної причини виникнення пухлин не існує, але будь-які подразники екзогенного походження (фізичні - рентгенівські та ультрафіолетові промені, іонізуюча радіація; хімічні – канцерогенні речовини; біологічні – віруси, гриби, мікотоксини) чи ендогенні (гормони, токсини тощо), впливаючи безпосередньо на клітинне ядро (генотоксично) або через фізіологічні процеси руйнують генетичний апарат клітини, викликають мутацію нормальних клітинних елементів у пухлинні. Таким чином, пухлина починається з пошкодження ДНК. Цей механізм обов'язковий для всіх пухлин, незалежно від того, якими канцерогенами вони викликані, - хімічними, фізичними чи біологічними. Хімічні агенти дають переважно точкові мутації, іонізуюче проміння - переважно хромосомні, а ретровіруси вклинюють у молекулу ДНК клітини додаткові гени, серед яких є й онкогени. Отже, пошкодження ДНК можна розглядати як молекулярну основу усіх наступних процесів, які перетворюють нормальну клітину в трансформовану. Пошкодження ДНК – це спільний знаменник, до якого зводиться дія усіх відомих канцерогенів. Роль канцерогенних агентів зводиться до пошкодження їх самих або генів-репресорів, що контролюють активність генів диференціації. Тобто, основна роль у формуванні пухлини належить регуляторним генам. Пусковим та обов'язковим у канцерогенезі є нелетальні пошкодження протоонкогенів та генів-супресорів (мутації). Як наслідок відбувається активація онкогенів та інактивація генів-супресорів. Вважають, що до 85-90% усіх випадків раку визначається впливом канцерогенів навколишнього середовища: з них 70-80% пов'язують з хімічними (головним чином поліароматичними вуглеводнями-ПАВ та нітрозамінами НА) та 10% радіаційними факторами.

Можливість вивчення пухлинних клітин відкрили молекулярно-генетичні дослідження, пов'язані з виявленням протоонкогенів, онкогенів і онкобілків, протоонкогенів – активаторів проліферації та диференціації клітин і супресорних генів

(антионкогени) – інгібіторів цих процесів. Останнім часом виділяють ще онкоасоційовані гени (мутаторні).

Протоонкогени — це нормальні клітинні гени, які беруть участь у процесах забезпечення життєдіяльності клітини: регуляція транскрипції, проліферації, клітинного циклу, сигнальної трансдукції тощо. У результаті їх мутацій, ампліфікацій або хромосомних транслокацій порушується контроль клітинного поділу і диференціації, що й призводить до трансформації клітини.

Супресори пухлинного росту (антионкогени) — це гени, інактивація яких різко збільшує ймовірність виникнення та прогресії новоутворень. Більшість із них бере участь у регуляції клітинного циклу (гальмуючи його), репарації ДНК, апоптозі, запобігаючи, таким чином, накопиченню генетичних аномалій. Одним із найбільш вивчених генів цієї групи є супресор TP53, активація якого при стресових впливах супроводжується зупинкою клітинного циклу, що створює сприятливі умови для повноцінної репарації ДНК, а за відсутності (неможливості) останньої включає механізми активації обох шляхів апоптозу: мітохондріального та індукованого. Зрозуміло, що мутації генів TP53 та BCL-2 порушують захисні механізми геному нормальної клітини, призводячи до генетичної нестабільності, та різко збільшують вірогідність появи постійно проліферуючого патологічного клітинного клону. Таке порушення балансу між ним призводить до втрати контролю за нормальним ростом клітин, їх диференціацією та проліферацією. Саме це у кінцевому результаті призводить до накопичення мутацій, генетичної нестабільності, злоякісної трансформації клітини та появи новоутворення.

Канцерогени переважно реагують з основами нуклеїнових кислот і, перш за все, - з гуаніном. Метильовання гуаніну приводить до порушення комплементарності пуринових основ у молекулі ДНК - замість нормального поєднання основ гуанін-цитозин утворюється параметильований гуанін-тимін. Оскільки тимін звичайно поєднується з аденіном, то зміни у другій нитці молекули ДНК приводять до утворення комплементарного до тиміну аденіну першої нитки ДНК і в результаті цих порушень пара основ гуанін-цитозин заміщується на аденін-тимін. Такі грубі пошкодження молекули ДНК, які стосуються уже обох її ниток і тому виключають репарацію, приводять до мутацій, тобто порушення генетичного коду і виходу клітини з-під контролю гомеостатичних систем, що завершується її малігнізацією.

Наслідком злоякісної трансформації клітин є утворення принципово нового фенотипу: клітина стає практично «безсмертною», мало контрольованою з боку макроорганізму, здатною до швидкого пристосування до несприятливих впливів, що забезпечує її селективну перевагу порівняно з нормальними клітинами. Безмежність росту пухлинних клітин полягає в тому, що вони неспроможні вичерпати ресурс поділу. Роботами Хейфліка з'ясовано, що у кожній клітині закладена генетична програма, яка обмежує кількість її поділів. Наприклад, фібробласти, взяті від здорового новонародженого і перенесені на культурне середовище, можуть дати максимум 50 подвоєнь маси, а потім перестають ділитися і гинуть. Це число називають лімітом Хейфліка. Пухлина клітини внаслідок генної соматичної мутації втрачає цю обмежуючу програму і починає ділитися безмежно, уникаючи старіння.

Рак є поліетіологічним захворюванням, яке може бути викликане хімічними, фізичними та біологічними чинниками. Канцерогенні фактори умовно поділяють на ініціаторів і промоторів, тобто на таких, що є обов'язковими й умовними чинниками, і діють на різних етапах малігнізації клітини. Перше місце за розповсюдженістю займають хімічні канцерогени; вивчено понад 2000 речовин, що мають канцерогенні властивості. Важливе місце займають фізичні канцерогени: іонізуюче випромінення, рентгенівського опромінення ультрафіолетова радіація.

Особливе місце у виникненні пухлин відводиться таким біологічним канцерогенам як віруси. На сьогодні у тварин виявлено декілька десятків пухлин, які викликають віруси (ДНК- і РНК-вмісні).

Досягнення молекулярної онкології дозволяють розглядати онкологічне

захворювання як хворобу, що характеризується клональною еволюцією трансформованих клітин у тому чи іншому органі чи тканині. Відомо, що ракові клітини виникають унаслідок накопичення мутацій у критичних протоонкогенах і асоційованих з пухлинами genaх-супресорах.

Трансформація клітин – це спадкові зміни її властивостей під впливом вірусної генетичної інформації. У трансформованих клітинах виявляють вірусний генетичний матеріал в інтегрованому стані (адено-, поліома-, герпес-, гепадна- і ретровіруси) або у вигляді епісом (папілома- і герпесвіруси). Інтегрований із клітинною ДНК вірусний генетичний матеріал може бути повним (наприклад, у випадку недефектних штамів вірусу саркоми Рауса з родини Retroviridae, вірусу Епштейна–Барр із родини Herpesviridae) або дефектним (завжди в аденовірусів і часто в поліома-, герпес- і ретровірусів).

Геном онкогенного вірусу не тільки присутній у трансформованих клітинах, але й функціонує там. У клітинах, заражених онкогенними вірусами, можуть з'являтися неструктурні вірусні білки, які є показником клітинної трансформації. Це антигени Т (від лат. tumor – пухлина). Вони синтезуються на початкових стадіях репродукції онкогенних вірусів (зокрема поліома-, аденовірусів, вірусу саркоми Рауса з родини Retroviridae). Таким чином, вони є ранньою ознакою процесу перетворення нормальної клітини в трансформовану. Механізми впливу вірусного геному на клітину полягають у наступному:

1) вірусний генетичний матеріал включається в клітинний і займає таке положення, при якому порушується контроль клітинного поділу; функціонування вірусного геному при цьому необов'язкове (гіпотеза положення); 2) не вірусний генетичний матеріал, а продукти його експресії безпосередньо відповідають за виникнення і підтримання трансформованого стану клітини (гіпотеза функціонування).

Встановлено, що для прояву трансформуючої та онкогенної активності вірусів потрібна лише частина їхнього геному, яку називають трансформуючою ділянкою. Специфічні гени пухлинних вірусів, продукти яких безпосередньо відповідають за перетворення нормальної клітини в трансформовану і за підтримання трансформованого фенотипу, називаються трансформуючими генами, або онкогенами.

У РНК-вмісних ретровірусів виявлено до 35 онкогенів – v-onc. Усі вони мають клітинне походження. Прототипами вірусних онкогенів є висококонсервативні клітинні гени – c-onc, які називаються протоонкогенами. Вони містяться в геномі всіх хребетних, а деякі виявлені в безхребетних (наприклад, у дрозофіли) і навіть дріжджів. Припускається участь протоонкогенів у регуляції клітинного поділу і диференціації. Встановлена експресія певних c-onc у різних ембріональних тканинах. Клітинні гени були захоплені ретровірусами у процесі інтеграції ДНК-копії вірусної РНК із клітинним геномом (унаслідок рекомбінації ДНК-провірусу із c-onc) і підпали під контроль вірусних регуляторних механізмів. Онкогени не потрібні для репродукції ретровірусів і можуть утрачатися (наприклад, вірус саркоми Рауса при втраті гена src перетворюється у вірус лімфоїдного лейкозу птиці). Проте продуктами експресії онкогенів є вірусні трансформуючі білки (онкобілки), що відповідають за перетворення нормальної клітини на трансформовану.

В онкогенних ДНК-вмісних вірусів, на відміну від ретровірусів, трансформуючі гени, очевидно, неклітинного походження, оскільки не мають гомології з протоонкогенами і не рекомбінуються з клітинною ДНК. Ці гени є невід'ємною частиною вірусного геному, й їхні функції потрібні в першу чергу для реплікації вірусної ДНК.

Вірусні онкобілки активізують або пригнічують роботу специфічних клітинних генів (протоонкогенів), які контролюють поділ і диференціацію клітин. Отже, трансформований фенотип клітини залежить від функціонування не тільки вірусного онкогена, але й певних клітинних генів.

Клітинне походження онкогенів ретровірусів не дозволяє вважати віруси єдиним етіологічним фактором природного канцерогенезу. Очевидно, найбільш універсальним патогенетичним механізмом канцерогенезу є порушення роботи клітинних генів, які

відповідають за регуляцію «соціальної» поведінки клітин. Вивчення онкогенів ретровірусів дозволило ідентифікувати клітинні онкогени людини і багатьох видів еукаріотів. Змінена експресія c-onc вносить свій вклад у патогенез різноманітних злоякісних пухлин тварин і людини.

Канцерогенез – це складний багатоступеневий процес, пов'язаний з активізацією вірусних або клітинних онкогенів та інактивацією генів-супресорів. Як показали дослідження *in vitro*, першим етапом злоякісного переродження клітин є іморталізація, коли первинні клітини перетворюються на клітинні лінії з необмеженим строком життя. Іморталізація попереджує запрограмоване старіння первинних клітин, яке відбувається за норми. На другому етапі виникає трансформація клітин з індукцією повного набору характерних фенотипових змін. Властивості клітин, які трансформовані *in vitro* та *in vivo*, не завжди збігаються. Завершальний етап канцерогенезу – малігнізація, тобто злоякісне переродження трансформованих клітин.

Різна роль вірусів у малігнізації трансформованих ними клітин, очевидно, залежить від властивостей вірусних онкогенів. За здатністю брати участь у малігнізації клітин онкогенні віруси можна поділити на три групи: 1) віруси, які спричиняють малігнізацію клітин (високоонкогенні аденовіруси груп А і В, поліомавіруси, вірус саркоми Рауса з родини *Retroviridae*); 2) віруси, що безпосередньо не малігнізують клітини, але створюють ґрунт для цього процесу: в організмі нагромаджується популяція трансформованих клітин, серед яких виникають (незалежно від вірусу) поодинокі малігнізовані клітини (папілома-, герпесвіруси, віруси лейкозу Раушера й пухлин молочних залоз мишей із родини *Retroviridae*); 3) віруси, які трансформують клітини тільки *in vitro* (аденовіруси груп С, D, E і F).

Таким чином, малігнізація клітин може бути окремим випадком вірус-індукованої трансформації або виникає як незалежна від вірусу зміна трансформованих клітин. Віруси не можуть розглядатися як єдина універсальна причина пухлин. Онкогенні віруси є одним із можливих етіологічних факторів канцерогенезу поряд із спонтанним та індукованим мутагенезом, викликаним такими чинниками як хімічні канцерогени і радіація.

Вважають, що канцерогенез є, принаймні, двостадійним. Протягом першої фази канцерогенезу канцероген (хімічний, променевий, вірусний) взаємодіє з нуклеїновими кислотами, зумовлюючи пошкодження, насамперед, генетичного характеру. Порушення геному клітин, що лежать в основі канцерогенезу, відбуваються внаслідок мутацій, зокрема хромосомних аберацій. Канцерогени утворюють ковалентні зв'язки з певними групами пуринових і піримідинових основ молекул ДНК. Крім ковалентних, можуть виникати зв'язки з вільними радикалами, здатними реагувати з усіма макромолекулами клітин. Відбуваються також реакції алкілування атомів відповідних основ нуклеотидів, тобто включення алкілу в молекулу органічної сполуки. Після цього настає гідроліз N-глікозидних зв'язків. Потім розщеплюється й уражений ланцюг ДНК В.Л. Галяс (2002).

Практичне значення цієї теорії полягає в тому, що вона дає можливість, керуючись аналізом механізмів канцерогенезу, лікувати онкологічно хворих людей і тварин як шляхом хіміотерапії, так і в поєднанні з оперативним та іншими методами, а також здійснювати діагностичні та профілактичні заходи, особливо у питанні запобігання рецидивів.

Таким чином, пухлини дуже неоднорідні за своїм походженням, а окремі теорії їх виникнення, які ще в недавньому минулому здавалися несумісними, тепер все більше спонукають до переконання, що різні групи канцерогенних агентів (хімічні, фізичні, вірусні) не виключають, а навпаки, взаємно доповнюють один одного. Всі канцерогени мають подібні основні ознаки, в деяких випадках спостерігається суттєвий збіг: 1) дія всіх трьох типів канцерогенних агентів найбільш різко проявляється у вигляді інтенсивної проліферації клітин; 2) точка прикладання дії всіх канцерогенів – ДНК чи ДНК-білкові зв'язки в хромосомах. При введенні експериментальним тваринам клітин, трансформованих *in vitro* одним із канцерогенних агентів, можна отримати перещеплені пухлини.

Результати наукових досліджень кафедри.

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

Хомутенко В.Л. (здобувачка). Етіологічні фактори, патогенез та клініко-патоморфологічні особливості мастопатії у собак залишаються недостатньо вивченими, що спричинено поодинокими, розрізненими за спрямуванням дослідженнями на незначній кількості тварин. Фіброзно-кістозна хвороба діагностована у різних видів тварин – дрібних домашніх, продуктивних та лабораторних. Клінічні ознаки не патогномонічні, можливий не типовий перебіг захворювання. Доведено потенційну роль мастопатії у розвитку раку, але патогенез дисплазії функціональної тканини молочної залози, а також внутрішні і зовнішні чинники, які ініціюють подальшу неоплазійну трансформацію залишаються недостатньо вивченими. Мастопатії у сук мають широке розповсюдження, складають в структурі доброякісних неоплазій молочної залози від 8 до 30 %. Породна сприйнятливність суттєво коливається, залежно від поширення порід в регіоні. Порівняно із новоутвореннями (максимальна реєстрація характерна тварин, старших 7 років) пік захворювання реєструється в 5–6-річних собак. Доведено, що безпосередньою причиною розвитку фіброзно-кістозної хвороби у сук є гормональний дисбаланс, що експериментально підтверджено у дослідах на щурах. З'ясовано прогностичне значення експресії рецепторів естрогену і прогестерону. Показано важливе значення в патогенезі фіброзно-кістозної хвороби хронічного запалення. Встановлено високий ризик захворювання на мастопатію у сук, які мають надлишкову масу тіла. Потенційною загрозою розвитку фіброзно-кістозної хвороби є цукровий діабет, але потрібні подальші дослідження для з'ясування закономірностей. Перспективою подальших досліджень є визначення прогностичних факторів та ключових біологічних механізмів з метою прогнозування перебігу захворювання та розробки патогенетично обґрунтованих лікувальних протоколів.

Поряд із недостатньою вивченістю проблеми мастопатій у собак, окремі публікації засвідчують її навісність в інших видів тварин. Причому, у продуктивних тварин висвітлення питання фіброзно-кістозної хвороби обмежується одиничними рукописами.

В абсолютній більшості рукописів автори представляють статистичні дані щодо поширення неоплазій та мастопатій у собак, насамперед, в породному та віковому аспектах. Проте, такі показники відображають особливості онкопатології у межах певних територій, у значному ступені є суб'єктивними для оцінки захворюваності в інших регіонах.

Середній вік собак із дисплазіями молочної залози, порівняно із злякисними новоутвореннями, достовірно менший, що, ймовірно, пов'язано із більш раннім початком патологічних змін у функціональній тканині. При цьому термін від виявлення захворювання до початку лікування значно коротший у випадку злякисних пухлин, що може бути спричинене більш інтенсивним прогресуванням та розмірами патологічних вогнищ.

На тлі дискусійності багатьох питань патогенезу мастопатій у собак, все частіше публікуються звіти щодо клінічних випадків атипової морфологічної структури за фіброзно-кістозної хвороби.

Фіброзно-кістозна хвороба (FCD), відома як «кіста із блакитним куполом», або полікістозна мастопатія, розглядається як одна із форм дисплазії молочної залози, характеризується розширенням проток із утворенням порожнистих ділянок. Найбільш часто патогенез фіброзно-кістозної хвороби включає гормональний компонент, що підтверджується високим ризиком її розвитку при застосуванні медроксипрогестерону, а також швидкий ріст під час течки та регресію під час метеструсу. FCD вважається доброякісним ураженням у собак, однак хвороба може була пов'язана з розвитком карциноми молочної залози.

Наразі актуальною проблемою, яка має пряме відношення до збільшення випадків реєстрації патології молочної залози у сук є ожиріння. Воно визначається як накопичення надмірної кількості жирової тканини в організмі, і його називають найпоширенішою хворобою собак як в Україні, так і за кордоном. В останні роки спостерігається негативна динаміка збільшення кількості собак із надмірною масою тіла та з ожирінням. Більшість дослідників одностайні у думці, що мінімум 33 % собак, власники яких звертають до клінік ветеринарної медицини, страждають ожирінням. Надлишкове накопичення жирової тканини призводить до метаболічних і гормональних порушень, які є важливими патогенетичними ланками багатьох захворювань, зокрема цукрового діабету та пухлин молочної залози.

Проведені нами дослідження засвідчили, що більш ніж у 50 % випадків мастопатію за надмірної маси тіла діагностували у метисів (54,3 %). Серед породистих собак схильними до захворювання виявились німецькі і східно-європейські вівчарки (10,4 %), лабрадори-ретривери (9,8 %), такси (8,5 %), англійські і американські кокер-спанієлі (6,2 %), йоркшиські тер'єри (5,9 %). Частка представників інших порід виявилась незначною – загалом вони склали 4,9 %. Ретроспективний аналіз рівня захворюваності собак на доброякісну гіперплазію молочної залози показує наявність негативної динаміки – збільшення кількості пацієнтів впродовж останніх двох років в 1,6 рази. При цьому зареєстровано динамічне збільшення частки хворих тварин із надмірною масою тіла в 2 рази – з 21 до 66 %.

У віковому аспекті найбільша кількість сук, хворих на фіброзно-кістозну хворобу на тлі ожиріння мали вік від 9 до 11 років (36 %) та більше 11 років (33 %). Мінімальний ризик захворювання на мастопатію у тварин із надмірною масою тіла характерний для молодих особин (до 2 років) – не перевищував 3 %.

Встановлено, що сприйнятливість сук до доброякісної гіперплазії молочної залози пов'язана із ступенем ожиріння. Ймовірність розвитку захворювання у тварин, маса тіла яких перевищує фізіологічні параметри в межах 20 % складає близько 13 %, 20-40 % - 20 %, більше 50 % - 37 %.

Анамнестичні дані свідчать про те, що в абсолютній більшості випадків (близько 80 %) пацієнти утримувались в умовах квартири, мали обмежену тривалість виходів, годівля здійснювалась приготованим кормом.

Хомутенко В.Л. (здобувачка). Проведені дослідження засвідчили, що більш ніж у 50 % випадків мастопатію за надмірної маси тіла діагностували у метисів (54,3 %). Серед породистих собак схильними до захворювання виявились німецькі і східно-європейські вівчарки (10,4 %), лабрадори-ретривери (9,8 %), такси (8,5 %), англійські і американські кокер-спанієлі (6,2 %), йоркшиські тер'єри (5,9 %). Частка представників інших порід виявилась незначною – загалом вони склали 4,9 %.

Ретроспективний аналіз рівня захворюваності собак на доброякісну гіперплазію молочної залози показує наявність негативної динаміки – збільшення кількості пацієнтів впродовж останніх двох років в 1,6 рази. При цьому зареєстровано динамічне збільшення частки хворих тварин із надмірною масою тіла в 2 рази – з 21 до 66 %.

У віковому аспекті найбільша кількість сук, хворих на фіброзно-кістозну хворобу на тлі ожиріння мали вік від 9 до 11 років (36 %) та більше 11 років (33 %). Мінімальний ризик захворювання на мастопатію у тварин із надмірною масою тіла характерний для молодих особин (до 2 років) – не перевищував 3 %.

Встановлено, що сприйнятливість сук до доброякісної гіперплазії молочної залози пов'язана із ступенем ожиріння. Ймовірність розвитку захворювання у тварин, маса тіла яких перевищує фізіологічні параметри в межах 20 % складає близько 13 %, 20-40 % - 20 %, більше 50 % - 37 %.

Анамнестичні дані свідчать про те, що в абсолютній більшості випадків (близько 80 %) пацієнти утримувались в умовах квартири, мали обмежену тривалість вигулів, годівля здійснювалась приготованим кормом.

Отримані результати не дозволили встановити залежність надмірної маси тіла і гістологічної форми мастопатій.

Наразі на тлі динамічного збільшення рівня захворюваності сук на новоутворення молочної залози, реєструється суттєве збільшення серед таких пацієнтів особин із надмірною масою тіла, насамперед у міських популяціях. Встановлено, що ожиріння достовірно підвищує ризик розвитку дисгормональної доброякісної гіперплазії молочної залози. В групі ризику захворювання на мастопатії знаходяться старші 8 років метиси, маса тіла яких перевищує фізіологічні показники більш ніж на 50 %.

Рекомендована література

1. Barber, H. R. (2012). *Ovarian carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment*. Springer Science & Business Media.

2. Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H., & Grünberg, W. (2016). *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences.

3. Gough, A., Thomas, A., & O'Neill, D. (2018). *Breed predispositions to disease in dogs and cats*. John Wiley & Sons.

4. Hossfeld, D. K., Sherman, C. D., Love, R. R., & Bosch, F. X. (Eds.). (2012). *Manual of clinical oncology*. Springer Science & Business Media.

5. Fanale, D., Iovanna, J. L., Giordano, A., Russo, A., & Bazan, V. (2021). Tumor Biology and Natural History. *Practical Medical Oncology Textbook*, 15-31.

6. Kershaw, O. (2016). Tumors of Mice, Rats, Rabbits, and Guinea Pigs. *Veterinary Oncology: A Short Textbook*, 293-309.

7. Molina Tena, J. (2020). *Evaluation of the prevalence and risk factors for undernutrition in hospitalized dogs and cats*.

8. Monnet, E. (Ed.). (2023). *Small animal soft tissue surgery*. John Wiley & Sons.

9. Morris, J., & Dobson, J. (2008). *Small animal oncology*. John Wiley & Sons. Vignoli, M., & Graham, J. (2022). *Atlas of diagnostic imaging of dogs and cats*. Edizioni LSWR.

10. Vail, D. M., Thamm, D. H., & Liptak, J. (2019). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Контрольні питання:

1. Основні зовнішні фактори, які можуть ініціювати пухлинну трансформацію в шкірі.

2. Перерахуйте можливі внутрішні чинники канцерогенезу шкіри та її похідних

3. Оцініть значимість факторів ризику за новоутворень молочної залози

4. Етіологічні чинники пухлин кісткової тканини

5. Фактори ризику неоплазій кровеносної і лімфатичної систем

6. Проаналізуйте значимість чинників, залежно від рівня екологічної безпеки

7. Екологічні чинники канцерогенезу

8. Значимість гормональної дисфункції в ініціації онкогенезу

9. Ожиріння, як фактори ризику розвитку новоутворень

10. Метаболічні порушення як фактор ризику онкогенезу

Лекція 3. Патогенетичні аспекти новоутворень

Питання до розгляду:

- 1. Патогенетичні стадії онкогенезу.*
- 2. Основні патогенетичні ланки канцерогенезу.*
- 3. Результати наукових досліджень кафедри.*

Патогенетичні стадії онкогенезу. У розвитку хвороби виділяють чотири періоди: латентний (інкубаційний), продромальний, період виражених клінічних ознак, період завершення хвороби. Тривалість кожного з них залежить від сили та характеру пошкоджуючого чинника, а також від індивідуальних особливостей організму.

При вивченні патогенезу та етіології пухлин їх дуже складно відокремити одне від одного, тому вони і вивчаються разом. Водночас патогенез новоутворень невід'ємний від таких понять як онкогенез або канцерогенез, а також від морфогенезу та характерних ознак пухлинного росту, що з певними особливостями відображують розвиток та перебіг патологічного процесу. З клінічної точки зору рак є системним захворюванням, при якому відбуваються патофізіологічні і біохімічні зміни, а не тільки структурні порушення тканин та органів. Це викликає потребу враховувати клінічну стадійність пухлинного процесу, ступінь його поширення та порушення функціонального стану окремих органів і організму в цілому.

Морфогенез новоутворень складний і поки що недостатньо вивчений, хоча основні механізми пухлинного росту розшифровано. Умовно його можна поділити на два періоди: латентний (передпухлинний), коли морфологічних ознак новоутворення ще не видно, і період клінічного прояву.

У генезисному (розвитковому) аспекті весь хід (зміст) онкогенезу можна, в основному, відобразити такою послідовністю етапних перетворень: 1-й етап – мутагенез – мутаційні перетворення (процес індукції мутацій). До цього ж етапу слід віднести також зміни на епігеномному рівні, коли виникають нові клітини без гена-репресора (супресора); 2-й етап – цитогенез новоутворення, тобто розмноження пухлинотвірних клітин і формування первинного осередку (вузла); 3-й етап – власне морфогенез новоутворення, тобто формування самої пухлини та початок її функціонування (клінічного прояву).

Подібно до цього, у пухлинному рості умовно виділяють три етапи: трансформації (клітини), промоції і прогресії.

На етапі трансформації нормальна клітина трансформується в пухлинну. При цьому мутаційний та епігеномний (порушений синтез генів-репресорів) механізми канцерогенезу не виключають, а можуть навіть ініціювати дію один одного. Також відомо, що хімічні та фізичні чинники не завжди можуть спричинювати трансформацію клітини самостійно. Частіше це відбувається через активізацію вірусного канцерогенезу. Тобто, який би канцерогенний чинник не діяв на тканину, він зумовлює трансформацію лише через активізацію вірусного протоонкогена, перетворюючи його на онкоген. Отже, перетворення нормальної клітини на пухлинну відбувається під впливом лише одного або кількох генів вірусного походження. Разом з тим, не всі трансформовані клітини відразу починають ділитися. В багатьох випадках необхідна додаткова стимулююча дія канцерогенних чинників на трансформовані клітини для активізації поділу та утворення пухлинного вузла. Причому цими чинниками можуть бути не обов'язково канцерогени, а й речовини, які ніколи не були канцерогенами. На етапі промоції відбувається розмноження трансформованих клітин; створюється пухлинний фенотип і посилюється проліферативна здатність. Треба також зазначити, що на етапі промоції відбуваються переважно зворотні зміни на епігеномному рівні. На третьому етапі (прогресії) відбуваються прогресуючі кількісні та якісні зміни пухлинної тканини, притаманні даній пухлині, з анаплазією та метаплазією біохімічного, морфологічного, імунобіологічного та функціонального характеру.

Диференційовані клітини будь-якої тканини, які нормально функціонують, не беруть участі в поділі та не зазнають бластоматозного переродження. Пухлинної трансформації зазнають клітини, які виконують камбіальну чи резервну функцію (стовбурові, бласти, «попередники») і забезпечують нормальне поповнення клітинного складу тканин та органів.

Застосування новітніх методів дослідження пухлини дозволило визначити не тільки тканинне походження, але й клітинне, тобто цитогенез. Нині створена теорія гісто- і цитогенезу пухлин, яка включає такі аспекти М. Потоцький:

1. Трансформації можуть піддаватися тільки проліферуючі соматичні клітини, тобто полі- та уніпотентні клітини-попередниці.

2. Пухлинні клітини здатні повторювати в спотвореній формі ознаки диференціювання (тобто фенотип), які закладено в клітині-попередниці, що дала початок пухлинному росту.

3. У пухлинних клітинах спотворення диференціювання пов'язане з наявністю блоку диференціювання. В уніпотентних клітин-попередниць блок диференціювання здатний до мінімальної фенотипічної гетерогенності, навпаки на рівні поліпотентних клітин-попередниць виражена фенотипічна гетерогенність пухлинних клітин (з'являються клітинні-химери з численною диференціацією).

4. Диференціювання пухлинних клітин залежить від рівнів малігнізації клітин-попередниць та блоку диференціації.

Малігнізація – набуття клітинами нормальної чи патологічно зміненої тканини, а також доброякісною пухлиною властивостей злоякісної пухлини, трансформація в злоякісну пухлину, що зумовлюється порушеннями процесів проліферації клітин.

Морфогенез малігнізації включає послідовну зміну декількох стадій: вогнищеву гіперплазію, доброякісну пухлину, дисплазію (іноді карциному *in situ* – рак на місці), злоякісну пухлину. Ріст пухлин у центробіжному напрямку відбувається переважно шляхом апозиційного (прилеглого) переходу однієї стадії морфогенезу в іншу.

Весь ареал апозиційних змін, які відображають різні стадії морфогенезу пухлин, утворює пухлинне поле. На основі концепції пухлинного поля знаходить своє пояснення розвиток рецидивів злоякісних пухлин при економній резекції та залишенні в органі зон апозиційного росту.

Експериментальними дослідженнями було встановлено 3 основні стадії (фази) онкогенезу:

1. При розвитку всіх пухлин після канцерогенної дії відбувається гальмування проліферації. Ця стадія називається парадоксальною фазою. Вона триває дуже коротко, але відіграє не останню роль у пізнанні механізму розвитку пухлин. Приблизно через 10 годин після введення хімічного канцерогена в клітинах шкірного епітелію миші знижується синтез ДНК. Гальмування проліферації в лімфовузлах чи кістковому мозку ще більш короткочасне. За парадоксальною фазою не обов'язково настає виникнення раку. Передбачають, що при саркомах вірусної природи відбувається тимчасове гальмування, що пов'язане із синтезом вірусних антигенів. Зниження синтезу ДНК у ряді випадків супроводжується й іншими змінами, наприклад, ураженням мітохондрій, послабленням процесів бродіння (гліколітичного), а також різним ступенем дегенерації клітин.

2. Після парадоксальної фази настає прискорене розмноження клітин, яке досягає максимуму через 2-4 доби після дії канцерогена. З'являються аномальні фігури поділу і клітини із збільшеною кількістю хромосом (поліплоїдія). Змінюється і тривалість клітинного циклу. Це стадія посиленого розмноження клітин (гіперплазії). Вона добре піддається дії таких речовин, які регулюють і нормальну проліферацію, тому ця стадія не обов'язково змінюється стадією злоякісного росту.

3. Третя стадія – стадія виникнення раку в конкретному розумінні цього слова, стадія злоякісного переродження. При цьому поряд із клітинами з диплоїдною кількістю хромосом (у людини вона становить 46) появляються й такі, в яких ця кількість менша чи

більша, іноді вона навіть кількаразово збільшена. На відміну від нормальних, такі клітини називаються анеуплоїдними. Збільшується кількість дво- і багатоядерних клітин, що виходять із стану спокою і вступають у клітинний цикл. Зовні це проявляється не скороченням, а, навпаки, у ряді випадків продовженням часу циклу поділу.

Проблема пухлинного (злоякісного) росту є однією з найважливіших у сучасній біології. Вирішення її пов'язано з розшифруванням механізмів канцерогенезу і встановленням біологічної сутності пухлинної клітини.

Виникнувши під впливом тих чи інших канцерогенних факторів шляхом трансформації нормальних клітин організму, пухлинні клітини набувають особливих біологічних властивостей і, перш за все, властивість практично безмежного поділу, формування пухлинних зачатків (осередків), які є єдиним джерелом розвитку і росту пухлин. Залишаючись на стадії незрілості, ракові клітини продовжують ділитися далі, не підпорядковуючись загальнобіологічному закону детермінації. В цьому, до певної міри, і проявляється своєрідність автономного росту пухлин.

Пухлини характеризуються поліморфізмом будови і відокремленістю росту. Відомо, що пухлини можуть виникнути із клітин всіх органів і тканин. Групу клітин, що дала пухлинний ріст, можна розглядати як пухлинний зачаток (первинний осередок). Пухлини ростуть з первинного осередку і не втягують у цей ріст навколишні тканини, ростуть «самі із себе». Розмножуючись, пухлинні клітини утворюють клітинну масу в одному місці (первинне вогнище), яке досягає певних розмірів. Одні пухлини ростуть до певного розміру, а потім припиняють свій ріст, інші прогресивно розвиваються, деякі, досягнувши певного розміру, регресують.

Розрізняють два типи росту: експансивний, коли пухлини в процесі росту розсувають навколишні тканини, при цьому навколишні тканини стискаються і утворюють капсулу (псевдокапсулу); інфільтративний (інфільтруючий), коли пухлинні клітини, розмножуючись, вростають і поширюються, проникаючи (проростаючи) в навколишні тканини по міжклітинних прошарках, тканинних щілинах, лімфатичних і кровоносних судинах.

Експансивний тип росту притаманний більшості зрілих пухлин і є однією з ознак їх доброякісності. Інфільтративний ріст характерний для незрілих пухлин і засвідчує їх злоякісність.

Із сучасних позицій клінічної біохімії злоякісних пухлин та патофізіології пухлинного росту, новоутворення характеризуються місцевим (з первинного осередку, «самі із себе»), автономним (відносна автономність, нерегульованість), безмежним (нелімітований клітинний поділ) та спрощеним (анаплазія) ростом тканин. Це означає, що ріст пухлин нічим не обмежений, не регулюється відповідними механізмами організму. Отже, вирішальною властивістю, що визначає пухлинний характер клітини, є автономність. Якщо із функцій нормальних клітин формуються функції органів і тканин усього організму, то, на противагу цьому, пухлинні клітини морфологічно і функціонально є чужорідними (сторонніми) тілами, тому що вони не беруть участі у створенні органів і тканин організму. Саме морфологічне і функціональне виключення їх з організму як цілісної інтегральної системи є суттю пухлинної автономності і основним компонентом пухлинного фенотипу. Автономні ракові клітини зв'язані із життєдіяльністю організму, очевидно, тільки через кров'яне русло. У свою чергу проліферуючі пухлинні клітини впливають на тканини організму-пухлиноносія, спричинюють їх загибель, а продукти руйнування використовують як поживні речовини.

Ознаки анаплазії (спрощення) росту тканин трактуються з різних позицій. Морфологічна анаплазія характеризується тим, що пухлинні тканини набувають властивостей ембріональних; біохімічна – обмін речовин посилений і викривлений. У тканинах пухлини збільшується вміст води, калію, мало кальцію і магнію. Значний вміст холестерину і молочної кислоти. За добу пухлина здатна накопичувати таку кількість молочної кислоти, яка за своєю масою відповідає масі пухлини. У пухлинах переважають

процеси анаеробного розщеплення вуглеводів. Якість білків мало відрізняється від білків нормальних тканин, але в них може бути інша послідовність амінокислот. У пухлинах переважають L-амінокислоти; фізико-хімічна анаплазія характеризується підвищеною електропровідністю, зменшенням поверхневого натягу тканин, що властиве ембріональним тканинам; для енергетичної анаплазії характерне знижене надходження енергії за рахунок окисно-відновних процесів. Переважає гліколітичний шлях. Причому в цьому випадку відсутній ефект Пастера, тобто субстратне гальмування гліколізу. В основному обміні переважають процеси анаболізму, катаболізм загальмований.

За патоморфологічною оцінкою, основними властивостями пухлин є автономний ріст, атипізм, здатність до прогресії та метастазування.

1. Автономний ріст характеризується невідповідністю проліферації, диференціації та спеціалізації клітин організмові-пухлиноносієві. Це не означає, що пухлинна клітина перебуває в хаотичному стані проліферативного процесу. Клітини пухлини піддаються автокринному або паракринному механізму регуляції свого росту.

Як відомо, в організмі існує два типи фізіологічної регуляції клітинного розмноження – ендокринна і паракринна. Ендокринна регуляція здійснюється спеціалізованими органами – ендокринними залозами, які виробляють біологічно активні речовини – гормони, що надходять безпосередньо у кров. Ендокринні залози утворюють ендокринну систему, яка разом з нервовою системою виконує в організмі регуляторну функцію. Паракринна регуляція відрізняється від ендокринної тим, що секретовані клітинами біологічно активні речовини поширюються дифузно і діють на сусідні клітини-мішені.

Автокринна регуляція відрізняється від паракринної тим, що одна й та ж клітина є як джерелом ростового фактора, так і його мішенню. У такому стані пухлинна клітина стає автономною.

Автономний ріст пухлини має відносний характер. Оскільки пухлина розвивається в організмі, де створюються для неї необхідні умови для існування і росту (з організму пухлина постійно отримує різні поживні речовини, кисень, гормони, цитокіни тощо), він для неї, з одного боку, є зовнішнім середовищем, а з другого – протидіє більше чи менше її розвитку (на пухлину має вплив стан імунної системи та прилеглих навколишніх непухлинних тканин). Таким чином, взаємовідношення пухлини й організму різноманітні та супротивні.

За сучасними поглядами, автономність пухлин полягає не в повній незалежності від організму, а в набутті пухлинними клітинами властивості до саморегуляції (самоуправління).

А.І. Гнатишак зауважує, що слід відмовитися від погляду на ракову пухлину чи саркому як на хаотичну, неупорядковану життєву систему чи порівнювати ці пухлини з ембріональними клітинами, що цілеспрямовано розвиваються з гармонійною послідовністю їх диференціювання. Автор переконаний, що пухлинний ріст відбувається за загальнобіологічними законами, і його збочення стосуються перш за все кількості, а не якісних відмінностей порівняно з нормальними фізіологічними процесами, які відбуваються у природі. Пухлинні клітини набувають властивостей, що відрізняються тільки по відношенню до органа та організму, в якому вони розвиваються, а не стосуються інших форм росту, що спостерігаються в процесі онто- і філогенезу. Тому слід говорити не про появу незвичайних властивостей пухлинної клітини взагалі, а тільки в умовному розумінні.

2. Атипізм пухлин у буквальному розумінні означає «ненормальність» процесу. Крім терміну «атипізм» вживають ще такі поняття як «анаплазія» і «катаплазія». Під терміном «анаплазія» розуміють повернення до ембріонального етапу розвитку. Поняття «катаплазія» – це поява слабодиференційованих або недиференційованих клітин, які схожі на ембріональні, тобто пухлина втрачає частково або повністю тканинноспецифічні ознаки.

Морфологічний атипізм може бути двох варіантів – тканинний і клітинний.

Тканинний атипізм характеризується порушенням співвідношень, притаманних даному органу, тобто порушень співвідношень між паренхімою та стромою, зміною величини і форми тканинних структур з появою випадкових тканинних утворень. Клітинний атипізм характеризується поліморфізмом клітин та ядер (різна форма і величина), порушенням ядерноцитоплазматичного співвідношення за рахунок ядра, гіперхромією (більш інтенсивне зафарбування) ядра, збільшенням кількості ДНК, часто анеуплоїдією (змінне число хромосом, не кратне гаплоїдному набору), появою великих ядерців, збільшенням кількості мітозів та іншими патологічними процесами.

Більшості доброякісних пухлин притаманний тканинний атипізм, оскільки вони побудовані із зрілих, диференційованих клітинних елементів. Злоякісним пухлинам властиві тканинний і клітинний атипізми.

Біохімічний атипізм проявляється зміною фізико-хімічних властивостей, перебудовою метаболічних процесів у пухлинних клітинах, синтезом нових речовин або збільшенням чи зменшенням тих чи інших речовин.

Інтенсивний ріст пухлин потребує значних пластичних й енергетичних ресурсів, тому в організмі онкологічно хворих створюється дефіцит певних метаболічних речовин, зокрема сполук азоту, глюкози і вітамінів, що природно впливає на загальний обмін речовин. Поряд із утвореним дефіцитом в організмі, пухлина здатна продукувати (секретувати) біологічно активні речовини. Досліджено, що пухлини дихальних шляхів секретують аденокортикотропний гормон, інсулін і глюкагон. Внаслідок цього в організмі хворих виникає дезорганізуюча ситуація обміну речовин.

Для функціонального атипізму характерна втрата пухлинними клітинами спеціалізованих функцій, притаманних аналогічним зрілим клітинам, і поява нової функції, яка не властива клітинам певного виду.

3. Прогресія пухлин. Цей термін запропонував L. Foulds (1969) на підставі результатів експериментальної онкології. За теорією пухлинної прогресії, більшість пухлин є моноклоновими, а під час росту стають гетерогенними; виникають субклони клітин, наділені новими властивостями, зокрема здатністю до інвазії та метастазування, і, як правило, селекція нових клонів призводить до більшої злоякісності пухлин.

4. Інвазія та метастазування. Інвазія характеризується здатністю пухлин поширюватись в навколишні тканини, а також кровоносні і лімфатичні судини завдяки: а) втраті контактної інгібіції (продовжується ріст при зіткненні з іншими клітинами); б) зниженню експресії адгезивних молекул (пухлинні клітини можуть рости окремо одна від одної, не утворюючи комплексів); в) змінам (збільшення, зменшення, спотворення функції) рецепторів до компонентів екстрацелюлярного матриксу; г) виділенню клітинних протеаз (колагенази, еластази та ін.), які руйнують екстрацелюлярний матрикс.

Метастазування – найхарактерніша ознака злоякісних пухлин, що означає основний спосіб поширення пухлинних клітин від первинного осередку; багатоетапний процес («каскадна теорія»): первинне вогнище – новоутворення судин – проростання в судини – утворення емболів – переміщення у віддалені тканини та органи – затримка в капілярах – вихід із судин і прикріплення екстравазатів – пристосування – проліферація – формування метастазу – метастазування. Слід зауважити, що утворений пухлинний ембол може складатися з самих клітин пухлини або бути в поєднанні з тромбоцитами та лімфоцитами; фібринові покриття захищають їх від дії клітин імунної системи та факторів неспецифічного захисту.

Процес метастазування залежить від багатьох чинників: загального стану організму, первинного вогнища пухлини, розвитку судин та ін. Метастази бувають внутрішньоорганними, регіонарними (в лімфатичних вузлах) та віддаленими. Шляхи метастазування: лімфогенний, гематогенний, імплантаційний, периневральний.

За лімфатичного метастазування клітини злоякісної пухлини спочатку проникають у регіональний лімфатичний вузол, згодом через лімфатичну протоку – у ворітну вену, праву частину серця, легені, ліву частину серця – у велике коло кровообігу й

паренхіматозні органи, емболюють дрібні кровоносні судини. За гематологічного розповсюдження пухлинні клітини, перш за все, потрапляють у легені, де можуть утворювати пухлинні фокуси, згодом з'являються у печінці, нирках, селезінці, рідше – у шкірі, слизових оболонках, ендокринних залозах, статевих органах, кістках, головному мозку. Найбільш схильні до метастазування – меланоми. Зазвичай метастази копіюють ту пухлину, з якої вони походять. Метастази можуть виникати за імплантації клітин злоякісної пухлини у здорову тканину, що використовується в експериментальній онкології для детального вивчення закономірностей розвитку пухлин, їх метастазування і рецидивування.

Згідно з дослідженнями П.Ф. Терехова, К. Палаззі та інших дослідників встановлено значний вплив на організм злоякісних пухлин; навіть за невеликих розмірів вони спричиняють серйозні розлади. Злоякісні пухлини є джерелом віддалених метастазів і генералізації пухлинного процесу; руйнують тканину місцево й у зонах розвитку вторинних (метастатичних) вузлів. За кісткових сарком, внаслідок руйнування кісткової тканини спостерігаються спонтанні переломи. У злоякісній пухлині часто виникає некроз і некробіоз пухлинної тканини, продукти розпаду якої, всмоктуючись, зумовлюють інтоксикацію організму, а також, використовуючи значну кількість поживних речовин, необхідних для життєдіяльності організму, призводять до його виснаження.

Основні патогенетичні ланки канцерогенезу. Одним із факторів ризику пухлинної прогресії, а також патогенетичною основою важких ускладнень інфекційної природи є імунодефіцитні стани (ІДС). В умовах розвитку В-залежних станів порушуються процеси антитілозалежного цитолізу неоплазійних клітин. За А-залежних ІДС порушуються початкові етапи елімінації пухлинних клітин у зв'язку із недостатністю моноцитарно-макрофагальних реакцій. У випадку Т-залежного імунодефіцитного стану система лімфоцитів не забезпечує відповідний імунологічний нагляд за внутрішнім середовищем. Імунодефіцитний стан може бути спричинений стресом, який супроводжується лізисом і апоптозом лімфоїдної тканини внаслідок викиду гормонів адаптації, зокрема АКТГ і глюкокортикоїдів.

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

Біологічні ефекти естрогенів опосередковуються двома типами рецепторів естрогенів – ER α та ER β , які, подібно до рецепторів андрогенів, належать суперсімейству лігандзалежних ядерних транскрипційних факторів. За прямої участі рецепторів естрогени не тільки індують проліферацію епітелію і синтез стромальних факторів росту, а й підвищують продукцію VEGF, сприяючи реваскуляризації пухлин.

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

Встановлено, що у неоплазованих тканинах молочної залози, порівняно з поряд розташованою морфологічно незміненою тканиною, можливі як підвищення, так і зниження експресії мРНК-рецепторів естрогену і прогестерону. При цьому підвищення експресії мРНК-рецепторів прогестерону виявляється в пухлинах зі зниженою

проліферативною та антиапоптозною активністю.

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

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

Незважаючи на неоднозначність інформації щодо рівня фібриногену в онкохворих, у більшості випадків, як у людей, так і у собак, реєструють підвищення його концентрації в плазмі крові, особливо у випадках рецидивування і метастазування пухлин, а значно рідше – зниження. За даними O'Donnell M.R. et al. за неоплазій молочної залози вміст фібриногену в плазмі крові суттєво перевищував показники клінічно здорових собак у 44 із 53 випадків (420 ± 30 проти 220 ± 10 мг/дцл), але був зниженим у 9 пацієнтів. Хоча результати, отримані D.P. Pérez-Alenza et al., вказують на відсутність виражених змін даного показника у собак за карциноми на стадії запальних явищ (середній рівень становив 188 мг/дцл).

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

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

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

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

Ветеринарними онкологами було встановлено ознаки посилення коагуляційних процесів за новоутворень молочної залози та гемангіосаркоми, що узгоджується з даними гуманної медицини. Зокрема, за гемангіосаркоми собак реєстрували зниження концентрації фібриногену на тлі підвищеного в 2–3 рази рівня розчинного фібрину і продуктів його розпаду в крові та у судинних порожнинах неоплазії.

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

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

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

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

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

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

Одним із основних ферментів, що відповідає за деградацію фібрину в людей і тварин є плазмін, активація якого опосередкована активаторами плазміногену (тканинного і урокіназного типу) і зумовлює прискорення фібринолізу та дисемінацію пухлинних клітин, сприяє розвитку гіперкоагуляції. Зокрема, у щурів за злякисних новоутворень констатують підвищення на 72 % концентрація в крові D-димеру та на 51 % –інгібітора активатора плазміногену 1 типу.

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

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

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

За новоутворень суттєвий вплив на коагуляцію і фібриноліз тканинних систем, а також перебіг запальної реакції після їх видалення спричиняє α_2 -макроглобулін (як носій білка II–6), який також ініціює проліферативну та антиапоптозну сигналізацію. При цьому, головне значення має не сам факт наявності даних білків у біологічних рідинах, а своєчасна зміна їх концентрації або конформаційного стану на кожній стадії розвитку запального процесу.

Припускають, що за взаємодії α_2 -макроглобуліну з ліпопротеїнами низької щільності рецептор-зв'язаного протеїну-1 (LRP1) запускається механізм скасування злякисного

потенціалу неоплазій, пов'язаний із гальмуванням проліферації неоплазійних клітин, їх міграції і закріплення.

Висока конформаційна пластичність цього білка, а також наявність додаткового гідрофобного сайту зв'язування дозволяють макроглобулінам приймати участь у різних, нерідко функціонально протилежних імунних реакціях, що пов'язано із відсутністю вибіркової при транспортуванні сполук, біологічно активних продуктів до пухлини, що зумовлюють її ріст або блокування. А₂-макроглобулін є основним транспортом багатьох білків, ферментів і цитокінів, а його різні конформаційні форми здатні як стимулювати, так і гальмувати процеси апоптозу. Зокрема, відмічено, що він здатний інгібувати каспази, тобто тим самим гальмувати реакції апоптозу.

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

В регуляції інвазивної і метастатичної здатності злоякісних новоутворень, в основі якої лежить деградація структурних елементів “позаклітинного матриксу”, активну участь приймають чотири класи протеїназ: серинові (активатор плазміногену, еластаза, катепсин G), металопротеїнази (колагенази I та IV типу, стромелізени), цистеїнові (ендо- та екзопептидази) і аспартатпротеїнази (катепсин D). Причому перші метастази проявляються тільки після накопичення достатньої кількості ракових клітин із специфічними гено- і фенотиповими змінами.

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

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

Високий рівень активності катепсину В позитивно корелює із злоякісністю пухлин, їх інвазивністю, метастатичним потенціалом неоплазійних клітин різного типу і локалізації, несприятливим прогнозом перебігу хвороби; негативно – із тривалістю безрецидивного періоду.

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

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

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

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

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

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

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

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

Імунорегуляторні механізми запалення представлені Т-регуляторними клітинами, супресорними клітинами мієлоїдного походження, супресорними макрофагами, які для виконання своїх функцій залучають гуморальні фактори: цитокіни IL-6, IL-10, IL-17, TGF-

β, PGE2 фрагменти гіалуронату, NO-синтази, індоламін 2,3-діоксигеназа та медіатори.

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

Підсумовуючи вище наведену інформацію, слід відмітити, що компоненти системи гемостазу, володіючи високою біологічною функціональністю і, взаємодіючи між собою за каскадним принципом, відіграють важливу роль у патогенетичних механізмах розвитку новоутворень, запалення та апоптозу. Проте наявна на сьогодні інформація не дозволяє повністю розкрити клініко-патогенетичні механізми коагуляційних і фібринолітичних процесів пухлин у появі персистенції, прогресуванні та метастазії. Крім того, відсутня аналітична інформація, яка базувалась би на комплексній оцінці гемостазіологічного статусу онкохворих за певних нозологічних форм неоплазій, його хірургічної чи фармакологічної корекції з встановленням гемостазіологічних критеріїв її ефективності.

Результати наукових досліджень кафедри.

Білий Д.Д. (професор). Показано багатофакторність етіології та патогенезу новоутворень молочної залози у собак, доведено значимість собак як біологічних моделей для вивчення даної проблеми в гуманній медицині.

Визначена роль маркерів неоплазійного процесу у більшості випадків не має однозначної оцінки щодо їх участі в механізмах пухлинної агресії та залежить від особливостей взаємодії на клітинному рівні. Безпосередньою причиною розвитку новоутворень молочної залози у собак є, зумовлена гострофазною реакцією, порушенням гормонального і ендокринного балансу та несприятливим впливом факторів оточуючого середовища, геномна нестабільність, яка призводить до порушення їх структури та мутацій.

Проведений аналіз дозволяє деталізувати наявну інформацію щодо молекулярно-біологічних маркерів канцерогенезу, визначити генетичні основи складного каскаду ініціації онкогенезу, розвитку і прогресування новоутворень молочної залози у собак, дає змогу удосконалити діагностичні критерії та намітити основні лікувально-профілактичні стратегії за даного захворювання, актуальні як в гуманній, так і у ветеринарній медицині.

Перспектива подальших досліджень базується на можливості впливу на визначені біологічні мішені, що забезпечить високу ефективність руйнування неоплазійних клітин та гальмування їх дисемінації на тлі зменшення, насамперед, токсичного впливу на тканини та основні системи організму пацієнта.

Білий Д.Д. (професор), Самойлюк В.В. (доцент). Високий рівень захворюваності та негативна динаміка збільшення кількості реєстрацій пухлин молочної залози у собак, широке їх застосування у якості біологічних моделей, дискусійність багатьох питань онкогенезу, відсутність єдиного/уніфікованого методологічного підходу до вивчення молекулярно-біологічних механізмів раку, а також недостатня ефективність профілактичних та лікувальних заходів зумовлюють актуальність проблеми онкологічних хвороб як у людей, так і у домашніх компаньонів. Аналіз публікацій дозволив встановити наступні закономірності канцерогенезу. Особливості біологічної поведінки пухлин молочної залози залежать від її патоморфологічної структури. Генетична схильність до раку молочної залози характерна лише в монопородному аспекті. Критичну актуальність в канцерогенезі набувають екологічні чинники: хімічні забруднювачі ініціюють онкогенез опосередковано – шляхом зміни експресії ряду рецепторів, порушення ендокринного балансу та безпосереднього мутагенного впливу. Ключову роль в ініціації і прогресуванні новоутворень молочної залози відіграє репродуктивний статус через зниження експресії генів рецепторів естрогену, прогестерону і пролактину. Запальна реакція, яка супроводжує неоплазійний процес, характеризується посиленою продукцією цитокінів,

циклооксигенази-2, інтерлейкінів (IL-1; IL-6; IL-8), рецепторів росту ендотелію судин, а також порушенням гемостазіологічного статусу (окиснювальний стрес), що спричинює прогресування захворювання. За раку молочної залози у собак геномна нестабільність призводить до геномних аберацій, а в подальшому – мутацій, які забезпечують підтримку проліферації, виживання та дисемінацію неоплазійних клітин. Ініціація та прогресування новоутворень молочної залози забезпечується раковими стовбуровими клітинами шляхом порушення регуляції самооновлення клітин-попередників, які також зумовлюють несприятливість до хіміотерапевтичних засобів, радіаційної та гормональної терапії раку. Аналіз публікацій дозволив визначити основні маркери канцерогенезу, які потенційно можуть використовуватись у якості біологічних мішеней для планування сучасних діагностичних стратегій та високоефективних терапевтичних протоколів.

В умовах гострофазної реакції запальні та епітеліальні клітини виділяють активні форми кисню та азоту, які спричинюють пошкодження ДНК, що в свою чергу, викликає мутації і нестабільність геному, запалення у тканинах мікрооточення, включаючи утворення 8-оксо-7,8-дигідро-2-дезоксигуанозину і 8-нітрогуаніну, яке характеризується гіпоксією. Остання ініціює синтез та експресію фактору та синтази оксиду азоту, яка підвищує рівні внутрішньоклітинних реактивних видів азоту (RNS) і кисню (ROS), тим самим спричинюючи пошкодження ДНК та погіршення прогнозу. Крім того, запалення, зумовлене пухлиною, індукує ядерний фактор В, що призводить до іNOS-залежного пошкодження ДНК. При цьому неоплазійний процес у більшості випадків характеризується агресивною «поведінкою» внаслідок пошкодження не тільки ДНК, а й інших біомакромолекул, зокрема білків і ліпідів, що призводить до їх дисфункції. Зокрема, окиснювально пошкоджений трансферин вивільняє йон заліза, який може опосередковувати реакції Фентома та генерувати додаткові активні форми кисню, що спричинює дисфункцію антиоксидантних білків і посилення окиснювального стреса. Такі порушення структури біомакромолекул можуть утворювати порочне коло окиснювального стресу, тим самим ініціюючи розвиток раку. Епігенетичні зміни, зокрема метилірування ДНК і порушення регуляції мікроРНК, відіграють життєво важливу роль у канцерогенезі, особливо за ракових захворювань, пов'язаних із запаленням.

Багатообіцяючими біомаркерами, які характеризують біологію новоутворень є мутації гену рака молочної залози 1 і 2 (BRCA1, BRCA2), антиген Ki-67, рецептор ендотеліального фактору росту, епідермального фактору росту людини (HER2), естрогену, прогестерону і циклооксигенази-2, ядерний антиген проліферативних клітин, пухлинний білок p53, E-кадгерин, фактор росту ендотелію судин та циркулюючі неоплазійні клітини. Незважаючи на численні повідомлення, оцінка біомаркерів за пухлин молочної залози не є звичайною практикою, тому доцільними є подальші детальні дослідження, зокрема фактору росту ендотелію судин, ракових стовбурових клітин, циркулюючих неоплазійних клітин, які можна використовувати у якості моделі для порівняльних онкологічних досліджень біології молочної залози та тестування терапевтичних напрямків, направлених на лікування даної патології.

Важливою ланкою онкогенезу, яка однаково актуальна як для людей, так і собак, є ослаблення генетичного різноманіття, що пов'язано із ризиком інбредної депресії, що спричинює зниження швидкості росту, фертильності, плодовитості і життєздатності потомства, а також підвищену чутливість до патогенів. Але при цьому зв'язок низької генетичної різноманітності/інбридінгу і раку складний, потребує подальших досліджень, включаючи вивчення загальногеномних асоціацій у домашніх і диких тварин, популяційний генетичний та геномний аналіз видів, сприйнятливих до пухлин, епідеміологічний моніторинг, що необхідно для розшифрування таких асоціацій.

Згідно сучасної теорії канцерогенезу, за ініціацію та прогресування пухлин молочної залози відповідають ракові стовбурові клітини (CSC), які представляють собою невелику субпопуляцію клітин, молекулярно подібних у людей та собак, визначаються за маркерами – CD44, CD133, тироксиназа, епітеліально-специфічний антиген, характеризується

унікальною здатністю до самовідновлення і диференціювання, забезпечуючи стійкість пухлин до хіміо- та радіаційної терапії. Гіпотеза ракових стовбурових клітин передбачає порушення регуляції шляхів самовідновлення у клітинах-попередниках, що спричинює розвиток новоутворення. Подібно карциномам молочної залози людини, у собак вони містять субпопуляції CSC, які представляють у порівняльному онкологічному аспекті собою цінну трансляційну модель ініціації, росту і метастазуванню неоплазій молочної залози з метою прогнозування ефективності протипухлинних препаратів.

Рекомендована література

1. Arcos, J. C., Argus, M. F., & Wolf, G. (2013). *Chemical induction of cancer: structural bases and biological mechanisms*. Elsevier.
2. Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H., & Grünberg, W. (2016). *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences.
3. Green, D. M. (2012). *Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children* (Vol. 37). Springer Science & Business Media.
4. Fenner, F. J., McAuslan, B. R., & Mims, C. A. (2013). *The biology of animal viruses*. Elsevier.
5. Flint, J., Racaniello, V. R., Rall, G. F., Hatzioannou, T., & Skalka, A. M. (2020). *Principles of virology, Volume 1: Molecular biology* (Vol. 1). John Wiley & Sons.
6. Flint, S. J., Racaniello, V. R., Rall, G. F., Hatzioannou, T., & Skalka, A. M. (2020). *Principles of virology, Volume 2: pathogenesis and control*. John Wiley & Sons.
7. Klopfleisch, R. (2016). Mammary tumors. *Veterinary Oncology: A Short Textbook*, 99-108.
8. Metz, D. C., & Jensen, R. T. (2022). Zollinger–Ellison syndrome. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, 977-1003.
9. Rijnberk, A., & Kooistra, H. S. (Eds.). (2010). *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text*. Schlütersche.
10. Rouiller, C., & Muller, A. F. (Eds.). (2017). *The kidney: morphology, biochemistry, physiology*. Academic Press.

Контрольні питання:

1. Порушення системи коагуляції як ключовий механізм прогресування пухлини.
2. Значення порушення ліпідного обміну в патогенезі неоплазій.
3. Патогенетична роль білкового обміну в канцерогенезі.
4. Механізм генної мутації за новоутворень.
5. Значення патогенетичних ланок як терапевтичних мішеней.
6. Роль гемостазіологічного статусу в канцерогенезі.
7. Патогенетична роль оксидативного стресу в ініціації та прогресуванні пухлин.
8. Зв'язок клінічних ознак із окремими ланками патогенезу.
9. Значення розуміння механізму ініціації і прогресування пухлини в розробці профілактичних заходів.
10. Дискусійні питання патогенезу новоутворень молочної залози і шкіри.

Лекція 4. Класифікація пухлин

Питання до розгляду:

1. Основи класифікації новоутворень.
2. Патогістологічна класифікація пухлин.
3. Клінічна класифікація пухлин.
4. Класифікація неоплазій молочної залози.

Основи класифікації новоутворень. Величезна біологічна складність людського раку стимулювала розробку більш відповідних експериментальних моделей, які могли б природним і спонтанним чином нагадувати фізіопатологічні аспекти біології раку. Тварини-компаньйони мають багато бажаних характеристик, які заповнюють прогалину між дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, і ці характеристики виявилися важливими для розуміння багатьох складних молекулярних аспектів раку людини. Спонтанні пухлини у собак мають широкий спектр епідеміологічних, біологічних і клінічних особливостей раку людини, що робить цю тваринну модель одночасно привабливою та недостатньо використовуваною в онкологічних дослідженнях.

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

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

У відповідності до діагностичних критеріїв ВООЗ, пухлини у собак розділяються на 4 класи, основу яких складають числові позначення різних категорій для визначення поширення пухлин в організмі, а також наявність або відсутність локальних і віддалених метастазів. Остання класифікація ВООЗ пухлин м'яких тканин представлена у 2013 році. В той же час, у ветеринарній медицині можливе застосування удосконалених (уточнених) класифікацій, представлених у гуманній медицині. Також запропонована альтернативна класифікація неоплазій на основі етіологічних факторів: пухлини злоякісної проліферації; неоплазії, спричинені трансгенними мікроорганізмами (гібрид мікробу і соматичної клітини); новоутворення дизембріогенезу. За цією класифікацією поняття “злаякісність” визначається не етіологічними факторами, а ступенем ураження та станом тканин і клітин.

Міжнародна класифікація хвороб онкології (ICD-O) є предметно-орієнтованим розширенням Міжнародної статистичної класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям для пухлинних захворювань. Вона використовує кодування локалізації (топографічний код) та гістології (Морфологічний код) пухлин. Тобто. вона є двійковою системою кодування (топографія та морфологія).

Вона стандартизована з розділом МКБ-10 (Міжнародна класифікація хвороб 10 редакції).

Існують важливі відмінності в організації МКБ-О та МКБ. У Класі II (Новоутворення) МКБ топографічний код визначає характер новоутворення (злаякісне, доброякісне, *in situ* або невизначеної злаякісності), привласнюючи йому певний діапазон кодів, які співвідносяться з кожним із цих типів. Як результат, МКБ-10 для опису всіх новоутворень легень необхідно п'ять різних рубрик, кожна з яких складається з чотирьох

символів (таблиця 2). У МКБ ідентифікується обмаль гістологічних типів. Наприклад, у МКБ неможливо відокремити аденокарциному легені від плоскоклітинного раку легені: обом новоутворенням присвоєно код С34.9. В алфавітному покажчику МКБ-10 (том 3) під терміном «новоутворення» наводиться таблиця з п'яти стовпців з такими заголовками: Злоякісне, Вторинне або метастатичне, In situ, Доброякісне, Невизначеного та невідомого характеру. Далі відповідні рубрики МКБ-10 для кожної локалізації в організмі людини перераховуються в алфавітному порядку. Що ж до МКБ-О, то в ньому для позначення топографії використовується лише один чотирисимвольний код (як і в розділі МКБ-10 про злоякісні новоутворення). Топографічний код (С34.9, легке) залишається однаковим всім новоутворень цієї локалізації.

Наразі слід певною мірою подумати про багатоступеневі моделі, а їхні загальні характеристики мають бути загальновідомими, оскільки загальна структура цього остаточного синтезу буде певною багатоступінчастою моделлю. Крім того, незважаючи на всю їхню поточну невизначеність, багатоступінчасті моделі індукції карциноми вже запропонували вірогідні відповіді на різні питання, що стосуються моноклональності, взаємозв'язків доза-відповідь за умов регулярного опромінення, гіпотетичних «порогових» доз, синергічних ефектів різних канцерогенів, ролі удачі, і, нарешті, але не менш важливо, зв'язок між раком і старінням.

Багатоступінчасті моделі знаходять значну підтримку в епідеміології, і конкретні аспекти багатоступінчастих моделей для індукції раку іноді можна перевірити епідеміологічним спостереженням за популяціями, які піддаються різним потужностям доз певних канцерогенних впливів або, зокрема, різним потужностям доз канцерогенного впливу.

Суть багатоступеневої гіпотези полягає в тому, що для перетворення нормальної клітини на злоякісну необхідно кілька різних змін (кожна з яких успадковується, коли клітини, що їх несуть), і що рак людини зазвичай виникає внаслідок розмноження клону, отриманого з однієї дефектної клітини з багатьох груп ризику в тканині, яка зазнала всіх необхідних змін, а потім почала злоякісно розмножуватися. Хоча проліферація такого клону може в принципі викликати значну проліферацію інших класів клітин, що призведе до мозаїчної пухлини, дослідження G6PD показують, що пухлини зазвичай складаються переважно з клітин, отриманих лише з одного такого клону.

Патогістологічна класифікація пухлин:

- епітеліальні;
- сполучнотканинні;
- м'язові;
- нервові.

У межах кожної такої групи патологоанатомічна класифікація побудована за морфологічною будовою й гістогенезом пухлини.

Епітеліальні пухлини виникають із залозистого й плаского епітелію. У першому випадку виникають аденоми або аденокарциноми. Пухлини з плаского епітелію діляться за видом епітелію та за здатністю його до зростання на зроговілі й незроговілі ракові пухлини.

Сполучнотканинні пухлини за видом тканин (волоконистої, жировий, хрящової, кісткової) розрізняють фіброми, ліпоми, хондроми, остеоми.

Саркоми розрізняють веретенноклітинні, поліморфноклітинні, округло-клітинні.

З патологоанатомічної точки зору пухлини розглядають ще й за співвідношенням тканин, що входять до їхнього складу. Коли паренхіма не є сполучнотканинною (в епітеліальних пухлинах) говорять про органоїдну будову, при якій паренхіма складається з епітеліальної тканини й різко відрізняється від стромы (наприклад, у печінці). У сполучнотканинних пухлинах часто неможливо відрізнити строму від паренхіми, тому що обидва компоненти відносяться до одного виду тканини. На відміну від органоїдних, такі пухлини називаються гістіоїдними, тобто, нагадують за своєю будовою тканину.

До складу пухлинної паренхіми може входити кілька тканин. Такі пухлини називають змішаними. Від них слід відрізняти поліморфні ракові новоутворення, у яких різні ділянки пухлини представлені різними видами клітин, наприклад, аденокарциному в одних місцях і солідний рак в інших. У таких випадках говорять про поліморфні ракові пухлини. Пухлини, структура яких подібна материнській тканині, носять назву гомологічних, або гомотипічних. Вони також називаються зрілими пухлинами, тому що їхні клітини досягають значного ступеня зрілості й диференціації. Якщо клітини й тканина пухлини різко відрізняються від материнських, і мають з ними тільки віддалену подібність, то такі пухлини називаються гетерологічними, або гетеротипічними. Клітини цих пухлин перебувають на низькому рівні диференціації, а тому називаються також незрілими пухлинами.

Гістологічна класифікація раку молочної залози була запропонована експертами ВООЗ в 1974 році. Вона багато в чому відповідає класифікації пухлин молочної залози людини, що запропонована Інститутом патології збройних сил сполучених штатів Америки. Виділяють наступні варіанти:

Неінфільтруюча карцинома: внутрішньопротоковий рак; дольковий рак

Інфільтруюча карцинома: внутрішньопротоковий рак; дольковий рак

Особливі гістологічні варіанти:

- хвороба Педжета
- карцинома, що виникає з клітинної внутрішньопротокової фіброаденоми
- лобулярна карцинома
- медулярна карцинома
- папілярна карцинома
- плоскоклітинна карцинома
- решітчаста карцинома
- слизова карцинома

Запропонована дворівнева гістологічна класифікація тучноклітинних новоутворень шкіри у собак, що основана на морфологічних характеристиках пухлинних клітин, включаючи каріомегалію, багатоядерність, ядерний плеоморфізм і мітотичні «фігури». На думку авторів, аспірати із МСТ можуть надати ту ж інформацію швидке, дешевше та менш інвазивно. Для розробки використовували критерії, отримані при гістологічному та патологоанатомічному дослідженні. Схема цитологічної оцінки була створена на основі кореляції із гістологічним ступенем та оцінювалась за допомогою статистики Каппа. Цитологічна схема класифікації, яка мала кращу кореляцію із гістологічними даними ($0,725 \pm 0,085$), визначала високий ступінь агресивності, якщо вона була погано гранульована або мала 2-4 ознаки: мітоз, дво- або багатоядерні клітини, ядерний плеоморфізм або більше 50 % анізокаріоз. Схема цитологічної класифікації мала чутливість 88 % та специфічність 94 %, порівняно із гістологічною класифікацією. Собаки із гістологічно та цитологічно високим ступенем МСТ мали в 39 та 25 вищі ризики загибелі впродовж 2 років, відносно пацієнтів із пухлиною низького ступеня злоякісності. Високий рівень злоякісності пов'язаний із значною ймовірністю появи рецидивів і метастазів.

Клінічна класифікація пухлин (за системою TNM). Дана система використовує кількісне визначення різних категорій для визначення розповсюдження пухлини, а також наявності чи відсутності локалізованих та віддалених метастазів.

За цією класифікацією оцінюють три основних фактори:

- розміри і поширеність пухлини в оточуючі тканини (T-tumor);
- ступінь ураження лімфатичних вузлів (N-nodulus);
- наявність чи відсутність віддалених метастазів (M-metastasis).

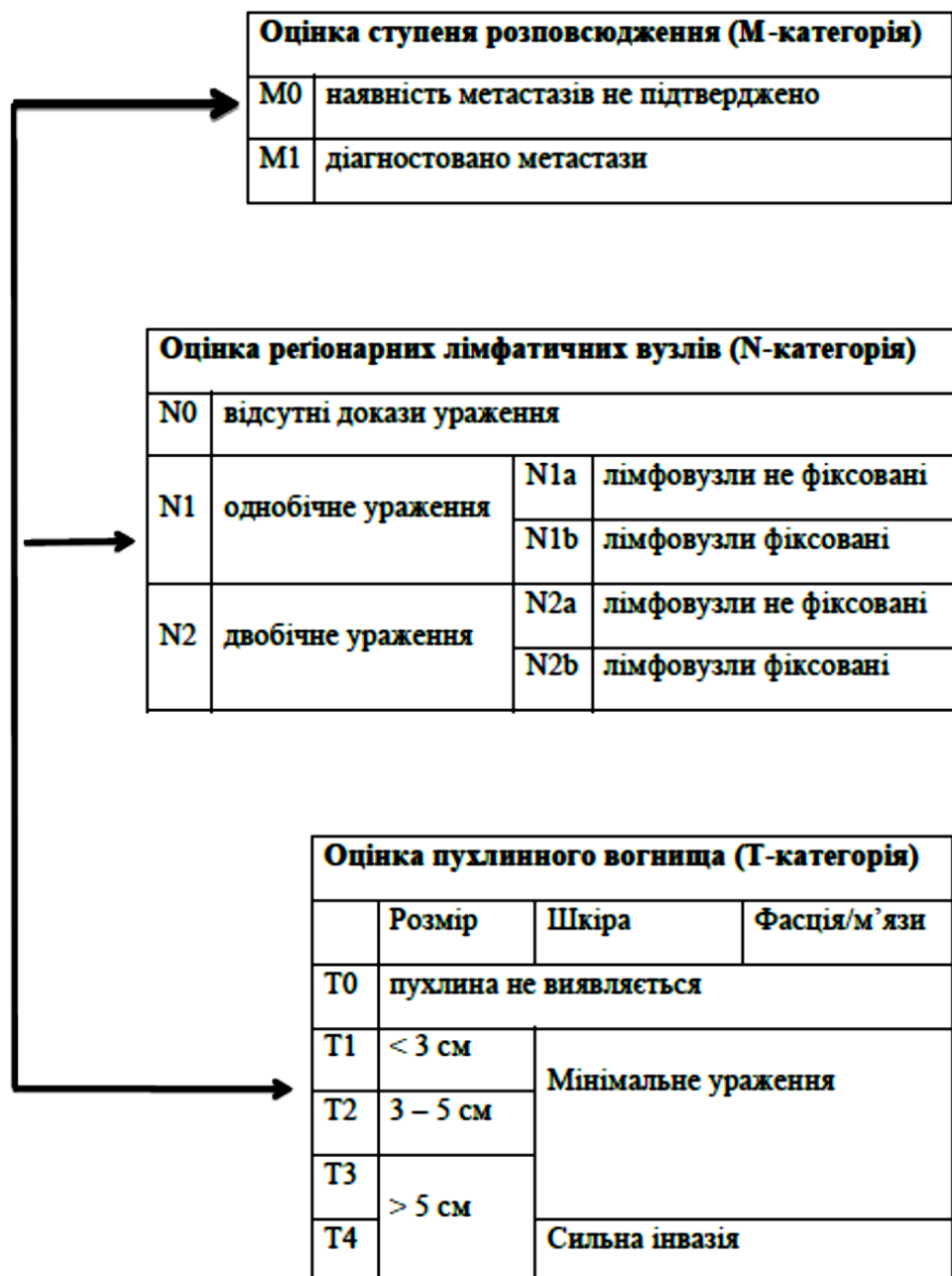


Рисунок 1. - Клінічна класифікація TNM пухлин молочної залози у дрібних домашніх тварин за Owen L. N. (1980)

Таблиця 1

Стадійність неоплазійного процесу в молочній залозі за Owen L. N., 1980

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

Класифікація неоплазій молочної залози

Загальна класифікація

Запальні захворювання:

- мастити

Доброякісні пухлини:

- епітеліального походження (фіброаденома, аденома, папілома)

- неепітеліального походження (ліпома, фіброма, ангиома)

Дисгормональні гіперплазії (фіброзно-кістозна хвороба):

- мастопатія (фіброаденоматоз)

Злоякісні пухлини

Клініко-анатомічна класифікація раку молочної залози

Вузлова форма

Дифузна форма:

- набряково-інфільтративна;

- рожеподібна;

- маститоподібна;

- панцирна

Рідкісні форми:

- атипові форми

Розрізняють вузлову та дифузну форми раку молочної залози. Вузлова форма зустрічається найчастіше. Вона проявляється наявністю щільного вузла у тому чи іншому квадранті молочної залози. Чаше пухлина зустрічається у верхньозовнішньому квадранті (у 46% випадків, за даними С. Л. Холдіна), уражаючи з однаковою частотою як праву, так і ліву залозу. Найбільші труднощі є розпізнавання ранніх форм захворювання, коли визначається лише невелике безболісне ущільнення без зміни форми органу і без залучення до процесу лімфатичного апарату, що дуже схоже на вузлову форму мастопатії. Іноді може спостерігатися патологічна зморшкуватість, що виявляється при зрушенні шкіри пальцями над вузлом, що пальпується. Діагностика та лікування раку молочної залози у початкових стадіях є найбільш важливими, тому що при цьому вдасться отримати найкращі результати.

Набряково-інфільтративний рак молочної залози (запальний рак) спостерігається приблизно у 5% випадків із усіх відомих форм ракових пухлин грудей. Для захворювання характерний розподіл злоякісних тканин у грудях у вигляді інфільтрату та набрякості шкіри. Так як явного вузла або ущільнення промацати не вдасться, то цю патологію діагностувати досить важко - як правило, на початкових етапах ракову пухлину приймають за вторинну набряклість шкіри внаслідок запального процесу. Набряково інфільтративна форма раку відрізняється відносно повільним зростанням та латентним перебігом.

Набряково-інфільтративний рак молочної залози виникає, коли ракові клітини блокують лімфатичні судини у шкірі грудей, що призводить до характерного почервоніння та набрякості в ділянці молочної залози.

Набряково-інфільтративний рак молочної залози розглядається як місцево-поширене злоякісне новоутворення, що означає, що він поширюється з місця виникнення в навколишні тканини та лімфатичні вузли.

Панцирний рак молочної залози - своєрідна дифузно-інфільтруюча форма. Пухлина не тільки проникає в товщу лімфатичних судин молочної залози, а й поширюється на грудну стінку, пахову западину, кінцівку, приводячи до різкої, місцевої інфільтрації, яка подібно до панциря сковує пацієнта, утруднюючи при цьому дихання.

Маститоподібний рак характеризується дифузним ущільненням усієї молочної залози з гіперемією шкіри. Молочна залоза збільшена, болісна при пальпації; рано виявляються регіонарні метастази. Захворювання зустрічається рідко, швидко прогресує.

Зазвичай виникає у молодих жінок, частіше у період вагітності чи лактації. Відзначається лихоманковий стан. Прогноз несприятливий.

Еризипелоїдний (рожеподібний) рак молочної залози характеризується почервонінням шкіри з поширенням на грудну стінку з нерівними, фестончастими краями. Молочна залоза помірно ущільнена, відзначаються місцеве підвищення температури, невелика, болючість. Захворювання трапляється рідко, швидко прогресує. Прогноз несприятливий.

Опубліковано класифікацію молекулярних підтипів раку молочної залози, які в гуманній медицині враховуються при визначенні протоколів лікування. При люмінальному типі А пухлина є естроген та прогестерон позитивною за відсутності експресії рецептора 2 епідермального фактора росту людини. Вона підлягає ендокринотерапії.

Люмінальний тип називається тричі позитивним, так як присутні всі рецептори. Відповідно доцільною є трикомпонентний протокол лікування.

Ще один молекулярний тип раку молочної залози пов'язаний з гіперекспресією рецептора 2 епідермального фактора росту людини на тлі відсутності рецепторів до гормонів. У цьому випадку найефективніша спрямована терапія за допомогою цитотоксичної терапії.

Базальноподібний тип або тричі негативний, характеризується відсутністю експресії всіх трьох рецепторів. Прийнятна цитотоксична терапія.

Гістологічна класифікація пухлин молочної залози. У таблиці наведено порівняння початкових і більш нових класифікацій пухлин молочної залози собак. Враховуючи дві попередні гістологічні класифікації, пропонується наступна гістологічна класифікація та номенклатура новоутворень і дисплазій молочної залози собак. Деякі новоутворення, включені в нову систему класифікації, включені як окремі сутності. До них належать проста карцинома крибриформного типу та комедокарцинома, обидві описані як карцинома на місці. Інші були ідентифіковані як злоякісні варіанти раніше описаних доброякісних новоутворень і включають протокову карциному, злоякісний аналог протокової аденоми, але раніше класифіковану як базалоїдна аденома, і внутрішньопотокова папілярна карцинома, злоякісний «аналог» внутрішньопотокової папілярної аденоми, але раніше класифікована як папілома протоки. Було описано і включено до класифікації мікропапілярні карциноми. Інші новоутворення, такі як карцинома та злоякісна міоепітеліома, були ідентифіковані за допомогою імуногістохімічних маркерів для епітеліальних клітин (СК 8, 18, 19 та СК 7) і базальних/міоепітеліальних клітин (СК 5, 6, 14, 17, гладкі м'язовий актин, кальпонін, віментин, р63).

Таблиця 1 . Гістологічні класифікації: 1974 та 1999

1974 ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ	1999 ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ
I. Карцинома	1 Злоякісні пухлини
A. Аденокарцинома	1.1 Неінфільтруюча (in situ) карцинома
1. Трубочасті	1.2 Складна карцинома
(a) Простий тип	1.3 Проста карцинома
(b) Складний тип	1.3.1 Тубулопапілярна карцинома
2. Папілярний	1.3.2 Солідна карцинома
a) простий тип	1.3.3 Анапластичний рак
(б) складний тип	1.4 Особливий тип карцином
3. Папілярно-кістозна	1.4.1 Веретенноклітинний рак

1974 ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ	1999 ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ
а) простий тип	1.4.2 Плоскоклітинний рак
(б) складний тип	1.4.3 Муцинозна карцинома
В. Солідна карцинома	1.4.4 Збагачена ліпідами карцинома
а) простий тип	1.5 Саркома
(б) складний тип	1.5.1 Фібросаркома
С. Веретенклітинний рак	1.5.2 Остеосаркома
а) простий тип	1.5.3 Інші саркоми
(б) складний тип	1.6 Карциносаркома
D. Анапластичний рак	1.7 Карцинома або саркома при доброякісній пухлині
E. Плоскоклітинний рак	2 Доброякісні пухлини
F. Муцинозна карцинома	2.1 Аденома
II. Саркома	2.1.1 Проста аденома
A. Остеосаркома	2.1.2 Комплексна аденома
B. Фібросаркома	2.1.3 Базалоїдна аденома
C. Комбінована саркома	
D. Інші саркоми	2.2 Фіброаденома
III. Карциносаркома (злаякісна змішана пухлина)	2.2.1 Низькоклітинна фіброаденома
IV. Доброякісний	2.2.2 Висококлітинна фіброаденома
A. Аденома	2.3 Доброякісна змішана пухлина
B. Папілома	2.4 Папілома протоки
1. Папілома протоки	
2. Папіломатоз проток	3 Некласифіковані пухлини
C. Фіброаденома	4 Гіперплазія та дисплазія молочної залози
1. Періканікулярні	4.1 Протокова гіперплазія
2. Внутрішньоканікулярний	4.2 Часточкова гіперплазія
а) неклітинний тип	4.2.1 Гіперплазія епітелію
б) клітинного типу	4.2.2 Аденоз
3. Доброякісна змішана пухлина	4.3 Кісти
4. Тотальна фіброаденоматозна зміна	4.4 Ектазія протоки
D. Доброякісна пухлина м'яких тканин	4.5 Вогнищевий фіброз (фібросклероз)
V. Некласифіковані пухлини	4.6 Гінекомастія
VI. дисплазії	
A. Кіста	
1. Непапільярний	

1974 ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ	1999 ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ
2. Папілярний	
В. Аденоз	
С. Епітеліоз	
Д. Ектазія протоки	
Е. Фібросклероз	
Ф. Гінекомастія	
Г. Інші непухлинні проліферативні ураження	
1. Незапальна часточкова гіперплазія	
2. Запальна часточкова гіперплазія	

Запропонована гістологічна класифікація: 2010

1: Злоякісні епітеліальні новоутворення

Карцинома in situ

Карцинома – проста: трубчаста, тубулопапілярна, кістозно-папілярна, крибриформна

Мікропапілярна карцинома інвазивна

Карцинома – солідна комедокарцинома

Карцинома – анапластична

Карцинома, що виникає в комплексній аденомі/змішаній пухлині (доброякісний аналог все ще можна виявити в розрізі)

Карцинома комплексного типу (епітеліальний компонент - злоякісний, а міоепітелій – доброякісний).

Карцинома і злоякісна міоепітеліома (епітеліальний і міоепітеліальний компоненти злоякісні).

Карцинома змішаного типу (епітеліальний компонент злоякісний; міоепітеліальний мезенхімальний компонент є доброякісним; а мезенхімальним компонентом є хрящ або кістка)

Протокова карцинома (злоякісний аналог протокової аденоми)

Внутрішньопотокова папілярна карцинома (злоякісний аналог внутрішньопотокової папілярної аденоми)

2: Злоякісні епітеліальні новоутворення - особливі типи

Плоскоклітинний рак

Аденосквамозна карцинома

Муциозна карцинома

Збагачена ліпідами (секреторна) карцинома

Веретеноклітинний рак

Злоякісна міоепітеліома

Веретеноклітинний варіант плоскоклітинної карциноми

Веретеноклітинний варіант карциноми

Запальна карцинома (дивись: Запальна карцинома)

3: Злоякісні мезенхімальні новоутворення - саркоми

Остеосаркома

Хондросаркома

Фібросаркома

Гемангіосаркома

Інші саркоми

5: Доброякісні новоутворення
 Аденома – проста
 Внутрішньопротокова папілярна аденома (папілома протоки)
 Аденома протоки (базалоїдна аденома)
 З плоскоклітинною диференціацією (кератогіалінові гранули)
 Фіброаденома
 Міоепітеліома
 Комплексна аденома (аденоміоепітеліома)
 Доброякісна змішана пухлина
 6: Гіперплазія/дисплазія
 Ектазія проток
 Лобулярна гіперплазія (аденоз)
 Регулярна:
 з секреторною активністю (лактаційна)
 при фіброзі – міждолькова волокниста сполучна тканина
 при атипії
 Епітеліоз: папіломатоз
 Фіброаденоматозні зміни: гінекомастія
 7: Новоутворення соска
 аденома
 карцинома
 карцинома з епідермальною інфільтрацією (хвороба Педжета)
 8: Гіперплазія/дисплазія соска
 меланоз шкіри соска

Класифікація пухлин молочної залози є одним із показників для визначення операційного ризику та подальшого прогнозу. При цьому враховуються розмір пухлини, стан лімфатичних вузлів, ступінь злоякісності, ангіо- та лімфоінвазія, експресія рецептора 2 епідермального фактора росту людини та гормональних рецепторів, а також вік пацієнта.

Рекомендована література

1. Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Theise, N. D. (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system* (No. Ed. 4). World Health Organization.
2. Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2009). *Textbook of veterinary anatomy- E-Book*. Elsevier Health Sciences.
3. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2016). *Textbook of Veterinary Internal Medicine-Inkling E-Book*. Elsevier health sciences.
4. Goldschmidt, M. H., & Goldschmidt, K. H. (2016). Epithelial and melanocytic tumors of the skin. *Tumors in domestic animals*, 88-141.
5. Hendrick, M. J. (2016). Mesenchymal tumors of the skin and soft tissues. *Tumors in domestic animals*, 142-175.
6. Hossfeld, D. K., Sherman, C. D., Love, R. R., & Bosch, F. X. (Eds.). (2012). *Manual of clinical oncology*. Springer Science & Business Media.
7. Mathewos, M., Demissie, T., Fesseha, H., & Yirgalem, M. (2020). Histological, cytological characteristics and treatment options on common skin tumors of domestic animals: A review. *Int J Recent Biotechnol*, 8(1), 1-24.
8. Morris, J., & Dobson, J. (2008). *Small animal oncology*. John Wiley & Sons. Vignoli, M., & Graham, J. (2022). *Atlas of diagnostic imaging of dogs and cats*. Edizioni LSWR.

9. Sivapathasundharam, B., Biswas, P. G., & Preethi, S. (2019). The World Health Organization classification of odontogenic and maxillofacial bone tumors: An appraisal. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 23(2), 178.

10. Vail, D. M., Thamm, D. H., & Liptak, J. (2019). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Контрольні питання:

1. Прогностична значимість клінічної класифікації.
2. Аналіз гістологічних класифікацій.
3. Патоморфологічна класифікація новоутворень.
4. Класифікація пухлин за біологічними маркерами.
5. Проведіть порівняльну оцінку різних класифікацій в аспекті визначення ефективності лікування.
6. Перспективи удосконалення класифікацій неоплазій.
7. Потенційні маркери для використання в класифікаціях новоутворень.
8. Використання класифікацій в прогнозування перебігу захворювання.
9. Можливість адаптації класифікацій із гуманної медицини у ветеринарну.
10. Обґрунтування доцільності застосування декількох класифікацій.

Лекція 5. Клініко-патоморфологічна характеристика неоплазій

Питання до розгляду:

- 1. Загальна клініко-патоморфологічна оцінка пухлин.*
- 2. Клінічні та патоморфологічні предиктори у собак за новоутворень молочної залози.*
- 3. Результати наукових досліджень кафедри.*

Загальна клініко-патоморфологічна оцінка пухлин. Згідно з клінічно-патоморфологічною оцінкою, морфогенез пухлинного росту складається з таких стадій: 1) стадія передпухлини – гіперплазії та передпухлинні дисплазії; 2) стадія неінвазивної пухлини; 3) стадія інвазивного росту пухлини; 4) стадія метастазування.

Стадія передпухлини. Незалежно від природи канцерогенних агентів місце прикладання їхньої дії в клітині та кінцеві результати однакові. Змінюючи спадкову речовину клітини, вони змінюють й інформацію, що передається за допомогою ДНК. Внаслідок цієї зміни завжди впорядковані процеси розмноження і диференціації стають некерованими. Як відомо, розвиток організму людини й тварин, тобто процес диференціювання, здійснюється на епігеномному рівні з гармонійною репресією одних генів і функціонуванням специфічних генів, які визначають властивості даної клітини та органа.

Згідно з гіпотезою епігеномного канцерогенезу (гіпотеза Хьюгса), причиною виникнення нерегульованого клітинного поділу може бути порушений синтез генів-репресорів, які гальмують поділ клітини за звичайних умов. Тоді активізується ген клітинного поділу і розпочинається реплікація ДНК. Виникають нові клітини, які вже взагалі не мають гена-репресора, що гальмував би поділ клітин, і вони здатні розмножуватися безмежно. Згідно з цією гіпотезою, виникнення пухлинних клітин зумовлене епігеномним впливом на нормальну регуляцію геному чинників, які не належать до геному даної клітини, як, наприклад, віруси. При цьому мутаційний та епігеномний механізми канцерогенезу не виключають, а можуть ініціювати дію один одного. У цьому контексті ріст пухлини може з'явитися лише після того, як настануть стійкі зміни у сфері геному клітини, що дозволить їй розмножуватися за ослабленого контролю з боку організму. Зміни на епігеномному рівні починаються іноді задовго до того, як відбудеться істинна малигнізація клітин, і ці зміни розглядаються як необлігатні, передракові зміни. Це означає, що дані зміни не тільки не обов'язково переходять в рак, але й рак може виникнути, минаючи окремі фази канцерогенезу.

За сучасними поглядами, розвитку більшості пухлин передують передпухлинні процеси – гіперплазія, тобто збільшення кількості структурних елементів тканин внаслідок надлишкового їх утворення, та диспластичні процеси, які характеризуються розвитком змін у клітинах паренхіми та строми. Для гіперпластичного процесу характерними ознаками є посилена регенерація і прискорений поділ клітин. Основними морфологічними критеріями дисплазії вважається поява ознак клітинної атипії в паренхімі клітин та зміни в екстрацелюлярному матриксі строми. Найбільш вивченою є дисплазія епітелію, яка характеризується порушенням проліферації та диференціації з розвитком клітинного атипізму (поліморфізм клітин, гіперхроматоз, збільшення мітозів тощо) та змінами в стромі (потовщення базальної мембрани, порушення співвідношення різних її компонентів). У більшості органів диспластичний процес розвивається при проліферації клітинних елементів на фоні гіперплазій та дисрегенерації, наприклад при хронічному атрофічному гастриті, при цирозі. Може бути поєднання дисплазії з атрофією.

З клінічної точки зору, передпухлинним вважається будь-який патологічний процес, що перейшов у пухлину, зокрема дифузні зміни органа (атрофія, дистрофія, гіперплазія, дисплазія), які порушують його функцію. Ці зміни мають деякі особливості, котрі відрізняють їх від запально-регенеративних процесів: несприятливі умови живлення і

кровозабезпечення, що ведуть до кисневого голодування клітин, порушення лімфообігу та іннервації тощо. Вважають, що саме ці зміни полегшують малігнізацію тканин. Вони характеризуються постійністю симптомів, стійкі щодо консервативного лікування і рецидивні – після оперативного.

Друга стадія - стадія неінвазивної пухлини характеризується розмноженням пухлинних клітин і формуванням вузла (клона) з подібних до спільної попередниці клітин, які функціонують за рахунок дифузії поживних речовин з навколишніх тканин, не проростаючи в них. Тривалість перебігу цієї стадії може досягти 10 років і більше.

Важливим моментом пухлинного морфогенезу є внутрішньопухлинний антиогенез. У зв'язку з цим розрізняють дві фази росту злоякісних пухлин. Перша фаза – аваскулярна. За рахунок живлення з навколишнього мікросередовища пухлинні клітини проліферують і можуть утворювати осередки діаметром кілька міліметрів. Для подальшого росту їм потрібна судинна сітка. Незалежно від тканинного походження пухлини продукують антиогенін – специфічну білкову речовину, яка стимулює утворення і ріст капілярів. Друга фаза – васкулярна, характеризується утворенням кровеносних капілярів у самій пухлині за рахунок судин, що розташовані в мікрооточенні пухлинного осередка (вузлика). Одночасно цей процес сприяє поширенню (інвазії) пухлинних клітин вздовж новоутворених капілярів.

Карцинома *in situ* – це така форма раку, яка ще не перейшла у васкулярну фазу росту і в такому стані може перебувати відносно довгий час.

Автономний і стадійний розвиток пухлини з набуванням у кожній стадії якісно нових властивостей у напрямку посилення злоякісності відображають здатність пухлини до прогресування (прогресія пухлин за Фулдсом). У злоякісних пухлинах прогресія призводить не тільки до прискорення росту, а й до розвитку пухлин за іншим принципом. Принцип прогресії пухлин не стосується доброякісних утворень.

Згідно з теорією клональної еволюції Невеля, у зв'язку з ростом бластом серед її клітин виникає і посилюється гено- і фенотипова лабільність, що призводить до формування різних клітинних клонів. Створюється відповідна внутрішньо- і міжклональна гетерогенність. Доброякісні пухлини відносно гомогенні. У досить диференційованих злоякісних пухлинах нерідко домінує якийсь один клон. Однак частіше в пухлині розвиваються декілька онкоцитарних клонів, кожен зі своєю програмою розмноження і диференціювання. Виникає відповідна мозаїчність як за мітотичною активністю, так і за рівнем та напрямком диференціювання. Як результат, утворюються ди-, три- і багатоморфні пухлини (наприклад, міксохондріофіброліптома).

Третя стадія інвазивної пухлини характеризується появою інфільтруючого росту. У пухлинному вузлі з'являється строма, судинна сітка; в навколишні тканини проростають пухлинні клітини. Ця стадія має 4 фази. У першій фазі інвазії від пухлинного вузла відокремлюються злоякісні клітини у зв'язку із змінами клітинної поверхні та втратою властивості утворювати міжклітинні контакти. Це своєрідне «розмагнічення» відбувається за рахунок зниження концентрації деяких адгезивних молекул з родини СД 44, іонів кальцію, підсилення експресії інтегринових рецепторів, що забезпечує мобільність пухлинної клітини. Друга фаза характеризується прикріпленням злоякісних клітин до компонентів екстрацелюлярного матриксу за допомогою ламініну, фібронектину та інших адгезивних глікопротеїнів. У третій фазі внаслідок підвищеної секреції пухлинними клітинами протеолітичних ферментів (колагеназа, еластаза, плазмін та ін.) відбувається деградація екстрацелюлярного матриксу. Четверта фаза цієї стадії характеризується міграцією пухлинних клітин у зону деградації; пухлинні клітини проникають через уражені базальні мембрани, колагенові та інші бар'єри сполучної тканини. Як тільки діаметр пухлини сягає 1 см, а маса приблизно 10^9 клітин, створюються передумови для початку метастатичного процесу.

4. Стадія метастазування – це завершальна стадія морфогенезу злоякісних пухлин. За теорією метастатичного каскаду, процес метастазування умовно розділяють на такі фази: а) формування метастатичного пухлинного субклону; б) інвазія у просвіт судини; в)

циркуляція пухлинного ембола в судинах (кровоносних, лімфатичних); г) осідання на новому місці та формування вторинної пухлини. Слід зауважити, що утворений пухлинний ембол може складатися із самих клітин пухлини або в поєднанні з тромбоцитами та лімфоцитами; фібринові покриття захищають їх від дії клітин імунної системи та факторів неспецифічного захисту.

Метастазування, з одного боку, є послідовним клонально-селекційним, а з іншого – ймовірним (стохастичним) процесом. При метастазуванні виживає тільки 1% агресивних клітин (крім лейкозних) в циркуляторному руслі, і вони здатні утворювати нові пухлинні осередки. Причина загибелі пояснюється тим, що клітини втрачають властивість прикріплюватися на поверхні субстрату, а також дією клітин-кілерів господаря.

Незважаючи на те, що відомо досить багато пухлин, в одному і тому ж організмі, як правило, розвиваються ракові пухлини тільки одного типу. Було звернуто увагу й на те, що пухлини походять із однієї клітини і, відповідно, кожна пухлина стає клоном, потомком єдиної зміненої клітини організму чи, принаймні, є результатом патологічного розмноження ідентичних клітин. Водночас треба зауважити, що організм постійно захищається, і для того щоб експериментально викликати рак шкіри у тварин, треба ввести підшкірно не менше 10^5 - 10^6 пухлинних клітин. Крім того, навіть вже розвинуті пухлини можуть іноді самостійно піддаватися зворотному розвитку. В природі такі випадки зустрічаються дуже рідко, а якщо і трапляються, то, в першу чергу, завдяки імунним, захисним силам організму.

Клінічні та патоморфологічні предиктори у собак за новоутворень молочної залози. Розміри первинної неоплазії є одним із важливих макрпатоморфологічних критеріїв клінічної стадії неоплазійного процесу згідно E. Ferreira et al. Зокрема, більш ніж у половині випадків вони склали від 6 до 10 см (доброякісні – 58,3 %, злроякісні – 53,0 % випадків). В той же час, значні за розмірами вогнища ураження були більш характерні для злроякісних новоутворень (11–15 см – 15,7 %, більше 15 см – 10,4 %), ніж для доброякісних (11–15 см – 10,4 %, більше 15 см – 3,5 %). Зворотна ситуація спостерігається при малих розмірах пухлин (до 3 см): кількість реєстрацій становила відповідно 0,9 та 2,6 %. Таким чином, величина новоутворення опосередковано свідчить про характер неоплазійних змін у тканинах – збільшення розміру, як правило, відповідає злроякісному перебігу.

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

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

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

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

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

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

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

Інтенсивність ознак запалення, зокрема набряку та больової реакції, залежала від розміру новоутворення та стадії процесу. За доброякісного перебігу вони були виражені максимально лише за 4 стадії захворювання, тоді як за злоякісних новоутворень проявлялись вже з 1–3 стадії процесу при розмірі 11–15 см та більше 15 см. За доброякісних неоплазій онкогенез у більшості випадків супроводжувався слабким набряком тканин, який, зокрема, спостерігали у 25 % пацієнтів за розміру більше 11–15 см, а при величині її більше 15 см – вже у 50 % випадків. Навіть за 4 стадії доброякісного перебігу частіше констатували помірний набряк (50 % пацієнтів). За злоякісних новоутворень збільшення об'єму пухлинної тканини призводило до посилення набряку. Зокрема, за 1–3 стадії захворювання та максимальної величини вогнища ураження (більше 15 см) сильний набряк встановлено в 16,7 % пацієнтів, то за 4 стадії – у 76,2 %, що вказує на підвищення інтенсивності запальної реакції.

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

Підсумовуючи наведену вище інформацію, можна стверджувати, що клінічні ознаки, будучи взаємопов'язаними із стадією неоплазійного ураження мають важливе прогностичне значення, насамперед на етапі первинного дослідження хворої тварини та у післяопераційний період за наявності вогнищ рецидивів і метастазів. Особливості клінічного перебігу новоутворень молочної залози та їх рецидивів у собак ілюструють значну різноманітність прояву неоплазій, яка знаходить відображення в локалізації, розмірі, характері поверхні, наявності дефектів шкірних покривів у вигляді ерозій і виразок, а також

нориць. Звертають на себе увагу відмінності клінічного прояву запального процесу, який супроводжує неоплазійний ріст, залежно від характеру оточуючих МЗ тканин, особливо вираженості підшкірної клітковини.

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

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

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

При вивченні гістоструктурних особливостей неоплазій МЗ було виявлено їх різні форми як доброякісного, так і зляжисного характеру, певною мірою пов'язані з віком хворих тварин. При цьому звертає на себе увагу те, що серед 230 голів досліджених тварин було виділено три нозологічні групи неоплазій МЗ, – з них зляжисні склали 50 % у структурі гістопатоморфологічних форм, доброякісні – 22,6 %, а фіброзно-кістозна мастопатія – 27,4 %. Хоча патоморфологічні форми останньої також відносяться до доброякісних пухлин, проте виникають вони, як правило, за естроген-прогестеронового дисбалансу, є свідченням гінекологічних хвороб і за дії додаткових факторів ризику досить швидко метаблазують у зляжисні, тобто є передвісником раку МЗ.

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

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

Результати проведених гістологічних досліджень показали, що канцерогенез пухлин МЗ може проявлятися різним ступенем малігнізації, тому для встановлення останнього важливим є визначення специфічних типів клітин та локалізації первинного осередку пухлинного процесу. Зокрема встановлено, що, незважаючи на значну різноманітність гістологічних типів, більшість зляжисних пухлин МЗ можна було віднести до аденокарцином. За гістологічної верифікації останніх відмічено, що для ракових клітин притаманний доволі виражений поліморфізм.

Ракові клітини переважно різні за величиною і формою. Більшість з них великі, деякі гігантські. Вміст хроматину в ядрах різний. На малому збільшенні візуалізуються деревоподібні утворення з широко розставленими альвеолами по центру. На периферії

пухлини альвеоли менших розмірів і вистелені атипovими світливими клітинами з великими ядрами, в яких містяться по 3–4 ядерця. Ближче до просвіту і в самому просвіті альвеол виявляються клітини гігантських форм, з вакуолізованою цитоплазмою та великими ядрами.

Нерідко у досліджуваних гістопрепаратах візуалізуються гетерогенні пухлинні структури та елементи залозистої тканини з ознаками кістоутворення чи некрозу. При цьому, в окремих часточках просвіту фолікулів розширені, заповнені оксифільною масою, стінка їх витончена, а епітеліальні клітини, що розміщуються на базальній мембрані в один ряд, набувають кубічної чи плоскої форми, що характерно для кістоаденокарцином.

Результати наукових досліджень кафедри.

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

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

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

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

Коваленко М.С. (здобувач). У нашому дослідженні експресія VEGF спостерігалась у 78,1% пухлин молочної залози, не спостерігалось статистично значної відмінності у експресії між гістологічними типами. Рецептори 1-го типу експресувались у 31,2 % пухлин молочної залози, а другого типу у 37,5%, також не відмічалось достовірної різниці між рівнями експресії у різних гістологічних типах пухлин. Відмічається високий рівень кореляції між експресією VEGFR1 та VEGFR2 — коефіцієнт кореляції складає 0,73 (помилка коефіцієнту кореляції 0,12, довірчий інтервал 95%). Також виявлено кореляційний зв'язок між експресією VEGF та рівнем експресії Ki-67 — коефіцієнт кореляції складає 0,42 (помилка коефіцієнту кореляції 0,16, довірчий інтервал 95%). Також розмір пухлин корелює з кількістю Ki-67 позитивних клітин, коефіцієнт кореляції - 0,41 (помилка коефіцієнту кореляції 0,16, довірчий інтервал 95%). не спостерігалось кореляційних зв'язків між експресією VEGF, VEGFR1, VEGFR1 та Ki-67 та інвазією у судини або лімфатичні вузли.

Білий Д.Д. (професор), Масліков С.М. і Самойлюк В.В. (доценти). Високий рівень захворюваності собак на пухлини молочної залози та недостатня вивченість їх патогенезу зумовлюють актуальність вивчення порушень системи гемостазу для прогнозування перебігу неоплазійного процесу. Оцінка гемостазіологічних маркерів, які відображають стан активації внутрішнього і зовнішнього шляхів згортання крові, має певне значення під час постановки діагнозу, призначення лікування та прогнозування його ефективності у сук, які страждають на новоутворення молочних залоз. При цьому біологічні маркери раку вивчені недостатньо, хоча їх визначення є дуже важливим для ранньої діагностики новоутворень та для оцінки прогресування захворювання та їх відповіді на хіміотерапію. Насамперед це стосується таких показників, як рівень фібриногену, ступінь накопичення в крові розчинного фібрину, споживання плазмових факторів гемостазу, тривалість активованого часткового та протромбінового часу, сумарної фібринолітичної та

плазмінової активності, а також концентрації церулоплазміну та інших біологічних маркерів. Майбутні дослідження, як перспективні, так і ретроспективні, допоможуть визначити їх прогностичне значення у ветеринарній онкології.

Дослідження стосувались визначення маркерів системи гемостазу та ендотеліальної функції за різних розмірів (≤ 2 см, 5–7 см та ≥ 10 см) доброякісних ($n = 28$) і злоякісних ($n = 27$) новоутворень молочної залози у собак із урахуванням їх гістологічної структури. Прогресування пухлинного процесу супроводжується збільшенням вмісту у крові фібриногену за доброякісних форм у 1.24–1.81 раза, злоякісних – 1.39–2.38 раза на тлі прогресуючого надлишкового накопичення розчинного фібрину. Результати коагуляційних тестів засвідчують, що посилення згортання крові, яке корелює із величиною новоутворень, відбувається головним чином за зовнішнім шляхом. За злоякісних новоутворень достовірно, порівняно із клінічно здоровими собаками, зниження сумарної фібринолітичної активності відбувається внаслідок дефіцитного пригнічення тканинного активатора плазміногену в 1.62–2.03 раза. Збільшення розмірів доброякісних новоутворень супроводжується посиленням активності α_1 -інгібітору протеїназ, а злоякісних – тільки за розміру 5–7 см, на тлі її зниження у собак із невеликими та гігантськими неоплазіями. Прогресування захворювання характеризується збільшенням вмісту α_2 -макроглобуліну за доброякісних уражень в 1.19–1.24 раза, злоякісного – у 1.25–2.03 раза. Водночас відбувається поглиблення оксидативного стресу, про що свідчить надлишкове накопичення у крові малонового діальдегіду за доброякісних пухлин в 1.29–1.70 раза, злоякісних – 1.58–2.73 раза. Незалежно від патоморфологічної форми величина неоплазійного вогнища має пряму кореляцію із надлишковим накопиченням оксиду азоту і рівнем гіпопротеїнемії та зворотну – вмістом церулоплазміну. Таким чином, отримані нами результати узгоджуються із загальними закономірностями порушень системи гемостазу та ендотеліальної функції за пухлин молочної залози та вказують на їх посилення у випадку збільшення розмірів неоплазійних вогнищ, що може свідчити про збільшення агресивності новоутворень.

Перспективою подальших досліджень є вивчення гемостазіологічного статусу за певних нозологічних форм новоутворень молочної залози у собак, що дозволить удосконалити діагностику та розробку ефективних протоколів лікування.

Турищев В.К. (здобувач вищої освіти). Звичайним місцем локалізації остеосаркоми є метафізи довгих трубчастих кісток. Як правило, даний патологічний процес реєстрували в дистальній частині променевої кістки (до 42 % випадків), проксимальній ділянці плечової кістки (до 19 % випадків), дистальних відділах стегнової кістки (до 29 % випадків) та кісток гомілки (до 18 % випадків). Остеосаркома у собак супроводжується специфічними клінічними ознаками (больовий синдром, збільшення об'єму кінцівки, підвищення місцевої температури тіла, інтенсивне прогресування захворювання), але ведуче місце в діагностиці займають рентгенологічні дослідження (остеолітичний, остеопродуктивний або змішаний тип ураження: слабо виражені краї ділянок руйнування кісток, витончення та лізис кортикального шару, неорганізований ріст нового окістя та розповсюдження кісткової пухлини в м'які тканини; поява «трикутника Кодмана», «вигляд сонячних променів», плямистий склероз, довгі перехідні зони до нормальної кістки без перегородок, патологічні переломи). Характерним є метастазування пухлини в легені. Результати дослідження сироватки крові собак з остеосаркомою підтверджують механізми руйнування кісткової тканини, зумовлені неоплазійною трансформацією, та характеризуються підвищенням рівня глікопротеїдів в 1,6 раза, хондроїтинсульфатів – 1,9 раза, загального кальцію і сіалових кислот – 1,2 раза, активності лужної фосфатази – 1,5 рази.

Рекомендована література

1. Campanacci, M. (2013). *Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology and treatment*. Springer Science & Business Media.
2. Greenstein, J. P. (2013). *Biochemistry of cancer*. Elsevier.

3. Hnilica, K. A., & Patterson, A. P. (2016). *Small Animal Dermatology-E-Book: A Color Atlas and Therapeutic Guide*. Elsevier Health Sciences.
4. Kershaw, O. (2016). Tumors of Mice, Rats, Rabbits, and Guinea Pigs. *Veterinary Oncology: A Short Textbook*, 293-309.
5. Mathewos, M., Demissie, T., Fesseha, H., & Yirgalem, M. (2020). Histological, cytological characteristics and treatment options on common skin tumors of domestic animals: A review. *Int J Recent Biotechnol*, 8(1), 1-24.
6. Morris, J., & Dobson, J. (2008). *Small animal oncology*. John Wiley & Sons.
7. Simon, J., & Stein, L. (1982). Book Review: Textbook of Veterinary Histology.
8. Thrall, D. E. (2017). *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
9. Zülch, K. J. (2013). *Brain tumors: their biology and pathology*. Springer-Verlag.
10. Withrow, S. J., Vail, D. M., & Page, R. L. (2013). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Контрольні питання:

1. Клінічні зміни за доброякісних пухлин, залежно від ураженої тканини.
2. Клінічні ознаки злоякісності за ураження різних тканин.
3. Оцініть кореляцію клінічних ознак з патоморфологічними змінами.
4. Макро- та мікроскопічні зміни тканин за доброякісних неоплазіях.
5. Порушення на тканинному і клітинному рівні при злоякісних пухлинах.
6. Клінічні предиктори за новоутворень шкіри та її похідних.
7. Прогностичне значення клінічного перебігу у тварин за неоплазійного ураження молочної залози.
8. Використання характеристик патологічних змін в діагностичному комплексі.
9. Сучасні методики лабораторної діагностики новоутворень.
10. Узагальнення наявних результатів клінічного статусу онкохворих тварин.

Лекція 6. Головні принципи діагностики пухлин

Питання до розгляду:

1. *Дискусійні питання діагностики новоутворень.*
2. *Діагностичні критерії за найбільш поширених пухлин (шкіра, молочна залоза, кісткова тканина).*
3. *Результати наукових досліджень кафедри.*

Дискусійні питання діагностики новоутворень. Для дослідження онкологічних пацієнтів, застосовуються різні методи діагностики, які дозволяють визначити тип пухлини і її розповсюдження, наявність метастазів та їх локалізацію, провести моніторинг прогресування новоутворення. При обстеженні тварини умовно виділяють три етапи: клінічний, базово-діагностичний та диференціально-тактичний (аналітичний).

Нині, незважаючи на значну поширеність пухлин молочної залози серед дрібних домашніх тварин, відсутня єдина інформаційна база онкохворих тварин, яка включала б інформацію про пацієнтів, опис загальних і патологічних змін, протоколи лікування та результати їх застосування. При цьому, відсутній єдиний методологічний підхід до верифікації новоутворень, а адаптована до тварин гістологічна класифікація за L.N. Owen (1980) недостатня для висвітлення патогномонічних ознак неоплазій і тому потребує корекції із урахуванням новітніх поглядів на механізми їх розвитку. Нагальним є доповнення клінічної TNM класифікації імуногістохімічним профілем новоутворень, включення до неї молекулярно-генетичних характеристик, що дозволить не тільки більш точно визначати перспективи перебігу хвороби, а й рекомендувати оптимальну тактику лікування.

Для дослідження онкологічних пацієнтів, застосовуються різні методи діагностики, які дозволяють визначити тип пухлини і її розповсюдження, наявність метастазів та їх локалізацію, провести моніторинг прогресування новоутворення. При обстеженні тварини умовно виділяють три етапи: клінічний, базово-діагностичний та диференціально-тактичний (аналітичний).

Комплекс досліджень повнен включати: клінічні, цитологічні, патоморфологічні, ультразвукові, рентгенографічні, молекулярні (онкомаркери), гемостазіологічні.

Цитологічні дослідження: технічну простоту, а при потребі, можливість повторення дослідження, а також швидке отримання результату та незначні матеріальні затрати.

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

За встановлення діагнозу на доброякісні пухлини молочної залози у собак інформативність методу цитологічного дослідження витікань із соска складала 66,6 %, методу тонкоголкової біопсії – 91,6 %, інтраопераційного цитологічного методу – 85,2 %, комплексного цитологічного способу – 99,6 %. За злроякісних неоплазій ефективність зазначених методик становила відповідно – 79,2; 75; 99,5; 100 %

Незалежно від способу отримання матеріалу цитологічна діагностика захворювань МЗ базувалася на вивченні фонових та структурних ознак, що відображали взаєморозташування між клітинами, стан самих клітин і їх компонентів, а також зміни їх по відношенню до аналогів клітин органа в нормі. Зокрема у цитограмах основна увага зосереджувалася на розмірах клітин і ядер, їх розміщенні, кількості ядерця, ядерно-цитоплазматичному співвідношенні, структурі хроматину, кількості і характері мітозів тощо. Дані морфологічні показники дозволили не тільки встановити доброякісний або злроякісний характер процесу, але й оцінити ступінь диференціації клітин.

Як показали результати вивчення цитограм, інформативним матеріалом, що вказував на злроякісні ознаки пухлин МЗ було виявлення в досліджуваних препаратах

великих, округлих атипичних клітин із великими ядрами, які розміщувалися у вигляді групових скупчень або поодинокі. Особливістю цитогам при раку МЗ є виявлення (при малому збільшенні мікроскопа) розпушених комплексів та великих груп клітин (рис. 5.21), що зумовлено ослабленням міжклітинних контактів та зменшення числа демосом і збільшення індивідуальної рухливості ракових клітин порівняно з нормальними, тоді як при дослідженні цитогам доброякісних пухлин виявляли, в основному, невеликі угруповання клітин.

При раку МЗ поліморфізм клітин доволі виражений, цитоплазма здебільшого базифільна з дрібними незабарвленими вакуолями. Переважають клітини з великими, а то і гігантськими ядрами з нерівними контурами (рис. 5.22). Ступінь насичення ядер хроматином неоднаковий. У великих ядрах зерна хроматину дрібні, а у малих – переважно крупні, виражена гіперхромність. У ядрах часто виявляються 1–3 ядерця. Майже постійно в таких цитологічних препаратах відмічалися дистрофічні зміни клітин: вакуолізація, частковий чи повний лізис цитоплазми, набряк та руйнування ядер, наявність «голих» ядер.

Нерідко поміж великих поліморфних пухлинних клітин з вираженими фігурами мітотичного поділу в полі зору виявлялись молозивні тільця, полібласти, фіброласти, гістіоцити, нейтрофіли, дрібнозернистий детрит тощо.

У деяких цитопрепаратах виявлялись клітини, що нагадували плоский епітелій, але великого розміру. Характерним для таких клітин були велике ядро, базифільна цитоплазма, рівномірно розподілений хроматин. Траплялись також клітини, що розміщувалися поодинокі або групами, округлої форми з базифільною цитоплазмою, гіперхромним круглим ядром або двома ядрами і 2–3 ядерцями. Наявність таких клітин свідчить про ознаки проліферації. Тому в таких випадках можна судити, що новоутворення МЗ змішаного типу з метаплазією в рак.

Найтипівішими цитологічними ознаками за диференціації пухлин доброякісного характеру було виявлення нечисленних згруповань мономорфних, невеликих і навіть дрібних за розмірами клітин, що нагадують епітелій МЗ в нормі. Ядра клітин округлі, однакового розміру, без ядерця. Цитоплазма гомогенна інколи з зернистістю, відмежована вузьким обідком.

При фіброаденоматозі в мазках виявляли як дрібні, так і крупні комплекси епітеліальних клітин. Цитоплазма клітин слабобазифільна. Більшість ядер округлої та овальної форми, середньої величини. Хроматин у вигляді дрібних зерен рівномірно розподілений у каріоплазмі. В окремих випадках фіброзно-кістозної мастопатії в цитологічних препаратах виявляли клітини, що нагадували плоский епітелій, але великого розміру. Такі клітини неправильної, в основному, сплющеної форми, розміщені пластами. Ядра невеликі, містять одне або два ядерця, цитоплазма гомогенна інколи зі зернистістю. Нерідко в полі зору таких препаратів виявляли також клітини типу молозивних тілець, полібласти, фіброласти, гістіоцити.

Виявлення в цитологічних препаратах нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів, гістіоцитів (макрофагів), еритроцитів, у тому числі гемолізованих, і водночас, відсутність атипичних клітин розцінювали ми як ознаки хронічного неспецифічного запального процесу.

Певні труднощі виникали під час цитологічної ідентифікації пухлин, генезис яких супроводжується сукупним проявом запальних і/чи незапальних процесів. Це стосується, в першу чергу, випадків, коли ріст новоутворення МЗ проходив на фоні фіброаденоматозу або, коли пухлинні клітини характеризувалися високим ступенем диференціювання і в досліджуваних препаратах не можна чітко візуалізувати цитологічні ознаки злоякісності. У таких випадках виникала необхідність повторного відбору матеріалу та проведення цитологічного спостереження за характером клітинних і тканинних змін в динаміці, або застосування інших методів досліджень, зокрема ексцизійної гістологічної верифікації, яка на даний час досить широко впроваджується у ветеринарній практиці. Можливе також і застосування гістохімічних, імуногістохімічних чи імуноморфологічних досліджень,

електронної мікроскопії. Такі методи мають важливу діагностичну цінність, однак на сьогодні вони є одними з недешевих.

В цілому слід зазначити, що діагностична цінність цитологічних досліджень як методу експрес-діагностики новоутворень МЗ, а особливо на ранніх стадіях розвитку захворювання, є досить високою. І, як показують дані візуалізованого нами цитологічного матеріалу та їх аналіз, діагностична ефективність даного методу становить 96,07 %. При цьому можна зауважити, що найбільш інформативними є результати мікроскопії пункційного матеріалу, а саме дослідження біопсійних аспіратів та центрифугатів плеврального ексудату. І якщо вище вказані дослідження плеврального ексудату вказували, в основному, на наявність чи відсутність метастазів, то цитологічні дослідження біопсійного матеріалу, отриманого під контролем сонографії, дозволило у 98,5% випадків ідентифікувати характер морфологічних змін та провести диференціацію патологічних процесів у МЗ.

Ультразвукові. Що стосується ультразвукових досліджень, воно не є оптимальним. Проте дає можливість отримати певну інформацію, яку можна використовувати для діагностики пухлин молочної залози. Зокрема, за новоутворень доброякісної природи ехоструктура навколишніх тканин, як правило, не змінена. Сам опух овальної, рідше неправильної форми, контури рівні, чіткі, внутрішня структура гіпоехогенна, частіше однорідна. Неоднорідність може бути обумовлена, як правило, гіперехогенними кальцинатами, рідше – лінійними фіброзними включеннями. Доброякісні утворення можуть давати акустичні ефекти – дистальне підсилення ехосигналу, рідше – бокові акустичні тіні.

Серед доброякісних новоутворень МЗ у сук найбільш поширеними були фіброаденоми та аденофіброми. За проведення УЗД ехографічні зображення таких неоплазій мали наступні ознаки: на фоні незміненої паренхіми вузлувате утворення овальної форми, повздовжня вісь якого орієнтована паралельно до датчика, а горизонтальний діаметр перевищує вертикальний; чіткий контур на всьому протязі з наявністю незначного підсилення або без нього; однорідні внутрішні ехосигнали та акустичні ефекти у вигляді дистального посилення й бокових акустичних тіней; добра рухомість; тонка гіперехогенна капсула; відсутність васкуляризації або перинодулярний кровоток в ділянці новоутворення.

Результати вивчення динаміки більшості доброякісних новоутворень засвідчили, що вищеперечислені сонографічні ознаки найбільш притаманні "молодим" фіброаденом. Однак відмічено, що із перебігом часу, через посилення фіброзу дані пухлини зазнають процесу „старіння”. При цьому сонографічне зображення може характеризуватися нечіткістю контурів, гетерогенністю внутрішніх ехосигналів, утворенням повної чи часткової тіні позаду утворення. У деяких тварин при дослідженні за давних фіброаденом було виявлено петрифіковані ділянки у вигляді гіперехогенних включень, а також ділянки некротизації та гнійного розплавлення у вигляді гіпоехогенних утворень. Такі ехографічні зображення могли свідчити, що на даному етапі розвитку пухлини набували ознак, характерних для неоплазій злоякісної природи. Наш досвід показав, що у таких і в усіх сумнівних випадках диференційна діагностика повинна бути комплексною.

Оцінювання ехографічних зображень неоплазій МЗ у досліджуваних тварин та їх аналіз показали, що по відношенню до навколишніх тканин ріст новоутворень може бути експансивним або інфільтруючим. І якщо перший є більш типовою ознакою для доброякісних пухлин, то за злоякісних виявляються обидва типи росту. Зокрема, інтерпретація ехографічних зображень, представлених на рисунках, дає підставу стверджувати, що встановлена картина структурного атипізму паренхіми МЗ і навколишніх тканин у даних випадках є свідченням злоякісної природи цих неоплазій.

Найбільш характерними ознаками ехограм при пухлині із інфільтруючим типом росту можна відмітити потовщення шкірних покривів на фоні поверхневих запальних змін, розширення лімфатичних судин; новоутворення пониженої ехогенності, із нечіткими

контурами і неоднорідною ехоструктурою, має значну інтранодулярну васкуляризацію, вогнища кальцифікації; через некротичний розпад пухлини спостерігається феномен дистального підсилення та акустичних тіней. За пухлини із експансивним типом росту на фоні потовщення шкірного покриву та зміненої підшкірної клітковини візуалізується великий вузол з чіткими рівними контурами, інтенсивною васкуляризацією, вираженою акустичною тінню.

Отже, що найбільш типовими ехографічними ознаками за неоплазій злоякісної природи є: наявність структурних змін в навколишніх тканинах; неправильна форма новоутворення; нерівні та нечіткі контури; загальний гіпоехогенний фон пухлини; неоднорідна внутрішня ехоструктура; наявність інтранодулярної васкуляризації в ділянці новоутворення; відсутність або послаблення акустичних ефектів, дистальне послаблення ехосигналу (наявність дистальної акустичної тіні характерна у випадках некрозу пухлин).

Як показав аналіз вище вказаних ехографічних критеріїв, останні мають надзвичайно важливе значення для встановлення природи неоплазій, однак вони не можуть повною мірою відобразити поширення первинної пухлини у навколишні тканини чи в організмі в цілому.

Рентгенологічні дослідження передусім необхідні діагностики вогнищ метастазування, при пухлинах молочної залози – найчастіше у легких.

Як показали результати клінічного застосування, рентгенографічний метод діагностики при неоплазії молочної залози мало інформативний через недостатньо чітку або сумнівну візуалізацію ознак пухлинної патології. У разі пальпаторно встановлених ущільнень рентгенологічна картина була більшою мірою характерна для фіброзно-кістозної мастопатії, причому у трьох варіантах. При цьому найчастіше помітні тіні структурної перебудови паренхіми молочної залози були обмежені та візуалізувалися лише в окремих ділянках. Дещо рідше рентгенологічно визначали дифузну, слабо виражену тінь з тяжами меншої щільності, що вказує на наявність кістозних порожнин. І лише у незначній кількості пацієнтів діагностували ущільнені рентгенологічні тіні, які з достатньою достовірністю ідентифікувалися як кальцифікати, що є характерним для злоякісних новоутворень.

Але все-таки вивчення рентгенівських знімків опосередковано дає можливість візуалізувати структурні зміни в неоплазійній тканині як при експансивному, так і інфільтрувальному зростанні. Зокрема, у пацієнтів з експансивним зростанням, що найчастіше реєструється при фіброаденомах, можна простежити чітку тінь, яка обмежує контури новоутворення, а також тяжі та ділянки просвітлення у разі паралельного розвитку мастопатії чи маститу.

Що коливається злоякісних неоплазій, серед яких виділяють три типи росту: вузловий, інфільтративно вузловий та дифузно інфільтративний, рентгенологічна їхня візуалізація характеризувалася наступними змінами. Обмежений вузловий рак рентгенологічно характеризується тінню: округлої, овальної чи неправильної форми з нерівними краями. При цьому структура тіні пухлинного вузла здебільшого гомогенна, рідше неоднорідна, розміщена в товщині паренхіми, не виходячи за межі залози. При інфільтративному вузловому раку тіні без чітких кордонів з променями, які ніби пронизують як паренхіму, і навколишні тканини. У разі дифузного інфільтративного росту пухлини рентгенологічна тінь ущільнена не гомогенна з охопленням усієї залози.

Важливим є те, що рентгенологічні зображення не дозволяють визначити хірургічні межі та за обсягом менше порівняно з реальними розмірами, які визначаються фізикальними дослідженнями.

Тому, незважаючи на наявність такого методу діагностики, рентгенографію у пацієнтів із пухлинами молочної залози доцільно застосовувати фактично лише для контролю метастазування, зокрема у грудну порожнину. Вони верифікуються як ущільнені ділянки різної величини. На малюнку показано рентгенограму однієї з таких пацієнток (німецька вівчарка, 10 років). На неї чітко візуалізуються численні осередки у вигляді «гарматного ядра». При цьому наявність або відсутність метастатичних вогнищ є одним з

ключових факторів для прогнозування перебігу захворювання та вибору протоколу лікування.

Виходячи з того, що наявність метастазів є показником агресивності новоутворення, я думаю, що довгострокові прогнози будуть не коректними, все залежатиме від ефективності терапії, характеру її ускладнень та якості життя пацієнта.

Молекулярні (онкомаркери). «Пухлинні маркери» можуть бути розділені на дві великі категорії: продуковані пухлинними клітинами і продуковані організмом у відповідь на наявність пухлинної тканини. Як перша, так і друга категорії «пухлинних маркерів» включають широкий спектр різноманітних речовин: диференціовальні, органо-специфічні, онкофетальні та інші групи антигенів, ізоферменти, гормони, продукти онкогенів, острофазні білки та ін. маркери", являють собою вельми неоднорідну суміш макромолекул, що мають досить випадкове загальне найменування, яке традиційно за ними зберігається.

Всупереч очікуванням, ідеального "пухлинного маркера", який був би універсальним і мав абсолютну специфічність щодо раку, не існує, і сучасні фундаментальні дослідження в галузі канцерогенезу не дозволяють навіть розраховувати на це. На практиці, як правило, використовуються знання про ту чи іншу суттєву біологічну властивість молекули маркера, з урахуванням точки додатку аналізу та конкретних клінічних потреб.

Проте можна з повним правом констатувати, що визначення концентраційних параметрів "пухлинних маркерів" дозволяє зробити внесок у діагностику захворювання, оцінити наявність "залишкової хвороби". Однак найбільше воно необхідне для моніторингу хворих з метою раннього виявлення рецидиву захворювання у післяопераційний період, а також індивідуалізації тактики консервативного лікування, що, безперечно, підвищує ефективність такого.

В даний час створено автоматичні аналізатори, призначені для ідентифікації та кількісного вимірювання концентрації різних макромолекул у біологічних рідинах та тканинах. Однак не можна не відзначити, що існує ціла низка труднощів у практичному використанні та правильному трактуванні результатів імунохімічного аналізу, так званих "пухлинних маркерів".

Діагностичний алгоритм раціонального використання такого роду аналізів щоразу дуже індивідуальний, і при цьому він повинен задовольняти наступним вимогам:

1. Необхідно дотримуватися точності аналізів у процесі тривалого динамічного спостереження - слід пам'ятати, що "норми" дуже різняться залежно від методик та місць визначення речовин (назви маркерів при цьому ідентичні). Щоб уникнути неточної інтерпретації, необхідно проводити аналізи в одній лабораторії.

2. Необхідно пам'ятати про цілу низку ініціюючих факторів, що призводять до парадоксальної зміни концентраційних параметрів маркерів. До таких можна віднести як діагностичні, так і лікувальні процедури, прийом лікувальних препаратів та ін. Необхідно враховувати час напівжиття маркерів – воно значно відрізняється у кожній речовини. Щоб уникнути помилкової інтерпретації, слід точно дотримуватися тимчасових режимів отримання зразків крові.

3. Клінічне рішення про зміну тактики лікування не повинно ґрунтуватися лише на значеннях рівнів "пухлинних маркерів". За відсутності інших клінічних даних аномальні значення рівнів маркерів повинні підтверджуватись серійними дослідженнями в інтервалі часу, визначеному періодом напівжиття маркера. Серійні тестування підвищують якість лікування, посилюючи приховані можливості ефективної терапії.

До молекулярних маркерів відносять: біомаркери проліферації ракових клітин та апоптозу (Ki-67, PCNA (ядерний антиген проліферуючих клітин), білок p53); біомаркери метастатичного потенціалу пухлини (E-кадгерин, CEA (раково-ембріональний антиген), CA 15-3 (carcinoma antigen 15-3, Mucin-1)); біомаркери ангиогенезу (VEGF, EGFR (HER 1) (Рецептор епідермального фактору росту), HER-2 (рецептор епідермального фактору росту 2-го типу)); рецептори гормонів (ER, PR); біомаркери запалення (COX-2); мутації генів

BRCA1 та BRCA2 (переклад ген раку молочної залози); MiPHK (MiRNA); ракові стовбурові клітини; циркулюючі пухлинні клітини.

Діагностичні критерії за найбільш поширених пухлин (шкіра, молочна залоза, кісткова тканина). Верифікація шкірних епітеліальних новоутворень (СЕТ) у собак базується як правило на гістологічній диференціації. Однак, навіть імуногістохімічно на сьогоденній момент недостатньо вивчено експресію багатьох антигенів. Представлене дослідження було направлене на створення комплексного профіля експресії та визначення корисних діагностичних маркерів для кожного типу СЕТ. З цією метою імуногістохімічному вивченню підлягали цитокератин (СК), стовбурові клітини та інші асоційовані маркери в 110 зразках СЕТ. Серед них для диференціації базальноклітинного і плоскоклітинного раку корисним виявився СК16, акантолітичної плоскоклітинної карциноми – СК8, СК18 і СК19, які ймовірно пов'язані із апокриновим протоком. На відміну від доброякісних новоутворень, карциноми сальних залоз коекспресують СК5/6 та адипофілін. Для диференціації залозистої і протокової карцином доцільно використовувати визначення актину гладких м'язів та імунофарбування р63, виявлення апокринової карциноми і злоякісної міоепітеліоми – антитіл до СМА. Профілі експресії стовбурових клітин (СК8, СК15, СК19 та СК34) новоутворень волосяних фолікулів були дискретними та вказували на їх анатомічне походження. ефективність імуногістохімії для діагностики пухлин була додатково підтверджена ієрархічним кластерним аналізом, за допомогою якого обрані маркери могли розділити СЕТ на групи: новоутворення, відібрані за СК5/6, СК16, СК18, СК19, р63, адипофіліном та СМА – епідермального, апокринового або «сального» походження, в той час як СК8, СК14-16, СК19, CD34 і р63 сортували неоплазії волосяних мішечків залежно від їх гістологічного диференціювання.

Останнім часом запропоновано новий метод диференційної діагностики неінвазивних доброякісних і злоякісних пухлин молочної залози – еластографія руховою хвилею (SWE). Такий захід пов'язаний із тим, що у сук часто новоутворення молочної залози є гормонозалежними, тому перед хірургічним підходом можливим варіантом є передопераційна фармакологічна терапія, що усуває гормональну стимуляцію, зменшуючи розмір вогнища. Оцінка динамічних змін величини неоплазії молочної залози за допомогою SWE дає змогу визначити щільність пухлинної тканини – цінного параметру для оцінки агресивності і прогнозування біологічної поведінки новоутворення.

Сучасний стан розвитку ветеринарної онкології дозволяє досягати досить стійкого лікувального ефекту або тривалих ремісій у значній кількості онкологічних хворих тварин за умов своєчасної та об'єктивної діагностики пухлин і раціональної лікувальної тактики. Водночас, пріоритетним завданням у діагностиці неоплазій молочної залози є визначення прогностичних критеріїв низки факторів ризику, що дозволяє розробити ефективну тактику лікування. Патогенетично обґрунтована терапія в групах підвищеного ризику дає змогу покращити результати лікування та значно збільшити виживаність пацієнтів.

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

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

Першим діагностичним етапом, незалежно від особливостей пухлинного ураження, виступає його всебічне і глибоке клінічне дослідження. Аналіз клінічного перебігу уражень молочної залози у собак дозволяє оцінити як місцеві зміни, так і загальний стан, пов'язаний із негативним впливом новоутворення на організм. На наступному етапі проводяться

спеціальні дослідження, які включають біопсію пухлин та їх гістопатоморфологію, гістологічні методики, рентгенографію, ультразвукове сканування, тощо. При цьому виділено ряд рентгено- та сонографічних критеріїв, візуалізація яких може стати вагомим аргументом щодо ідентифікації пухлинної патології.

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

Останнім часом для уточнення особливостей структурних змін новоутворень пропонується використання ультразвукового сканера і рентгенографії.

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

За встановлення діагнозу на доброякісні пухлини молочної залози у собак інформативність методу цитологічного дослідження витікань із соска складала 66,6 %, методу тонкоголкової біопсії – 91,6 %, інтраопераційного цитологічного методу – 85,2 %, комплексного цитологічного способу – 99,6 %. За злоякісних неоплазій ефективність зазначених методик становила відповідно – 79,2; 75; 99,5; 100 %.

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

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

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

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

Окрім дослідники дотримуються думки про те, що лімфогенне і гематогенне метастазування малігнізованих клітин відбувається одночасно, тому наявність регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах може поєднуватись із формуванням віддалених, клінічно неманіфестованих метастазів, які складно виявити за використання традиційних методів діагностики. В цих випадках доцільно орієнтуватись на показники системних розладів гормонального балансу, цитокінового та імунного статусів.

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

Для класифікації на основі прогнозу “поведінки” пухлин запропоновано використовувати інтерпретацію математичного аналізу комплексу біохімічних параметрів

сироватки крові, які включають рівень активності аутокринного фактору, концентрації холестерола, ліпопротеїдів високої щільності, відносний вміст арахідонової і стеаринової кислот, концентрацію загального холестерину.

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

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

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

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

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

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

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

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

Таким чином, новоутворення молочної залози характеризуються поліморфізмом, який зумовлює суттєву різницю анамнестичних даних, змін у тканинах і органах та результатів лікування захворювання. Із запропонованих прогностичних індикаторів тільки ураження лімфатичних вузлів є об'єктивним прогностичним критерієм розповсюдження процесу, інші характеризують генотип новоутворення та з певною ймовірністю визначають ступінь агресивності фенотипу. Звідси впливає актуальність подальшого пошуку індикаторів агресивності пухлинної тканини. Найбільш перспективним в цьому видається вивчення прогностичного значення маркерів гемостазіологічних і метаболічних зрушень.

Зазвичай остеосаркома розвивається, починаючи із ділянок, які знаходяться в хребтовому каналі кістки (кістково-мозковій порожнині), але в окремих випадках новоутворення починається із розвитку змін зовнішніх тканин кістки (окістя) - інтраостальна остеосаркома.

Періостальна остеосаркома (надокісна) – яскравий приклад остеосаркоми поверхні кісткової тканини, яка, скоріше за все, починається на окістній частині, але незалежно від локації, вона характеризується високим рівнем інвазії. Останні рентгенологічно можуть суттєво відрізнятися, проте загальною ознакою їх є розвиток кортикального лізису із міграцією ракових клітин в глибину кісткової та м'яких тканин. За всіх патоморфологічних форм остеосаркоми, як пери-, так і інтраостальної, встановлено агресивність її біологічної поведінки.

Паростальна (юкстакортикальна) остеосаркома зустрічається відносно рідко, проте добре описана рентгенологічно. Пухлина утворюється на періостальній поверхні кістки, характеризується рентгенологічно ознаками лізису тканини. Гістологічно дана форма остеосаркоми, на відміну від пери- та інтраостальної, наближена до доброякісних новоутворень кісткової тканини. За паростальної остеосаркоми визначається добре виражена хрящова і фіброзна тканина із включеннями ракових клітин, які розташовуються біля кордону змінених остеоїдних ділянок.

Дослідники акцентують увагу на необхідності проведення ретельної оцінки гістологічних змін кісткової тканини з метою диференційної діагностики остеосаркоми від остеоми, хондроми або реактивних порушень у кістці. Доцільним є поєднання патоморфологічних та рентгенологічних досліджень. При цьому відбувається залучення у процес тільки поверхневих тканин із формуванням широкої основи, без переходу в інтрамедулярний канал. Процес розвитку паростальної остеосаркоми звичайно перебігає достатньо повільно, але при цьому наявна виражена больова реакція. Хоча, в цьому випадку прогноз більш сприйнятливий, ніж у тварин, хворих на інтраостальну остеосаркому. Контроль над паростальною остеосаркомою може зводитись до проведення резекції цілого сегмента єдиним блоком з пухлиною.

Одним із патогномонічних рентгенологічних ознак остеогенної саркоми прийнято вважати наявність так званих остеофітів, виникаючих на кордоні зовнішнього дефекту компактного шару кістки та позакісткового компонента пухлини, які мають вигляд своєрідного козирка або трикутної шпори, розташованими під кутом до довгої осі кістки (трикутник Кодмана).

Визначаючим моментом формування остеофітів на кордоні новоутворення є її біологічні особливості, головним чином, висока швидкість росту. При центральному розташованні або більш повільному розвитку остеогенної саркоми періостальний козирок має більш чітку остисту будову. В більшості випадків при цих пухлинних формах, які відзначаються достатньо високою швидкістю росту, розшарування зникали.

Іншим симптомом, який свідчить про розповсюдження пухлинного процесу за межі кістки, є спікули – тонкі голчасті осифікати, розташовані перпендикулярно по відношенню до осі кістки. На рентгенограмах спікули часто представлені у взаємовідношенні з іншими осифікатами. При остеопластичному різновиді остеогенної саркоми вони бувають найбільш вираженими.

Більшість авторів симптом спікул вважають ознакою періостального реактивного остеогенезу. Як показали дослідження, при остеогенній саркомі на відміну від новоутворень не скелетної групи дана рентгенологічна ознака може бути відображенням патологічного кісткоутворення.

Розповсюдження пухлинного процесу на оточуючі тканини призводить до утворення компоненту, в якому розвиваються поля осифікації різних розмірів та щільності. Осифікація поза кісткового компонента остеогенної саркоми, як правило, спостерігається при остеопластичному та змішаному різновиді і частіше виражається в утворенні ділянок пластивцеподібного та хмароподібного ущільнення, що зазвичай є відображенням прямого пухлинного остеогенезу.

Крім описаних вище ознак остеогенної саркоми, при остеопластичному та змішаному різновиді новоутворення відзначаються симптом шароподібних ущільнень. На

рентгенограмі дані вогнища мають округлу форму, звичайно не перевищують 1 см в діаметрі та розташовані на деякій відстані від основного масиву пухлини.

В абсолютній більшості випадків ураження остеосаркомою апендикулярного скелету діагностується кульгавість на тлі набряку кінцівки. В окремих випадках остеомиєліт може бути зумовлений травмуванням даної ділянки. В цьому випадку виникають складності в постановці діагнозу внаслідок не врахування травматичного фактору, як причини розвитку кульгавості і набряку кінцівки, зокрема, за розриву хрестоподібної зв'язки або розтягнення сухожилко-зв'язкового апарату. Тобто, за пошкодження кінцівки патологічний процес може супроводжуватись кульгавістю та набряком різного ступеня вираження, за пальпації ділянки визначається щільне утворення на тлі вираженого болю.

Симптоматика остеосаркоми аксіального скелету суттєво залежить від її локалізації: порушення акту ковтання (дисфагія), екзофтальм, деформація кісток, больова реакція за відкривання пащі, витікання із носових ходів, гіперсензія, в окремих випадках – неврологічні розлади.

Важливо, що за ураження кісткової тканини ребер, яке виявляється пальпаторно, респіраторні порушення діагностуються рідко, навіть за формування внутрішньопорожнинних компонентів.

В той же час, ознаки респіраторних порушень реєструються головним чином за появи метастатичних вогнищ в легеневій тканині. У собак із метастазами у грудній порожнині частою є гіпертрофічна остеопатія. Автори також зазначають наявність кореляції між остеобластичною активністю новоутворення та рівнем лужної фосфатази у сироватці крові. Тому як для постановки діагнозу, так і для його диференційної діагностики від супутньої патології доцільним є проведення клінічного та біохімічного досліджень крові, зокрема вмісту лужної фосфатази.

Крім того, результати таких аналізів можна застосовувати для розробки лікувальних заходів. Зокрема, за супутніх захворювань сечостатевої системи призначають хіміотерапевтичні засоби на основі платини.

Після фізикального дослідження та аналізу показників крові доцільно проводити рентгенологічне дослідження, яке дозволяє оцінити первинну локалізацію новоутворення на основі інтерпретації рентгенограм, зроблених в латеральній та краніокаудальній проєкціях. Якщо пухлина виникає не в ділянці апендикулярного скелету, можливо, виникає необхідність рентгенографії в інших проєкціях. Рентгенограми візуалізують наявні в кістковій тканині порушення, які за остеосаркоми можуть проявлятися лізисом кісткової тканини, остеобластичними та остеогенними змінами.

Найбільш характерною ознакою остеосаркоми є кортикальний лізис, що проявляється його неоднорідністю та наявністю патологічних неповних переломів (тріщин). Крім того, може реєструватись набряк м'яких тканин, формування остеоїдної тканини перпендикулярно або радіально осьовій лінії кортексу. Констатують порушення структури трабекул, які формують метафізи, змазаний кордон на периферії медулярної ділянки пухлини або в ділянці пунктату лізису.

Навіть за використання рентгенівського дослідження практично не можливо чітко визначити межі новоутворення. У всіх випадках, враховуючи агресивність остеосаркоми доцільно проводити дослідження регіонарних лімфатичних вузлів шляхом пальпації, вивчення їх структури цитологічним та гістологічним методами за їх видалення та тонкоголкової аспіраційної пункції.

Одним із запропонованих додаткових діагностичних методів за остеосаркоми є кісткографія, яка дозволяє визначити наявність метастазів у 10 % випадків. Вона проводиться після використання загального знеболювання, включає три проєкції: дорсовентральну та дві латеральні (праву та ліву). При цьому метастатичні вогнища визначаються як множинні дискретні ділянки.

Для первинного виявлення окремих форм остеосаркоми достатнім є ортопедичне дослідження та ретельна пальпація дефігурованої ділянки кінцівки та доступних частин

аксіального скелету. Але зазначені заходи все рівно слід поєднувати із оглядовою рентгенографією, особливо за вторинного характеру остеосаркоми, яка включає дослідження всіх кісток скелету.

На сьогодні дискутується питання клінічного застосування радіоізотопного скінтографічного дослідження, який показав свою ефективність при визначенні локалізації метастазів у хребцях, які супроводжуються ознаками кульгавості та вираженою больовою реакцією. Причому такий вид дослідження характеризується високою чутливістю, але на тлі низької специфічності. Тому ураження поза первинною пухлиною, фіксовані сцинографічно, більш доцільно досліджувати рентгенологічно та патоморфологічно.

Радіоізотопне дослідження, на відміну від рентгенологічного, дозволяє оцінити поглинання кістковою тканиною радіоактивної речовини, тим самим визначаючи ділянки активного утворення зміненої кісткової тканини, що спричинює потовщення зовнішнього шару кістки та поряд розташованих м'яких тканин.

Актуальним високо ефективним методом діагностики є комп'ютерна томографія, яка дозволяє визначити наявність пухлинного ураження у всіх шарах кісткової тканини незалежно від локалізації та чітко визначити її кордони.

Результати наукових досліджень кафедри.

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

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

Гіперкоагуляційний синдром за неоплазій МЗ ускладнюється пригніченням функцій фібринолітичної системи гемостазу, формуванням інгібіторного дисбалансу і ендотеліальної дисфункції. Розвиток неоплазій МЗ у собак супроводжується посиленням пероксидного окиснення ліпідів, катаболічними явищами і формуванням анемічного синдрому.

Білий Д.Д. (професор), Самойлюк В.В. (доцент). В процесі розвитку неоплазії молочної залози у собак, метастазуванні пухлинних клітин виникає певна динаміка співвідношень прокоагуляторних, антикоагуляторних механізмів і системи фібринолізу, які лежать в основі онкогенезу.

На тлі багатовекторності змін гемостазіологічних маркерів за пухлин молочної залози у собак, збільшення їх величини супроводжується поглибленням гіперкоагуляційного стану і порушень ендотеліальної функції, активацією протеолізу та розвитком оксидативного стресу і ендотоксикозу, що свідчить про наявність прямої кореляції між розміром та ступенем інвазивності новоутворення.

Прогресування порушення гемостазіологічної рівноваги у випадку збільшення величини неоплазії відбувається, головним чином, за рахунок надмірної активації зовнішнього шляху згортання крові, який ініціюється тканинним фактором, хоча водночас також реєструється посилення розбалансованості внутрішнього механізму коагуляції, пов'язаного із ендотеліальною функцією.

Узагальнені результати клініко-експериментальних досліджень свідчать про те, що система клініко-морфологічних та гемостазіологічних критеріїв дозволяє оцінити ступінь агресивності пухлинного процесу, що особливо важливо на етапі ранньої доопераційної діагностики та контролю ефективності лікування за неоплазій молочної залози у сук.

Татарчук Р.Д. (здобувачка). Узагальнення отриманих результатів досліджень дозволило сформувавши діагностичні етапи у собак, хворих на трансмісивну венеричну саркому. Алгоритм діагностичних заходів за трансмісивної венеричної саркоми у собак включає наступні етапи:

- аналіз анамнестичних даних;
- клінічне обстеження (загальне та ділянок ураження);
- лабораторні дослідження (цитологічне, гістологічне);
- візуальна діагностика (рентгенологічна, ультрасонографічна);
- аналіз отриманих даних, диференційна діагностика та прогнозування захворювання.

Враховуючи відсутність патогномонічних ознак, особливістю діагностики трансмісивної венеричної саркоми є комплексна оцінка результатів клінічних, цитологічних (за необхідності гістологічних) та рентгенологічних досліджень, яка забезпечує високу достовірність діагностики, насамперед, за екстагенітальної та комбінованої форм захворювання, що супроводжуються локалізацією уражень в ділянці голови, шиї, слизових оболонках ротової та носової порожнин. Крім того, доцільність комплексного підходу до діагностики даної патології обґрунтовує значна різноманітність клінічного прояву та локалізація вогнищ ураження.

Павленко І.В. (здобувачка). Діагностичні заходи за неоплазій молочної залози у кішок повинні включати загальні (огляд, пальпацію, спостереження) так і додаткові (ехографія, рентгенографія) дослідження, з обов'язковим патогістологічним дослідженням та визначенням природи пухлини.

Порівняльна оцінка ефективності різних методів за пухлин молочної залози свідчить про те, що клінічні ознаки забезпечують верифікацію неоплазії в 20 – 30 % випадків. Додаткове залучення рентгенологічного дослідження підвищує дані показники до 40-50 %, ультразвукового сканування – до 50-60%. Вірогідність діагнозу при вивченні патоморфологічної структури пухлини складає 100%.

Рекомендована література

1. Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H., & Grünberg, W. (2016). *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier Health Sciences.
2. Dennis, R., Kirberger, R. M., Barr, F., & Wrigley, R. H. (2010). *Handbook of Small Animal Radiological Differential Diagnosis E-Book*. Elsevier Health Sciences.
3. Green, D. M. (2012). *Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children* (Vol. 37). Springer Science & Business Media.
4. Kudnig, S. T., & Séguin, B. (Eds.). (2022). *Veterinary surgical oncology*. John Wiley & Sons.
5. Mattoon, J. S., Sellon, R. K., & Berry, C. R. (2020). *Small Animal Diagnostic Ultrasound E-Book*. Elsevier Health Sciences.
6. Maxie, M. G. (2015). *Jubb, Kennedy & Palmer's pathology of domestic animals: volume 2* (Vol. 2). Elsevier Health Sciences.
7. Monnet, E. (Ed.). (2023). *Small animal soft tissue surgery*. John Wiley & Sons.
8. Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2019). *Small animal internal medicine-E-book*. Elsevier Health Sciences.
9. Valenciano, A. C., & Cowell, R. L. (2019). *Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
10. Withrow, S. J., Vail, D. M., & Page, R. L. (2013). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Контрольні питання:

1. Візуальна діагностика за пухлин шкіри
2. Найбільш ефективні апаратні дослідження при новоутвореннях молочної залози
3. Протокол діагностики неоплазій внутрішніх органів
4. Інформативні методики виявлення пухлин кісткової тканини
5. Лабораторні методики верифікації новоутворень
6. Порівняння цитологічних та гістологічних досліджень
7. Сфери впровадження та ефективність імуногістохімічних досліджень
8. Використання МРТ та КТ у ветеринарній онкології
9. Інформатичність ультразвукової діагностики в онкологічній практиці
10. Порівняння рентгенографії та УЗД за неоплазійного ураження різних тканин.

Лекція 7. Інноваційні консервативні протоколи

Питання до розгляду:

- 1. Загальні принципи медикаментозної терапії тварин із пухлинами.*
- 2. Перспективні напрямки консервативного лікування онкохворих тварин.*
- 3. Нутритивна підтримка онкопацієнтів.*
- 4. Результати наукових досліджень кафедри.*

Загальні принципи медикаментозної терапії тварин із пухлинами. За даними літератури, досконале вивчення і знання причин виникнення та походження пухлинних уражень, а також їх розвитку, клінічного прояву й впливу на організм тварин, є важливим моментом у плануванні та здійсненні адекватного й ефективного лікування неопластичних захворювань. Водночас у науковій літературі погляди на застосування тих чи інших методів лікування тварин, хворих на пухлини, неоднозначні. Упродовж тривалого часу у ветеринарній практиці оперативне втручання за пухлинної патології розглядалось як єдиний та найбільш ефективний метод лікування, особливо за поодиноких новоутворень, та як паліативне лікування за окремих пухлин з агресивним розвитком. Однак, як свідчить клінічна практика, це не завжди гарантує повне видужання тварин. Навіть на ранній стадії розвитку новоутворень є загроза не тільки регіонарного поширення клітин злоякісної пухлини, а й їх метастазування у віддалені органи. Тому, останнім часом у ветеринарній онкології перевагу надають схемам комплексного лікування неоплазій, коли поряд з хірургічним методом ексцизії пухлин застосовуються протипухлинні засоби системної дії. Це стосується біотерапії, хіміотерапії, променевої терапії, гіпертермії тощо. Проте, запровадження у ветеринарну практику останніх вимагає різностороннього вивчення специфічності їх дії як на тканинному і клітинному рівнях за різноманітних проявів локального онкологічного процесу зокрема, так і встановлення характеру загального впливу даних чинників на тваринний організм в цілому. При цьому, сучасний підхід до лікування тварин з новоутвореннями передбачає: проведення комплексу (клінічних, лабораторних, інструментальних, а за потреби і спеціальних) діагностичних досліджень, вибір оптимальної тактики лікування згідно з встановленим діагнозом, моніторинг перебігу захворювання та встановлення ефективності терапевтичних заходів, у тому числі прогнозування виживання пацієнтів за даної патології

Сучасну онкологію неможливо представити без лікарської терапії. В процесі лікування практично кожного хворого на тому чи іншому етапі розглядається питання про можливість та доцільність її використання.

Медикаментозна терапія злоякісних пухлин – це застосування з лікувальною метою препаратів, які гальмують проліферацію або незворотно вражають пухлинні клітини.

В нашій країні та у багатьох країнах світу часто використовується термін «хіміотерапія», під якою розуміють застосування всіх видів фармакологічних засобів. Лікування новоутворень гормонами або їх синтетичними аналогами називають терміном «гормонотерапія». Термін «лікарська терапія» найбільш відображає всі аспекти хіміотерапії, тобто припускає застосування синтетичних хімічних агентів, сполук природного походження, антибіотиків, антибіотиків, гормонів та інших речовин, які володіють протипухлинною дією.

Хіміотерапії - використання речовин, які впливають на метаболізм клітин, з тим щоб отримати ефект цитолізу. Мішенню даних речовин є ракові клітини, але також можуть бути піддані впливу і нормальні клітини, такі як клітини кісткового мозку або кровотворної травного епітелію, що пояснює високу токсичність у більшості випадків, яка спостерігалася протягом хіміотерапії. Для будь-кого токсичність протипухлинних препаратів складається з загальної токсичності, характерної для всіх речовин і конкретної, яка зустрічається тільки в окремих випадках. Тим паче, що можливі побічні ефекти проявляються у різних пацієнтів по-різному (тобто відсутні однотипові ускладнення). Крім того, треба бути дуже уважним

при перенесенні схеми лікування від одного виду до іншого, що пов'язано із відмінностями метаболізму, що іноді призводить до несподіваних побічних ефектів.

Існуючі протипухлинні агенти не володіють достатньо високою вибірковістю, тобто не знищують вибірково пухлинні клітини і тому спричиняють виражену побічну дію на нормальні тканини; особливо чутливими є інтенсивно проліферуючі тканини – кістковий мозок, слизова оболонка кишечника, статеві залози, волосяні фолікули.

Медикаментозна терапія може застосовуватись тільки при підтвердженому морфологічно дослідженому діагнозі – наявності злоякісного новоутворення.

Лікування повинно бути індивідуалізовано та використовуватись строго за показаннями, тобто при відносно розповсюдженному пухлинному процесі і наявності чутливої до хіміотерапії неоплазії. При гемобластозах та дисемінованих формах солідних пухлин медикаментозна терапія є основним методом лікування; на ранніх стадіях солідних злоякісних новоутворень вона застосовується лише у якості одного із компонентів комплексно-го або комбінованого лікування (наприклад, у вигляді перед- або післяопераційної або в поєднанні з променевою терапією).

Кількість злоякісних новоутворень, високочутливих до хіміотерапії (тобто при яких медикаментозна терапія веде до виживання хворого) небагато. Значно частіше ефективна хіміотерапія веде до настання клінічної ремісії – зникненню прояву хвороби на визначений період часу.

Протипоказанням до медикаментозної терапії є: наявність нечутливої до хіміотерапії новоутворення, важких супутніх захворювань в стадії декомпенсації (особливо загострення інфекційних процесів, діабету), гострих інфекцій, вагітність, зниження рівня лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів в периферичній крові. Відносним протипоказанням вважається наявність метастазів в центральній нервовій системі. Це обумовлено тими обставинами, що при звичайних способах введення хіміопрепарати не проникають через гемато-енцефалітний бар'єр.

Основними принципами медикаментозної терапії є: 1) застосування препаратів відповідно спектру їх протипухлинної дії; 2) вибір оптимального режиму використання, здатного спричинити вираженого лікувального ефекту без незворотних побічних реакцій; 3) врахування факторів, які потребують корекції режиму лікування для попередження розвитку ускладнень хіміотерапії.

В клінічній онкологічній практиці є більше 50 протипухлинних речовин. Відома чутливість різних видів новоутворень до певних протипухлинних агентів, тобто спектр дії хіміопрепаратів, наприклад: лімфогранулематоз – алкілати, натулан, вінбластин; гострий лімфобластозний лейкоз - вінкристин, аспарагіназа, преднізолон. Адріаміцин виявляється ефективним у 20 % неоплазій тварин та людини.

Для досягнення найбільшого терапевтичного ефекту хіміотерапія повинна здійснюватися в оптимальному режимі, тобто при застосуванні «адекватної» дози препарату, необхідної кількості курсів, суворого дотримання інтервалів між ними, тривалості курсу та інтервалів між курсами. Для більшості протипухлинних препаратів існує пряма залежність між разовою та сумарною дозами препаратів і його ефективністю.

З метою забезпечення прямого вражаючої дії протипухлинного препарату на більшість пухлинних клітин використовують максимально переносні дози, тобто дотримується принцип хіміотерапевтичного радикалізму.

Сучасна хіміотерапія має широкі можливості введення хіміопрепаратів. За способом використання протипухлинних препаратів розрізняють системну, регіонарну та локальну хіміотерапію. До системної хіміотерапії відноситься введення препаратів всередину або парентерально, що розраховує на загальний (резорбтивний) протипухлинний ефект.

Регіонарна хіміотерапія – вплив на новоутворення протипухлинного препарату в підвищеній концентрації шляхом введення його в судини, які живлять неоплазію. Дана методика обмежує надходження хіміопрепарату в інші органи та тканини.

При локальній хіміотерапії цитостатики в відповідних лікарських формах (мазі, розчини) наносяться на поверхневі пухлинні вогнища, ін'єктуються в серозні порожнини (при наявності асцити або плевриту) або в спинно-мозковий канал при ураженні мозкових оболонок, внутрішньоміхурово при новоутвореннях сечового міхура.

На сучасному етапі застосування одного цитостатику (монохіміотерапія) поступається комбінованій хіміотерапії – поліхіміотерапії, яка у більшості випадків забезпечує більш високу ефективність за рахунок використання 2–3 та більше протипухлинних препаратів одночасно або послідовно, іноді у поєднанні з гормональними препаратами. При створенні схеми поліхіміотерапії дотримується принцип застосування цитостатиків із однаковою протипухлинною активністю, але які різняться за механізмом дії та володіють різною токсичністю. В онкологічній практиці нараховується велика кількість схем, які складаються із декількох цитостатиків. Назва схем формується за першими буквами препаратів, які до них входять.

Перспективні напрямки консервативного лікування онкохворих тварин.

Генна терапія. Вважається найбільш перспективною в лікуванні неоплазій, оскільки спрямована на компенсацію порушень в певних генах - безпосередньої причини розвитку раку. Наразі представлено дві стратегії генної терапії: *ex vivo* (генетичний матеріал модифікується, переноситься та вирощується в культурі клітин, в подальшому трансгенні клітини вводяться пацієнту) та *in vivo* (у виділені з пацієнта ракові клітини вбудовується «здоровий» ген, після чого трансдуковані клітини вводяться в організм).

Транспортування модифікованих клітин проводиться за допомогою спеціальних векторів, створених методами генної інженерії. Їх функцію можуть виконувати віруси (ретро-, адено-, лентівірус, тощо) або полімерні конструкції із наночасток.

Віруси виявляють ракові клітини, вбудовують в них штучно створену ділянку геномного коду, тим самим викликаючи її загибель. При цьому віруси залишаються безпечними для здорових тканин організму. За їх вибору враховують ефективність трансдукції (переносу ДНК між клітинами), особливості взаємодії із клітинами (розпізнавання і зараження) та ДНК, безпечність та контрольованість біологічної поведінки вірусної ДНК, рівень експресії транспортованих генів (для запобігання запаленню або імунній реакції).

Невірусні вектори (ліпосоми, кон'югати ДНК-білок, електропорація) використовують для транспортування речовин, які мають низьку молекулярну масу (пептиди, міРНК, олігонуклеотиди тощо). Незначні розміри наночасточок дозволяють проникати в капіляри та забезпечувати доставку у важкодоступні ділянки. Невірусні вектори часто застосовують для інгібування неоангіогенезу в пухлинній тканині.

Найбільш перспективним способом транспортування генів є застосування ліпосом. Їх позитивний заряд поверхні забезпечує склеювання із клітинними мембранами, поверхня яких має негативний заряд. Зазначений спосіб доставки характеризується перевагами (необмежений розмір генетичної конструкції, низький рівень ризику реплікації/рекомбінації та ймовірності імунної відповіді), але не позбавлений недоліків (коротка тривалість клінічного ефекту, побічні ефекти за повторного введення).

Електропорація – різновид невірусного транспортування ДНК, який базується на утворенні під дією індукованих електричних імпульсів пор на поверхні клітин, через які плазмідні ДНК проникають у внутрішній простір. За допомогою електропорації можна переносити будь-які гени, що дає змогу розширити спектр біологічних мішеней та використовувати її як за первинних новоутворень, так і метастазів.

На сьогодні запропоновано для клінічного впровадження інноваційні техніки генної терапії: онколітична вірусна, імунотерапія, використання стовбурових клітин.

Онколітична вірусна генна терапія передбачає введення в соматичні клітини функціонуючих генів, які здатні виправити вроджені чи набуті генетичні пошкодження або змінити властивості клітин таким чином, щоб досягти бажаного лікувального ефекту. Модифікація вірусів забезпечує їх розмноження тільки в пухлинних клітинах.

Досягнення лікувального ефекту за онколітичної терапії забезпечується за рахунок:

- ✓ відновлення функції пошкодженого гена у клітині шляхом доставки необхідного гена, який забезпечить втрачену функцію клітини;
- ✓ призупинення надлишкових функцій генів у трансформованих клітинах;
- ✓ модифікації трансформованих клітин для підсилення функції імунної системи щодо розпізнавання та відторгнення пухлин.

Трансгенні віруси здатні транспортуватись з током крові у віддалені метастази. Незважаючи на зазначені переваги, за даного виду протипухлинної терапії існує незначний ризик імунної реакції та порушення генетичної структури здорових клітин із їх мутацією та розвитком неоплазійних вогнищ.

Імуноterapia новоутворень. Загалом, імуноterapia за пухлин направлена на виявлення і знешкодження неоплазійних клітин, а також активну імунізацію організму проти ракових антигенів (ТАА) із використанням технології перенесення генів.

До імунотерапии неоплазій відносять застосування:

- ✓ моноклональних антитіл;
- ✓ інгібіторів контрольних точок імунної відповіді;
- ✓ вакцин;
- ✓ цитокінів;
- ✓ адаптивної клітинної терапії.

Моноклональні антитіла – штучно створені невеликі за розмірами молекули, які специфічним способом приєднуються до антигенів злоякісних клітин. Механізм їх дії реалізується чотирма шляхами:

- виявлення злоякісних клітин із наступним їх знешкодженням НК-клітинами;
- транспортування токсинів або радіоактивних молекул;
- блокуванням сигналів, необхідних для росту неоплазійних клітин
- безпосереднього руйнування пухлини.

Враховуючи дію моноклональних антитіл на конкретні антигени, їх застосування відносять до таргетної терапії.

Інгібітори контрольних точок імунної відповіді – препарати, які деблокують дію імунної системи. Контрольні точки необхідні для адекватної відповіді на подразники та недопущення пошкодження здорових клітин. В окремих випадках злоякісні клітини використовують такі сигнали для неможливості їх ідентифікації організмом.

Протипухлинні вакцини, на відміну від призначених для профілактики захворювань, містять неоплазійні маркери (зокрема, раковий антиген), які визначають мішені для імунних клітин. Рекомбінантні вакцини є однією із технологій генної терапії.

Цитокіни, до яких відносяться інтерферони та інтерлейкіни, виконують функцію регуляції імунного захисту. Вони діють як сигнали для стимуляції клітин імунної системи, зокрема природних кілерів (НК - Natural killer) та Т-лімфоцитів, які «атакують» злоякісні клітини.

Фармакологічні засоби, до складу яких входить: інтерлейкіни - «Беталейкін», «Альдеслейкін» («Пролейкін»); інтерферони - Роферон-А, Інtron-А.

Адаптивна клітинна терапія – вид імунотерапии, який базується на використанні донорських або власних імунних клітин крові. В окремих випадках з метою посилення протипухлинних властивостей в лабораторних умовах коректують структуру імунних клітин пацієнтів. НК- та Т-клітини без додаткової обробки як правило застосовують після трансплантації кісткового мозку.

Перспективним напрямом генної терапії є використання стовбурових клітин (СК): в якості векторів для передачі терапевтичних агентів – імуностимулюючих цитокінів, “суїцидних” генів, наночастинок, антиангіогенних білків. Стовбурові клітини мають переваги перед іншими векторами. На відміну від них, активація транспортованих речовин при використанні СК відбувається безпосередньо в неоплазійних клітинах, що дозволяє

мінімізувати системний токсичний ефект. При цьому високий рівень безпеки маніпуляції забезпечується повною 100 % сумісністю аутологічних стовбурових клітин. Ефективність протипухлинної терапії стовбуровими клітинами залежить від правильної передачі в них *ex vivo* гену та наступного перенесення трансдукованих клітин в організм пацієнта.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) – відносно новий метод протипухлинного лікування, який складається з двох етапів. В організм вводять фармакологічні засоби в неактивній формі, які після опромінення фотосенсибілізуючим агентом із певною довжиною хвилі (зокрема, лазером) спричинюють загибель поряд розташованих ракових клітин за рахунок продукції активних форм кисню. Під впливом світла нетоксичний (триплетний) кисень переходить в токсичний (синглетний), який має виражені цитотоксичні властивості. Їх «потужність» залежить від кількості накопиченого фотосенсибілізуючого засобу та глибини проникнення променю.

Фотосенсибілізатор проникає в пухлину наступними шляхами: дифузним, пасивним, шляхом фагоцитозу, за допомогою рецептора епідермального фактору росту (EGFR). Їх перенос забезпечують ліпопротеїди крові, рецептори до яких мають пухлинні клітини та ендотелії судин. Фотосенсибілізатори проникають в пухлинні і здорові клітини, але в злоякісних вони зберігаються значно довше. Протягом 24-72 годин в здорових клітин його вміст зменшується, а в ракових, навпаки, накопичується до терапевтичних доз.

Протипухлинна дія фотодинамічної терапії реалізується трьома шляхами:

- ✓ пошкодження атипичних клітин;
- ✓ порушення кровопостачання новоутворення;
- ✓ активізації імунної системи

Загибель атипичних клітин у разі використання фотодинамічної терапії відбувається шляхом апоптозу або некрозу. Апоптоз, за якого ракові клітини гинуть упорядковано без запального процесу, активується використанням низьких доз світлової енергії. Для досягнення некрозу застосовуються високі дози інфрачервоного опромінення. Але при цьому, внаслідок запальної реакції, можлива загибель поряд розташованих здорових клітин.

Порушення кровопостачання під впливом фотодинамічної терапії відбувається за рахунок посиленого тромбоутворення та закупорки просвіту судин в межах пухлинної тканини, викликаного руйнуванням їх ендотелію і стромі.

Активізація імунної системи призводить до збільшення продукції медіаторів та цитокінів, які посилюють місцеву захисну реакцію, зокрема за рахунок міграції в цю ділянку лейкоцитів.

Переваги фотодинамічної терапії порівняно із іншими видами лікування:

- ✓ відсутність больової реакції;
- ✓ низький рівень токсичності;
- ✓ безпечність (фотосенсибілізатор накопичується тільки в ракових клітинах);
- ✓ можливість багаторазового застосування;
- ✓ вплив інфрачервоного опромінення тільки на патологічно змінені клітини;
- ✓ можливість поєднання із іншими видами протипухлинної терапії.

Недоліки фотодинамічної терапії:

- ✓ недостатня глибина проходження світлових променів;
- ✓ необхідність тривалого захисту від денного світла.

Для фотодинамічної терапії застосовують три групи фармакологічних засобів:

- перше покоління - найбільш токсичні препарати на основі порфірину («Фотогем», «Фотофрин»). Вони характеризуються низьким накопиченням в пухлинній тканині, поганим поглинанням інфрачервоних променів, тривалим періодом виведення (близько одного року).

- друге покоління – фотосенсибілізатори на основі синтетичного порфірину (фталоціанін), які позбавлені недоліків препаратів першого покоління із періодом виведення із організму 9 місяців, а також хлорини («Фотодитазин») із періодом виведення декілька днів.

- третє покоління – проходять клінічну апробацію на тваринах («Бактеріохлорофілід-серин»). Показав відмінні результати за меланоми собак.

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

Гіпертермія. Лікувальна гіпертермія за новоутворень передбачає антибластичний вплив на ракові клітини шляхом застосування високої температури в межах окремої ділянки або організму в цілому.

У більшості випадків гіпертермія застосовується для посилення протипухлинної дії радіо- та хіміотерапії, рідко – в якості монотерапії.

Виділяють варіанти гіпертермії: локальна, регіональна, загальна. Локальна гіпертермія включає неінвазивну (дистанційну, контактну), яка проводиться за допомогою мікрохвильового (433-2450 мГц), радіочастотного, ультразвукового або світлового опромінення; інвазивну (внутрішньотканинну), для якої застосовують електричні голки, мікрохвилі або ультразвук; внутрішньопорожнинну – шляхом перфузії або використання електромагнітних антен-тубусів. Регіонарна гіпертермія досягається за рахунок перфузії, а також струму ультра- і високої частоти. Загальна гіпертермія проводиться за допомогою інфрачервоного або електромагнітного опромінення, екстракорпоральної перфузії.

На ефективність гіпертермії впливає не тільки температура, а також експозиція. За температури, близької до 43 °С, тривалість процедури із збереженням цитотоксичного ефекту, можна зменшувати. Зокрема, при перевищенні зазначеної температури на 1 °С зниження експозиції вдвічі не зменшуватиме ефективність лікування. За виключенням анатомічних структур нервової системи, тканини здатні витримувати впродовж однієї години температуру 44 °С.

Селективна загибель неоплазійних клітин за температури 40-44 °С обумовлена їх термочутливістю на тлі низького внутрішньоклітинного рН і стану гіпоксії. Уповільнений, порівняно із здоровими тканинами, кровоток зменшує швидкість видалення тепла із новоутворення, що дає змогу підвищувати місцеву температуру до цитотоксичних показників в межах атипової тканини.

Біологічна дія гіпертермії на пухлинну тканину різнобічна, включає: інгібування синтезу нуклеїнових кислот; денатурацію та агрегацію білків; порушення механізмів репарації ДНК, ферментів і лізосом, регуляції клітинного циклу; вплив на експресію генів, які кодують білки теплового шоку, множинної лікарської резистентності; антиангіогенну та імуностимулюючу дію.

Доцільність поєднання хіміо- та гіпертермії обґрунтовується тим, що до хіміотерапевтичних засобів більш чутливі швидко прогресуючі, гіпертермії – повільно проліферуючі неоплазії. Крім того, гіпертермія посилює надходження та накопичення протипухлинних засобів в пухлинній тканині за рахунок посилення перфузії і їх вивільненню із транспортних наносистем. Ефективність протипухлинного впливу підвищується при комбінації із променевою терапією, яка пошкоджує ДНК неоплазійних клітин, а гіпертермія – інгібує їх регенерацію.

Одним із іноваційних видів гіпертермії є лазерно-індукована інтерстиціальна термотерапія (ЛІТТ), яка виконується за допомогою Nd: YAG-лазера. Скловолонний аплікатор забезпечує передачу лазерного променя безпосередньо в пухлину, під впливом

якої відбувається підвищення в ній температуру до 60-110 °С. ЛІТТ показана за неоперабельних новоутворень печінки, нирок, легень, молочної залози, передміхурової залози, у тому числі за наявності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах і паренхіматозних органах.

Незважаючи на перспективність термотерапії, не вирішеним залишається питання правильного розподілу та точне визначення внутрішньотканинної температури.

Променева терапія. На сучасний момент в світі широко розвивається нова технологія променевої терапії раку – нейтрон-захоплююча терапія (НЗТ) новоутворень. Ця технологія розроблена для вибіркового впливу опромінення на пухлину. Вона є бінарною технологією, яка використовує тропні до неоплазії препарати, які, поглинаючи нейтрони, утворюють вторинне опромінення, негативно діюче на пухлинні клітини. Дана технологія виключає можливість променевих ускладнень, оскільки доза нейтронного опромінення не перевищує толерантності нормальних тканин, а сумарно дозоване навантаження на злякисну пухлину достатня для надійного її ураження.

У якості нейтрон-захоплюючих препаратів розроблені та використовувались Діпентаст, [10В]бор-L-фенілаланін (ВРА), кобальт біс(дікарболлідний) аніон [3,3'-Co(1,2-C2B9H11)2]- (CDA) и δ-гідроксі-α-аміномасляна кислота на основі кобальт біс(дікарболлідного) аніону [3,3'-Co(1,2-C2B9H11)2] (CDAА).

Променева терапія, інноваційна технологія консервативного лікування злякисних пухлин, базується на пошкодженні пухлинних клітин йонізуючим опроміненням за допомогою гамма-випромінювачів, бетатронів і лінійних прискорювачів за рахунок розривів у молекулі ДНК, порушення структури інтерфазного хроматину і пригнічення синтезу ДНК-мембранного синтезу, внаслідок чого вони втрачають здатність до відтворення на тлі скорочення тривалості їх життя.

Для підвищення радіочутливості неоплазійних клітин застосовують так звані радіомодифікатори – гіпербаричну оксигенацію, штучну гіпертермію та лікарські препарати. Променеву терапію застосовують як самостійно, так і у поєднанні з хірургічними методами та хіміотерапією.

В клінічній практиці використовуються різні види променевої терапії: зовнішня, внутрішня, стереотаксична, конформна, системна радіонуклідами.

Зовнішня променева терапія проводиться фотонами (гама-опромінення), електронами або протонами. Найбільш часто використовуються фотони, які утворюються лінійними прискорювачами. Застосування гама-опромінення в конформному режимі дозволяє знижується рівень опромінення нормальних тканин, розміщених поблизу країв новоутворення.

Внутрішньотканинна променева терапія (брахітерапія) полягає в імплантуванні джерела опромінювання безпосередньо в товщу пухлини (як правило під контролем КТ або УЗД), що дозволяє опромінювати її не зовні, а зсередини. Завдяки цьому вдається уникнути виникнення багатьох побічних ефектів променевої терапії, які розвиваються у зв'язку з неминучим опроміненням розташованих поблизу здорових тканин. При брахітерапії високі ефективні дози опромінення досягаються протягом більш тривалого періоду, ніж за фракціонування зовнішньої променевої терапії. Для клінічного використання запропоновано якісно нові комп'ютеризовані апарати для брахітерапії з низькою і високою потужністю дози (джерело випромінювання: іридій-192, цезій-137, паладій-103) з наявністю аплікаторів для всіх основних видів контактної внутрішньопорожнинної і внутрішньотканинної променевої терапії.

Використання електронів, глибина проникнення яких невелика, доцільне за поверхнево розташованих пухлин або неоплазійних уражень шкіри і слизової оболонки.

Протонна терапія дозволяє піддавати впливу глибоко розташовані неоплазії, але, на відміну від гама-опромінення, без пошкодження тканин за ходом променя. Крім того, за терапії протонами можливий чіткий контроль кордонів опромінення, що важливо при лікуванні пухлин очей і спинного мозку.

Стереотаксична променева терапія представляє собою радіохірургічний метод із точною стереотаксичною локалізацією новоутворення, що дозволяє до неї одну високу або багато фракціонованих доз опромінення. Головною перевагою цього виду лікування є повна абляція (руйнування без видалення) пухлини та мінімальний ризик побічних ефектів, недоліками – необхідність повної іммобілізації ділянки опромінення, обмеження максимальної величини пухлини і можливість пошкодження оточуючих тканин.

Конформна променева терапія відрізняється від інших видів застосуванням технології візуалізації, яка дозволяє сформувати оптимальну товщину променю у відповідності до розмірів пухлини, а також більш прицільно направити його у патологічне вогнище. При застосуванні цієї методики, окрім геометричних параметрів пухлини у трьох вимірах, враховується «четвертий вимір», тобто зміщення пухлини під час фізіологічного акту дихання. Чотиривимірна конформна променева терапія забезпечує більш точне підведення лікувальної дози до рухомих пухлин, дозволяє значно знизити променеве навантаження на здорові органи і тканини за рахунок зменшення відступу, що додається до клінічного об'єму мішені, а також дає можливість проведення ескалації дози на пухлину.

Системні радіонукліди здатні направити опромінення на органи, які мають специфічні рецептори для зв'язування ізотопів (йод за раку щитоподібної залози) або у випадках, коли радіонуклід зв'язаний із моноклональними антитілами. Крім того, ізотопи використовуються з паліативною метою при метастатичному ураженні кісток.

Однією із методик променевої терапії є радіохірургія, яка полягає в одноразовому опроміненні патологічного вогнища високою дозою іонізуючого випромінювання (максимальною повною сумарною вогнищевою дозою 3-5 сеансів).

Основним фізичним принципом ефективності радіохірургії є вибірка іонізація тканин високоенергетичним випромінюванням. Утворення із біологічних матеріалів (зокрема, води) іонів і вільних радикалів, які пошкоджують структури ДНК, білків і ліпідів, призводить до руйнування опромінених тканин.

При плануванні протоколу радіотерапії використовується величина - ефективна доза (доза опромінення помножена на вагові коефіцієнти для певної тканини та певного виду випромінювання), яка враховує біологічний ефект та ступінь іонізації. Її одиницею вимірювання є зіверт.

В радіохірургії застосовується три типи обладнання: лінійні прискорювачі (linac based), кібер-ніж, гама-ніж.

В лінійних прискорювачах електрони прискорюються з використанням мікрохвиль, які створюються клістроном (електровакуумна лампа для підсилення високочастотного радіосигналу). Їх можна розглядати як альтернативу оперативним втручанням, які проводяться відкритим або ендоскопічним методами.

Кібер-ніж представляє собою лінійний прискорювач, встановлений на рухомому плечі, яке дозволяє обертати його навколо пацієнта у всіх площинах.

Використання гама-ножу, що вважається «золотим стандартом» радіохірургії, базується на опроміненні патологічної ділянки із приблизно 200 джерел кобальту-60 з активністю 30 кюрі. Порівняно із лінійними прискорювачами, він забезпечує більшу просторову точність, але меншу рівномірність всередині мішені. Недоліками гама-ножа є висока вартість і зниження активності джерел та низька ефективність за новоутворень кісткової тканини.

Згідно з законами радіобіології, розрізняють променеві реакції та ушкодження: до променевих реакцій, які виникають при опроміненні значних об'ємів тканин і органів, відносять зміни в тканинах, які протягом 2–3 тижнів самостійно проходять, без спеціальної терапії, наприклад еритема шкіри; променевими ушкодженнями називають органічні і функціональні зміни в органах і тканинах, що потребують спеціального лікування. Променеві реакції, як правило, виникають при опроміненні значних об'ємів тканин і органів.

Залежно від проявів променевої реакції можуть бути загальними і місцевими. Загальна променева реакція - це реакція всього організму на іонізуюче випромінювання, яке проявляється:

- погіршенням загального стану (підвищення температури тіла, зниження рухової активності);
- порушенням функції шлунково-кишкового тракту (зниження апетиту, блювання, діарея);
- порушенням з боку серцево-судинної системи (тахікардія);
- гемопоетичними порушеннями (лейкопенія, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія).

Важливе значення у розвитку ускладнень мають супутні хронічні запальні процеси шлунково-кишкового тракту, патологія серцево-судинної та ендокринної систем, які призводять до змін ферментативних функцій, моторики кишечника з розвитком дистонії та дискінезії.

Клінічні рекомендації. Найбільш частим проявом побічної дії хіміотерапії у хворих тварин є гематологічна токсичність, яка проявляється анемією (86,04 %), лейкопенією (83,7 %), тромбоцитопенією (79,1 %), дещо рідше – гастроінтестинальна токсичність (53,5 %), печінкова (46,5 %) і нефротоксичність з ураженням сечового міхура (18,6 %). Однак побічної дії цитостатиків вище другого ступеня токсичності за шкалою Національного інституту раку США не встановлено. За хіміотерапії за схемою циклофосфан-він-кристин-дексаметазон у п'яти собак (11,6 %) не встановлено жодних побічних ефектів.

Променева терапія – це метод лікування з використанням йонізуючого опромінення. Серед різних способів в клінічній онкології променева терапія займає одне з ведучих місць. На сучасний момент все більше онкологічно хворих тварин потребує променевого лікування. Починається даний вид лікування тільки при морфологічній верифікації діагнозу. Променеве лікування може застосовуватись в якості самостійного або комбінованого метода, а також в комплексі з хіміотерапевтичними препаратами. В залежності від стадії пухлинного процесу, радіочутливості новоутворення, загального стану хворого воно може бути радикальним або паліативним.

Сучасні методи променевої терапії досить різнобічні як за видами опромінення, так і за способами поведінки їх енергії до патологічного вогнища. Основним завданням є забезпечення максимального радіаційного впливу на пухлинні клітини при мінімальному пошкодженні здорових тканин. Це головне завдання вирішується раціональним поєднанням фізичних особливостей променевого агенту та специфіки біологічної відповіді опромінених нормальних та пухлинних тканин.

В операбельних випадках передопераційна променева терапія проводиться коротким інтенсивно-концентрованим курсом. В основу концентрованого курсу закладено принцип великого фракціонування дози. Обґрунтуванням цього слугували радіобіологічні дані про безпосередню реалізацію терапевтичного ефекту променевого впливу, а також про можливість підведення рівних за біологічним ефектом (ізоефективних) доз при різних способах фракціонування.

Тривалість курсу інтенсивного передопераційного опромінення при разовій вогнищевій дозі від 10 Гр до 4 Гр та сумарній від 10 Гр до 25 Гр складає 1 – 7 днів, а інтервал до операції від 1 до 5 діб.

У хворих з місцево розташованими пухлинними процесами променева терапія, як перший етап лікування, проводиться пролонгованим курсом, частіше дрібними фракціями разовою вогнищевою дозою 2–3 Гр на протязі 3–4 тижнів, в сумарній дозі 40–50 Гр. Дана доза достатня для знищення проліферуючих та добре оксигенованих клітин новоутворення. Інтервал до операції повинен складати 2–3 тижні. Термін достатній для елімінації загиблих пухлинних клітин, зменшенні розмірів неоплазії, переводу її в операбельний стан та стихання реакцій в нормальних тканинах.

В останні роки розробляються і методи інтраопераційного опромінення з використанням швидких електронів. Перевагою даного методу є можливість візуалізації новоутворення та поля опромінення, видалення із зони опромінення нормальних тканин та реалізація особливостей фізичного розподілу швидких електронів в тканинах.

Базальноклітинний рак шкіри володіє високою чутливістю до променевої терапії, тому ведучим методом лікування є близькофокусна рентгенотерапія або дистанційна гаматерапія. При пухлинах I – II стадій, які локалізовані у тих ділянках, де можливе широке висічення новоутворення із значним за величиною клаптем шкіри хірургічний метод являє собою метод вибору у порівнянні із променевою терапією. За базаліоми шкіри розміром більше 5 см в діаметрі (III стадія), а також при базаліомах I – II стадії, локалізованих в ділянках, де неможливе широке хірургічне відсічення неоплазії з успіхом можна застосовувати комбінований метод лікування, який включає в себе передопераційну променевою терапію з наступним хірургічним видаленням пухлини і післяопераційною променевою терапією ділянки операційного поля. Прогноз за базальноклітинного раку шкіри в цілому сприятливий. Тим не менш, своєчасно не виліковна базаліома призводить до значного виразкового ураження шкіри, перебігаючи як рак шкіри, набуваючи в окремих ділянках навіть гістологічну будову плоско клітинного раку. В останніх випадках можуть з'являтися метастази.

Рак із придатків шкіри за своїм клінічним перебігом і рекомендованим методам лікування практично не відрізняється від плоскоклітинного раку шкіри.

При лікуванні базально- і плоскоклітинного раку шкіри I і II стадій процесу повне вилікування досягається у 85 – 90 % випадків. Місцеве рецидивування і метастазування у регіонарні лімфатичні вузли та віддалені органи зустрічаються в 5 % випадків. Також приблизно у 5 % пацієнтів після проведеного лікування первинного пухлинного вогнища, зареєстровано появу раку шкіри в інших анатомічних ділянках, але дане явище розглядається не як метастазування, а як первинно-множинне ураження шкіри. За плоскоклітинного раку шкіри III – IV стадії з метастазами у регіонарні лімфатичні вузли і віддалені органи, на момент надходження у клініку, прогноз несприятливий. В даному випадку комплексний метод лікування дозволяє збільшити тривалість життя таких тварин у 2 – 3 рази, у порівнянні із пацієнтами, які не отримували лікування. Було доведено, що кращий ефект терапії досягається на ранніх стадіях захворювання, на пізніх стадіях процесу комплексний метод лікування володіє здатністю збільшувати тривалість життя тварин. Також слід відзначити, що нерадикальне хірургічне лікування ранніх стадій раку шкіри сприяє появі рецидивів, зниження ступеня диференціювання пухлини і, як наслідок, генералізації процесу.

Для лікування собак, хворих на базальноклітинний і плоскоклітинний рак, запропоновано використовувати короткофокусну рентгенотерапію, яка складається із 10 фракцій опромінення, що проводяться у щоденному ритмі із сумарною вогнищевою дозою 55 – 60 Гр. Кордон захоплення здорової тканини 0,5 см при базальноклітинному і 1 см – при плоскоклітинному раку. Для лікування собак, хворих на круглоклітинну саркому, пропонують в використовувати комбінований метод, що заключається в оперативному втручанні і курсі післяопераційної рентгенотерапії із сумарною вогнищевою дозою 50 Гр., який складається із 20 фракцій опромінення. Межі захоплення здорової тканини – 1 см.

За шкірної гістіоцитоми собак прогноз вважається сприятливим, у випадках відсутності спонтанної регресії неоплазії пухлини при досягненні максимального розміру призначається стандартна імуносупресивна терапія (преднізолон 1 – 2 мг/кг). Однак, необхідно враховувати можливість розвитку системного гістіоцитозу і його шкірної форми, до якої сприйнятливі бернські вівчарки і ротвейлери, лікування даного захворювання заключається у проведенні хіміотерапії.

Лікування мастоцитом на перших стадіях зводиться до проведення гормонотерапії (преднізолон 40 мг/м² поверхні тіла, один раз на добу) з наступним відсіченням, у випадках низькодиференційованих мастоцитоз показана променева терапія до та після хірургічного

втручання. У випадках розповсюдженого процесу рекомендоване хіміотерапевтичне лікування (монорежим – циклофосфан, комбінований режим – циклофосфан + вінкрисін + доксорубіцин.

За перианальних аденом та аденокарцином лікування зводиться до проведення кастрації, хірургічного висічення, перед- та післяопераційної променевої, а також гормонотерапії. В останньому випадкам самцям призначають анти тестостеронові препарати – делмадіону ацетат (1 – 2 мг/кг).

При генералізованих формах меланоми та у випадках неможливості оперативного втручання показана комбінована терапія, яка поєднує хіміотерапію, імунотерапію і променеви терапію (гамма- та нейтрон захоплюючи).

У собак при лікуванні меланоми з метою досягнення потрібної реакції пухлини необхідні великі фракції опромінення. За даної патології були апробовані різні хіміотерапевтичні протоколи, але їх ефективність виявилась недостатньою.

За новоутворень шкіри рекомендована гіпотермія у якості монотерапії або у поєднанні із хіміотерапією. Низькотемпературну гіпотермію з успіхом застосовують при лікуванні саркоми м'яких тканин та меланоми. Комбінація гіпотермії всього тіла з хіміотерапією являє собою логічну стратегію за дисемінованих злоякісних пухлин. Але при цьому слід враховувати збільшення цитотоксичності лікарських засобів із підвищенням температури.

Гіпотермія всього тіла застосовується при лікуванні дисемінованих тучноклітинних неоплазій і лімфом у собак, результати даного впливу різні. Комбіноване лікування погано переноситься тваринами із великими пухлинами: відзначені смертельні випадки від набряку або дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Для собак із патологією крові та печінки даний вид терапії супроводжується значним ризиком. Краще «переносять» гіпотермію та хіміотерапію тварини із незначними за розмірами неоплазіями: у цих випадках відмічена повна або часткова реакція новоутворень.

Найбільш частим проявом побічної дії хіміотерапії у хворих тварин є гематологічна токсичність, яка проявляється анемією (86,04 %), лейкопенією (83,7 %), тромбоцитопенією (79,1 %), дещо рідше – гастроінтестинальна токсичність (53,5 %), печінкова (46,5 %) і нефротоксичність з ураженням сечового міхура (18,6 %). Однак побічної дії цитостатиків вище другого ступеня токсичності за шкалою Національного інституту раку США не встановлено. За хіміотерапії за схемою циклофосфан-він-крисин-дексаметазон у п'яти собак (11,6 %) не встановлено жодних побічних ефектів.

За застосування мастектомії та ад'ювантної хіміотерапії за схемою циклофосфан-вінкрисин-дексаметазон, порівняно із проведенням тільки оперативного видалення новоутворень, смертність тварин нижча на 9,4 % впродовж першого року й на 3,1 % – двох років спостережень. За застосування комплексної схеми лікування з включенням реабілітаційної терапії смертність тварин знижується, відповідно, на 11 та 10,1 %. Медіана тривалості життя становить за мастектомії 12,5 місяці, за ад'ювантної хіміотерапії – 17, а за комплексного лікування з реабілітаційною терапією – 19,5 місяці.

Застосування реабілітаційної терапії (Гематон, Катозал) супроводжується збільшенням кількості еритроцитів на 28,2 % ($p < 0,001$), лейкоцитів – на 34,8 % ($p < 0,001$), тромбоцитів – на 28,75 % ($p < 0,001$), гемоглобін – на 24,07 % ($p < 0,001$), а також зменшенням активності АлАТ на 45,7 % ($p < 0,001$) і АсАТ – на 35,1 % ($p < 0,05$) та концентрації креатиніну – на 22,9 % ($p < 0,05$), що свідчить про усунення токсичної дії хіміотерапії.

Застосування озонотерапії за онкологічних процесів. Перші спроби застосування озону в якості терапевтичного засобу в альтернативній медицині із-за нестабільної молекулярної структури викликали скептицизм. Однак, подальші спостереження представили доводи, що динамічні резонансні структури озону полегшують фізіологічні взаємозв'язки та можуть бути корисними за лікування багатьох хвороб. Зокрема, терапія киснем викликає помірний окиснювальний стрес в результаті взаємодії із ліпідами, що

забезпечує збільшення ендogenous синтезу антиоксидантів, місцеву перфузію і транспорт кисню, а також посилює імунну відповідь. В подальшому було проведено вивчення можливості застосування озонотерапії за патології серцево-судинної, нервової, сечостатевої систем, опорно-рухового апарату, шлунково-кишкового тракту, шкіри та її похідних. При цьому накопичено певний об'єм інформації, проте він недостатній для повного розуміння патогенетичного значення озону в клінічній практиці.

Впродовж останніх десятиріч кардинально змінилось відношення до озону, та, відповідно, озонотерапії, практично відходячи від догми, що він є токсичним. При цьому значна кількість досліджень, проведена в гуманній медицині доводить універсальність цього методу, хоча не можна казати про те, що застосування озону є панацеєю від багатьох захворювань. Обґрунтуванням цьому може слугувати той факт, що озон, аналогічно кисню, представляє собою молекулу, яка здатна діяти одночасно на декілька компонентів системи крові із різними функціями. Функціональні ділянки озону можуть діяти як системно, так і локально практично на всі клітини організму, спричинюючи дезінфікуючий та імуномодуючий ефекти, виступати у ролі донора кисню, індуктора антиоксидантних ферментів, ендотеліальної синтази оксиду азоту і метаболізму, а також активатора стовбурових клітин із наступною неоваскуляцією і реконструкцією тканин.

На сьогоднішній момент науковими дослідженнями доведено два головні фізіологічні механізми включення озону у клітинні реакції, які забезпечують його вплив на життєдіяльність організму: шляхом взаємодії гормональних чинників із іншими рецепторами та зміни ліпідної двохшарової будови мембран із подальшою ініціацією вторинних внутрішньоклітинних структур та сигнальних шляхів на генну структуру.

Згідно опублікованих результатів наукових досліджень визначено основні механізми впливу озонованих розчинів та олії на організм людини та тварин:

- місцевий: дезінфікуючий і поліпшуючий трофіку ефект;
- системний:
 - спричинює антибактеріальну, фунгіцидну та антивірусну дію за рахунок дискретного утворення пероксидів;
 - підвищення пластичності (здатності до деформації) еритроцитів;
 - збільшення вмісту діфосфоглицерату, відповідального за вивільнення кисню з еритроцитів в тканинах;
 - поліпшення кисневого метаболізму в еритроцитах і, як наслідок цього, підвищене використання глюкози, розпад жирних кислот, а також активація антиоксидантних ферментів, що спричинює оптимізацію гемодинаміки і покращення периферичного кровообігу, посилення імунологічних реакцій, нормалізацію метаболізму білків тощо.

Озон володіє високою реактивною здатністю та швидко і різнобічно реагує з різноманітними біологічними молекулами, насамперед із структурними елементами клітин. Головною ціллю для реалізації біологічних властивостей озонідів є плазматичні клітинні мембрани, після чого відбувається суттєве посилення потенціалу клітин до репродукції при дії на них малих доз та летальність – високих. Особливістю озонотерапії являється її неспецифічна дія на організм, стимуляція і регуляція його захисних та адаптивних реакцій.

В гуманній медицині озоніди використовуються у вигляді озон-кисневої суміші - місцево та системно із робочою концентрацією 0,2 - 80 мг озону на 1 л кисню.

Результати клініко-експериментальних досліджень дозволили визначити можливі способи застосування та оптимальну концентрацію озону в розчинах та оліях:

- дистильована вода для внутрішнього застосування – концентрація 2,5-5 мг / л (мг O₃ / л O₂);
- рослинна олія для внутрішнього використання - концентрація озону в озонкисневій суміші 2,5-5 мг / л.
- озонований фізіологічний розчин натрію хлориду для внутрішньовенних введень - концентрація озону 0,4–12 мг / л.

У пацієнтів старшої вікової групи внаслідок дисбалансу у системі «окиснення-антиоксиданти» спостерігається пригнічення апоптозу, що полягає в порушенні виведення і накопичення морфологічно пошкоджених і функціонально «старих» клітин. Порушення регуляції апоптозу веде до розвитку цілого ряду захворювань, у тому числі злякисних новоутворень.

Однак для станів, що ініціюють виникнення злякисних новоутворень, характерний прогресуючий розвиток дисбалансу регуляторних механізмів клітини з прооксидантною і канцерогенною спрямованістю вільних радикалів окиснення, що є як пусковим механізмом, так і підтримуючим фактором пухлинного процесу.

У фізіологічних умовах клітини організму захищені від токсичної дії АФК і процесів пероксидного окиснення ліпідів системою антиоксидантного захисту, що утримує вільні радикали і утворені надокиснені продукти на низькому рівні. Збільшення рівня продуктів АФК і розвиток окиснювального стресу викликає руйнування та загибель пухлинних клітин.

Все більше клінічних публікацій свідчать про те, що озонотерапія використовується в лікуванні злякисних новоутворень як засіб, що нормалізує процеси пероксидації. З практичної точки зору важливим фактором для знищення неоплазійної клітини є її насичення киснем, що підсилює дію променевої і поліхіміотерапії, а також мінімізує їх токсичні ефекти.

Представлено рукопис, згідно якого показано, що застосування за раку молочної залози озонотерапії супроводжується змінами, які вказують на корекцію озоном механізмів ініціації запрограмованої загибелі ефекторних клітин імунної системи, що призводить до нормалізації клітинного протипухлинного імунітету і сприяє кращому клінічному ефекту поліхіміотерапії.

Науковці всього світу прогнозують, що в цьому сторіччі рак стане однією із основних причин летальності. Новоутворення являє собою багатофакторний процес, який умовно можна розділити на п'ять етіологічних напрямків: генетичний, вірусний, хімічний, фізичний та запальний. Хімічні, фізичні та запальні фактори надзвичайно тісно пов'язані із активними кисневими формами (АФК), що здатні пошкоджувати геном. Хоча детально механізм підвищення кількості АФК в ракових клітинах не визначений, найбільш ймовірно це пов'язано із активною клітинною метаболічною діяльністю під впливом онкогенних сигналів та/або порушенням мітохондріальної функції в них.

Гіпоксія пухлинної тканини є одним із несприятливих факторів для хіміо- та променевої терапії. За таких ішемічних станів озонотерапія розглядається як нетрадиційна форма медицини, яка має потенційну перспективність. Результати проспективного дослідження щодо оцінки впливу озону та оксигенацію неоплазій (шляхом аутогемотрансфузії) вказують на достовірне зниження оксигенації за гіпоксичних станів, дещо гірший ефект озонотерапії у пацієнтів із більш високою концентрацією гемоглобіну. Дослідники роблять заключення, що незважаючи на короткий період застосування озонованої аутокрові, вона достовірно покращувала оксигенацію за найбільш гіпоксичних типів новоутворень.

Зокрема, показана можливість застосування в гуманній медицині озонованого розчину у якості терапевтичної підтримки за кісткових метастазів різних солідних неоплазій. Їх пропонують у якості альтернативи внутрішньовенного введення бісфосфанатів, які можуть ініціювати пошкодження ендотеліальних клітин судин та тим самим прискорювати порушення мікроциркуляції із формування тромбозу. Застосування озонідів автори розглядають як сучасний лікувальний протокол за даної патології.

У випадку розвитку метастатичного ураження кісткової тканини, що реєструється часто за неоплазій молочної залози, розвивається виражений больовий симптом, зумовлений посиленням проникності судин та набряком тканин, а також перезбудженням нервів в ділянці локалізації неоплазійного вогнища. З метою усунення болю застосовують гормоно-, променево та хіміотерапію, бісфосфонати, вітамін С. Але у більшості пацієнтів

ефект такої терапії незначний. Сучасною альтернативою запропонованим раніше схемам лікування є променева терапія, із забезпеченням радіочутливості пухлинних клітин за рахунок призначення медичного озону (5 % озону та 95 % кисню).

Одним із ускладнень за консервативного лікування новоутворень є хіміотерапевтичний ентерит, лікування якого утруднене із-за відсутності ефективних лікувальних засобів. В його патогенезі ключову роль відіграє ішемічне пошкодження кишечника не з'ясованої етіології із формуванням мікротромбів у судинах та змішане тромбоутворення. Аутотрансфузійне застосування терапії озоном за рахунок інгібування експресії тканинного фактору, ідукованої СРТ-11 (шляхом активації AMPK/SOCS3) ефективно купувала ефект гіперкоагуляції, тим самим зменшувало пошкодження слизової оболонки.

Нині озонотерапія застосовується практично у всьому світі за хвороб різної етіології. Виходячи із будови та функціональних здатностей, озон є окисником, який призводить до утворення вільних радикалів, що в значній кількості є біологічно шкідливими на клітинному рівні. Але у випадку введення в організм його в невеликій кількості він стимулює продукцію антиоксидантів, що усувають пошкодження тканин вільними радикалами. Озон є потенційно корисним, враховуючи його можливі біологічні ефекти. Крім зазначеної вище дії, він посилює кисневий обмін за гіпоксії тканин, полегшує транспорт кисню в складі оксигемоглобіну, активує мікроциркуляцію крові, модулює аутоімунну відповідь із експресією цитокінів (інтерферону, фактору некрозу пухлин, інтерлейкінів), спричинює антибактеріальний (насамперед відносно анаеробної мікрофлори) і протизапальний ефекти, оптимізує регенерацію тканин на тлі оперативного втручання. За раку показав ефективність протокол, який включав введення озону шляхом прямої внутрішньовенної, аутогемотерапії або вагінальної інсуфляції, або безпосередньо в неоплазійне вогнище.

За багатьох захворювань виражений лікувальний ефект дає імунотерапія на основі фактору активації макрофагів (MAF). Одним із її сучасних варіантів є сонодинамічна терапія (CDT) із використанням низькоінтенсивного ультразвуку, яку поєднують із озонотерапією. Метою останньої є усунення локальної гіпоксії в пухлинній тканині.

Біологічні ефекти озонотерапії характеризуються: нормалізацією клітинного окиснювально-відновлювального балансу (за рахунок захисної дії окиснювального прекодиціювання, стимуляції та/або збереження ендогенної антиоксидантної системи), регуляцією імунної системи, збільшенням експресії простагліну, а також посилення оксигенації в пухлинному середовищі. Зазначене вище надзвичайно важливе, тому що в основі стійкості неоплазійних клітин до протипухлинних засобів та опромінення лежить стан гіпоксії в ній. Тому використання озону рекомендують у якості ад'ювантної терапії перед традиційною променевою, з метою зменшення частоти побічних ефектів опромінення внаслідок покращення кровообігу та доставки кисню до ішемізованих та неопластичних тканин. Крім того, автори акцентують увагу на таких біологічних властивостях озону, як корекція хронічного окиснювального стресу, активація антиоксидантної системи та нейроендокринної системи. Ад'ювантне призначення озонованого фізіологічного розчину (концентрація озону 7 мг/мл) разом із аутогемотерапією один раз на добу протягом 6 днів по чергово 6 тижнів зменшувала ймовірність прояву побічних ефектів (дерматиту, пігментації шкіри, появу виразок) до 24 % на тлі покращення клінічних показників, тенденції до нормалізації вмісту лейкоцитів, еритроцитів і гемоглобіну та зниження рівня онкомаркерів CEA, AFP, CA125.

Впродовж багатьох років резекція молочної залози за її пухлинного ураження була єдиним методом лікування. Проте, незважаючи на удосконалення її техніки суттєвого прогресу ефективності проведених заходів встановлено не було, що обґрунтовує необхідність додаткових методів. Одним із них може бути внутрішньовенне призначення фізіологічного розчину натрію хлориду.

При проведенні радіо- та хіміотерапії відбувається загибель пухлинних клітин, але на тлі додаткового внутрішньоклітинного вивільнення значної кількості вільних радикалів, що посилює наявний оксидативний стрес із порушення структури нормальних клітин. На сьогоднішній момент поряд із розробкою нових терапевтичних протоколів, почали звертати увагу на необхідності мінімізації посилення оксидативного стресу на тлі лікування, але підходи до попередження або усунення побічних ефектів обмежені. В цій ситуації озонотерапія може забезпечити контроль за перебігом окиснювального стресу або стимулювати адаптивну антиоксидантну відповідь у здорових тканинах. Авторами на основі аналізу 13 рецензованих рукописів щодо використання ципластину, метотрексату, доксорубіцину і блеоміцину на експериментальних моделях і клінічних дослідженнях зроблено висновок щодо потенційної ролі озонотерапії в зниженні токсичності, викликаній хіміотерапією, а також доцільності подальших досліджень в цьому напрямку.

За штучно індукованої (імплантованої) у щурів пухлини Ерліха лікування шляхом ректального введення озонованого розчину зумовило зменшення кількості метастазів. При застосуванні внутрішньоочеревинно перед інокуляцією карциноми легень Л'юїса спостерігали відтермінований ефект відносно динаміки розвитку новоутворення і швидкості збільшення її об'єму. Проведені авторами клінічні випробовування променевої терапії (кобальтом-60) і озоном засвідчили зменшення частоти прояву побічних ефектів, тому на їх думку озонотерапію можна розглядати як додаткову у комплексному лікуванні пухлин.

На відміну від фізіологічно нормальних тканин, пухлинна для свого розвитку вимагає гіпоксичного середовища, яке забезпечує неоангіогенез за рахунок секреції ангіопоетинів, що є підґрунтям для подальшого її розвитку і дисемінації. Крім того, за стану хронічної ішемії нормальні клітини гинуть, а ракові мають тенденцію до проліферації. Попередні дослідження показали терапевтичну ефективність озонованої аутогемотерапії, яка забезпечує доставку кисню та переведення гіпоксичних тканин до нормоксії. Дослідники зазначають, що тривалий курс озонованої аутогемотерапії може корегувати гіпоксію, призводити до зменшення її агресивності, тому доцільним є її застосування перед стандартною хіміо- або променевою терапією.

Результати інших дослідників узгоджуються із даною інформацією. Зокрема, вони відзначають, що озонотерапія може вважатись життєздатною ад'ювантною терапією в онкологічно хворих пацієнтів, які отримують радіохіміотерапію. На її проведення посилюється дія хіміотерапевтичних засобів на тлі зменшення таких побічних явищ, як блювота, супутні інфекції, виразки, стомлюваність, тобто підвищується якість життя.

Проведено огляд можливості потенційного застосування озону в якості допоміжного засобу для лікування раку. Узагальнено результати найбільш релевантних публікацій, присвячених даній проблемі із урахуванням клінічного досвіду. На протязі декількох десятирічь ведучі наукові видання публікували результати досліджень відносно прямого пошкоджуючого впливу озону на неоплазійні клітини, а також його здатності посилювати ефекти променевої та хіміотерапії *in vitro*. Побічні ефекти були продемонстровані на тваринах: імуномодуляція за моновикористання озону, сенсibiliзуючий ефект за одночасного застосування променевого впливу та озонотерапії. Аналіз результатів засвідчив вплив озону на динамічні зміни кривої дисоціації гемоглобіну, рівнів 2,3-дифосфогліцерату, місцево-регіонарного кровотоку і гіпоксії новоутворення забезпечує додаткову підтримку потенційно корисних ефектів за комбінованого лікування неоплазійних уражень. На жаль, на сьогоднішній момент представлено лише поодинокі клінічні дослідження. Автори представили власні дослідження, в яких описують потенційну роль місцевої озонотерапії в терапії уповільненого загоєння післяопераційних ран за мастектомії, що дозволяє не допускати відтермінування чергового курсу променевої та хіміотерапії. Незважаючи на опубліковані дані відносно цінності озону в якості ад'юванту в онкології, його реальна значимість може бути визначена лише шляхом проведення клінічних досліджень, спеціально направлених на неоплазії конкретних

гістологічних типів в межах чітко визначених обставин, які, зокрема, стосуються статусу пухлини та характеристик пацієнта.

Нутритивна підтримка онкопацієнтів. В онкохворих тварин критичною проблемою є нутритивна недостатність та варіанти її корекції. В комплексному лікуванні тварин із пухлинами адекватна годівля впливає на якість життя та рівень виживання пацієнтів. Нутритивна підтримка визначається як комплекс лікувальних заходів, направлених на підтримку структурно-функціональної і метаболічної рівноваги.

Онкологічна патологія супроводжується втратою маси тіла, що відбувається внаслідок зменшення апетиту під впливом захворювання та побічних ефектів методів лікування, енергетичний і білковий дефіцит корму, а також метаболічних порушень і неефективного використання енергії. В окремих випадках крайнє виснаження є безпосередньою причиною загибелі пацієнта. Спеціальна збалансована висококалорійна легко перетравна дієта здатна покращити якість життя, збільшити тривалість життя, мінімізувати побічні ефекти протиракової терапії. Особливу значимість клінічне живлення має для геріатричних пацієнтів, тварин із неоперабельними неоплазійними ураженнями, за наявності метастазів, під час курсу хіміотерапії та в післяопераційний період.

Якщо раніше вважали, що ракова кахексія викликана прискореним обміном речовин, то наразі в патогенезі схуднення основна роль відводиться не швидкості метаболізму, а його спотворенню.

Виділяють три стадії кахексії/анорексії:

1 стадія – прекахексія: втрата маси тіла (відсоток від первинної, до захворювання) не більше 5 % протягом останніх 6 місяців, ознаки системної запальної відповіді, анорексія, зміни метаболізму.

2 стадія – кахексія: зниження маси тіла більше 5 % за останні 6 місяців, або прогресуюче (триваюче) зменшення ваги більше 2 %, або втрата скелетної м'язової тканини на тлі схуднення більш ніж на 2 %. Ознаки системної запальної відповіді, анорексії, зниження апетиту (об'єму корму).

3 стадія – рефрактерна кахексія: симптоми кахексії на тлі вираженого катаболізму, відсутність ефекту на протипухлинну терапію, прогнозована тривалість життя в межах 3 місяців.

Серед зазначених показників кахексії, враховуючи значну породну різноманітність (розміри, конституція, маса тіла із урахуванням індивідуальних особливостей), найбільш складним є визначення клінічних вимірів маси тіла. Порівняно із загальноприйнятим зважуванням, запропоновано більш точні методики індекси маси тіла.

Найбільш часто використовується оцінка стану тіла (BCS) – напівкількісна оцінка складу тіла, яка базується, головним чином, на запасах жирової тканини. В її основі – 9-бальна шкала, згідно якої 1 – виснаження; 4-5 – ідеальний стан; 9 – ожиріння.

Оскільки BCS забезпечує оцінку головним чином об'єму підшкірної жирової клітковини, доцільна додаткова оцінка стану м'язів за допомогою індексів MCS та VEMS. Оцінка стану м'язової маси (MCS) базується на візуальному огляді та пальпації м'язів в ділянках: голови, лопатки, тазу, а також над грудними і поперековими хребцями. В цій системі оцінювання за 3-бальною шкалою також враховується ступінь втрати м'язової тканини: 3 – відсутній, 2 – легкий, 1 – помірний, 0 – важкий).

Найбільш сучасна методика визначення стану кахексії – оцінка вертебральних епаксіальних м'язів (VEMS), для чого розраховується співвідношення максимальної висоти поперечного епаксіального м'яза на рівні 1-го грудного хребця, поділену на довжину 4-го грудного хребця (визначається рентгенологічно).

Оцінки стану жирової і м'язової тканин не корелюють між собою. У тварин за пухлин можлива втрата м'язової маси на тлі наявності надлишкової кількості підшкірної клітковини, та навпаки.

Наслідки недостатнього живлення (енергетичного дефіциту) в онкохворих тварин:

- ✓ підвищення ризику інфекційних ускладнень внаслідок зниження імунітету;
- ✓ зниження адаптаційної дихальної та серцево-судинної систем;
- ✓ подовження тривалості консервативного лікування та післяопераційної реабілітації;
- ✓ посилення токсичності хіміотерапії і збільшення ризику її непереносимості (летальності);
- ✓ зниження якості життя і фізичної активності;
- ✓ висока ймовірність розвитку кахексії/анорексії;
- ✓ збільшення потреби у протеїні та енергії;
- ✓ стійка запальна реакція та збільшення кількості вільних радикалів

Актуальним залишається питання ентеральної годівлі, яка попереджає атрофію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Для забезпечення ентерального живлення тварини використовують три типи трубок: носо-стравохідні (використовуються короткочасно у тварин із нормальною функцією шлунково-кишкового тракту); гастростомічні (для тривалої годівлі); єюностомічні (застосовуються за частой неконтрольованої блювоти). Ентеральне живлення має деякі переваги порівняно із парентеральним: більша фізіологічність та якість забезпечення організму життєво необхідними речовинами, низький рівень ускладнень, відсутність необхідності жорсткого дотримання стерильності, попередження атрофічних процесів у шлунково-кишковому тракті.

Протипоказання до ентерального живлення: анурія; кишкова непрохідність; важкий перебіг гострого панкреатиту; тривала шлунково-кишкова кровотеча.

Тобто, у онкохворих пацієнтів за значних порушень функції шлунково-кишкового тракту або кишкової непрохідності єдиним варіантом залишається парентеральне живлення. До його переваг відносять забезпечення «спокою» кишечника, недоліків – атрофію слизової оболонки кишечника, необхідність застосування спеціального обладнання, ризик сепсису, ускладнення з боку кровоносної системи (гіперглікемія, гіперліпідемія).

Виходячи із сучасного уявлення нутритивна підтримка повинна:

- ✓ забезпечити збільшення надходження поживних речовин;
- ✓ пригнічувати регенерацію глюкози і гліколізу;
- ✓ не допускати використання глюкози неоплазійними клітинами;
- ✓ підтримувати азотистий баланс шляхом нормалізації обміну амінокислот.

Описано чотири можливі підходи, які можуть задовольнити харчові потреби пацієнта без стимуляції росту пухлини: використання речовин, що стимулюють апетит, або антикахексичних препаратів; модуляція поживних речовин; добавки глутаміну; регуляція метаболізму.

Глюкоза, яка є одним із головних енергетичних компонентів, використовується пухлиною для свого прогресування. Тому для онкохворих пацієнтів доцільно рекомендувати дієти із високим вмістом жирів і протеїнів та низьким – вуглеводнів.

Доведено, що позитивний вплив на метаболізм хворої тварини спричинює модифікація амінокислотного складу раціону, зокрема підвищення вмісту аргініну і глутаргіну. Більш простий шлях вирішення цього питання – призначення фармакологічних засобів або кормових добавок із відповідним амінокислотним складом.

Використання в годівлі омега-3 жирних кислот забезпечує покращення якості життя, подовження періоду виживання і тривалості ремісії, а також усунення ознак кахексії.

Потужними антиоксидантними властивостями, які у онкохворих тварин зводяться до внутрішньоклітинного зв'язування вільних радикалів, володіють каротиноїди (β – каротин, полифенолы, тощо) та вітамін С. В гуманній медицині при пухлинах молочної

залози показано клінічний ефект ретиноєвої кислоти та її похідних, застосування якої подовжує тривалість ремісії.

Доведено антитуморогенні та профілактичні властивості селену, зокрема за неоплазійної патології передміхурової залози.

Комерційні корми збалансовані за мінерально-вітамінним складом, але їх вплив на організм тварин із пухлинами у більшості випадків не з'ясований. Тому дискусійним залишається питання їх застосування в якості нутритивної підтримки онкохворих пацієнтів.

Фармакологічне забезпечення нутритивної підтримки тварин із новоутвореннями до оперативного втручання та після його проведення повинно враховувати патологічні зміни, викликані: основним захворюванням, протипухлинною терапією, оперативним втручанням, супутньою патологією. Тільки індивідуалізація нутритивної підтримки в складі лікувального протоколу здатна забезпечити її ефективність.

Для досягнення максимальної ефективності, лікування кахексії має бути мультимодальним і включати антикатаболічний ефект для зменшення втрати м'язової маси (зокрема, протизапальні агенти) та анаболічний ефект для посилення синтезу білка, але також вимагає адекватного субстрату (тобто калорії, білок та інші поживні речовини). Розробка раціону годівлі часто утруднена внаслідок необхідності врахування супутніх захворювань систем та органів, які мають хронічний перебіг із ознаками вираженої функціональної недостатності (ниркова, серцева, печінкова недостатність тощо).

Для профілактики токсигенної диспепсії (блювати) застосовують один із фармакологічних засобів:

Мароцинант – торгова назва «Серенія»/«Serenia»: перорально кожні 24 год. у дозі 2 мг/кг.

Метоклопрамід - торгова назва «Церукал»/«Reglan»/«Maxolon»: внутрішньом'язово, внутрішньовенно, перорально з інтервалом 6-8 год. у дозі 0,2-0,5 мг/кг.

Ондасетрон – торгова назва «Латран»/«Еметрон»/«Зофран»/«Zofran»: 0,5-1 мг/кг за 30 хв. до введення хіміотерапевтичних препаратів, в інших випадках 0,2-0,3 мг/кг повільно внутрішньовенно кожні 6-12 год.

З метою корекції ендотоксикозу, викликаного застосуванням лікарських засобів та інтенсивними процесами катаболізму застосовують:

- інфузійна терапія - 0,9 % розчин натрію хлориду; реопліглюкін (внутрішньовенно у добовій дозі 20-40 мл/кг)

- гепатопротектори, препарати групи В, С – «Гепавікел» (внутрішньом'язово, підшкірно у дозі 1 мл на 5-10 кг маси тіла кожні 24 години 5-10 днів); «Гептал-вет» (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно у дозі 0,2-0,4 мл/кг один раз на дозу протягом 5-10 днів)

- ентеросорбенти – «Атоксіл ВП» (внутрішньо, добова доза 0,1-0,2 г/кг, 3 рази на добу протягом 2-3 діб), «Пресорб» (перорально, добова доза 0,5-1,0 г/кг 2-3 дні поспіль).

Таким чином, використання нутрієнтів, до складу яких входять біологічні компоненти (вітаміни, нуклеїнові кислоти, мінеральні компоненти, тощо) із антитуморогенними властивостями, може сприяти покращенню загального стану, усуненню симптомів інтоксикації і кахексії/анорексії, уповільненню росту новоутворення, зменшенню побічних ефектів різних способів лікування. Для собак і кішок доступний широкий вибір терапевтичних дієт для оптимізації харчових профілів і споживання корму, а методи нутритивної підтримки (зонди, інфузії) використовуються для покращення споживання корму та якості життя таких пацієнтів.

Результати наукових досліджень кафедри.

Коваленко М.С. (здобувач). Узагальнення отриманих результатів клінічної апробації різних схем застосування ендоксану на тлі електрохірургічної мастектомії у собак із злоякісними новоутвореннями молочної залози довів перевагу метрономного режиму (орально у дозі 10 мг/м² через день протягом 4 місяців), порівняно із пульсуючою терапією

(внутрішньовенно у дозі 250 мг/м², 4 курси з інтервалом 21 день), що дозволяє рекомендувати його для впровадження в практичну діяльність ветеринарних онкологів. Ад'ювантну хіміотерапію доцільно починати через 3 тижні після видалення пухлини молочної залози.

На нашу думку, перспективними напрямками застосування метрономної хіміотерапії ендоксаном є комбіноване лікування новоутворень молочної залози у сук старшої вікової групи, а також контроль перебігу захворювання у пацієнтів із метастазами (насамперед за «неоперабельної» їх розташування).

Застосування метрономної схеми ендоксану після мастектомії дозволила, порівняно із пульсуючою терапією зменшити частоту прояву лихоманки на 15 %, блювоти і проносу – на 20 %, дерматиту – на 10 %, лейкопенії – на 25 %. При цьому середні показники зниження вмісту лейкоцитів у крові та рівні основних маркерів гіперкоагуляції були достовірно нижчими ($p < 0,05$) у дослідних собак, що слугувало однією із причин скорочення терміну їх відновлення в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Миргородський Б.С. (здобувач). Результати проведення неад'ювантної хіміотерапії циклофосфаном, спричиняючи часткову регресію у 30 % пацієнтів і стабілізацію процесу в 40 % собак на тлі прогресування розвитку неоплазії молочної залози у 27,5 % випадків, підтверджують головну роль хірургічного втручання за даної патології. Озонотерапія, проведена у післяопераційний період, забезпечує зниження ймовірності вторинного метастазування з 10 до 5 % і рецидивування з 20 до 10 % та збільшує кількість повних ремісій з 70 до 85 %, покращує результати лікування у порівнянні із моноваріантом ад'ювантної хіміотерапії. Встановлено, що прогноз у післяопераційний період залежить від таких клінічних показників, як розмір неоплазії, наявність виразок на поверхні та ураження регіонарних лімфатичних вузлів, що знайшло відображення у показниках середньої тривалості життя та періоду від хірургічного втручання до прогресування неоплазії. Проведена порівняльна оцінка озонотерапії та ад'ювантної хіміотерапії свідчить, що озонований фізіологічний розчин подовжує медіану тривалості життя і періоду до прогресування пухлинного процесу на протязі всього терміну спостереження. Враховуючи високу ефективність схеми лікування неоплазій молочної залози у собак, яка включає неад'ювантну терапію циклофосфаном, хірургічне втручання та післяопераційну озонотерапію доцільно рекомендувати її для впровадження у практичну діяльність лікарів ветеринарної медицини за даної патології.

Рекомендована література

1. Beyzadeoglu, M., Ozyigit, G., & Ebruli, C. (2010). *Basic radiation oncology* (Vol. 71). Berlin: Springer.
2. Butterfield, L. H., Kaufman, H. L., & Marincola, F. M. (Eds.). (2021). *Cancer immunotherapy principles and practice*. Springer Publishing Company.
3. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2016). *Textbook of Veterinary Internal Medicine-Inkling E-Book*. Elsevier health sciences.
4. Gunderson, L. L., & Tepper, J. E. (2015). *Clinical radiation oncology*. Elsevier Health Sciences.
5. Heber, D. (2011). *Nutritional oncology*. Elsevier.
6. Mendelsohn, J., Howley, P. M., Israel, M. A., Gray, J. W., & Thompson, C. B. (2014). *The Molecular Basis of Cancer E-Book*. Elsevier Health Sciences.
7. Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2019). *Small animal internal medicine-E-book*. Elsevier Health Sciences.
8. Perez, C. A., & Brady, L. W. (2011). *Radiation oncology: management decisions*. Lippincott Williams & Wilkins.
9. Price, P., & Sikora, K. (Eds.). (2020). *Treatment of cancer*. CRC Press.
10. Tizard, I. R. (2017). *Veterinary Immunology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Контрольні питання:

1. Консервативні протоколи лікування пухлин шкіри та її похідних
2. Ефективні схеми консервативного лікування при неоплазіях молочної залози
3. Консервативна терапія за новоутворень кісток
4. Протипоказання та ускладнення за хіміотерапії
5. Види консервативного лікування неоплазій
6. Підтримуча терапія за медикаментозного лікування пухлин
7. Побічні ефекти різних хіміотерапевтичних груп
8. Оцінити клінічну перспективу генної терапії
9. Проаналізувати можливість поєднаного застосування різних видів консервативної терапії
10. Можливість включення озонотерапії до протоколів: позитивні впливи та ризики

Лекція 8. Сучасні підходи до хірургічного лікування та профілактики спонтанних неоплазій різної локалізації

Питання до розгляду:

1. Основні принципи оперативного втручання за новоутворень, аналіз дискусійних питань.

2. Роль антибіотикотерапії в лікувальних протоколах онкохворих тварин.

3. Результати наукових досліджень кафедри.

Основні принципи оперативного втручання за новоутворень, аналіз дискусійних питань. Незважаючи на прогрес у питанні консервативного лікування неоплазій, основним залишається їх хірургічне видалення.

Планування хірургічного лікування новоутворень повинно базуватись на:

- ✓ всебічному аналізі анамнестичних даних;
- ✓ ретельному фізикальному обстеженні;
- ✓ діагностичній візуалізації;
- ✓ визначенні патоморфологічної характеристики неоплазії;
- ✓ порівнянні доступних способів оперативного втручання у конкретного пацієнта;
- ✓ оцінці потенційної необхідності комбінації із іншими методами (хіміо-, променевою терапією, тощо).

При екстирпації новоутворення необхідно дотримуватись наступних принципів.

1. Абластики - попередження забруднення оточуючих тканин пухлинними клітинами шляхом резекції в межах здорових тканин. Для контролю абластичності після операції проводять цитологічне дослідження мазка-відбитка ранової поверхні.

2. Зональності – видалення розташованої поряд клітковини і регіонарних лімфатичних вузлів.

3. Антибластики – знищення неоплазійних клітин, які локалізуються на поверхні операційної рани та її країв.

Спектр застосування хірургічного методу у ветеринарній онкології включає профілактичне, ексцизійне, циторедуктивне та паліативне оперативне втручання. Найбільш поширене з них – ексцизійне, проведення якого у більшості випадків онкологічної патології достатнє для отримання позитивного результату. Залежно від особливостей новоутворення застосовують просту, широку місцеву або радикальну місцеву ексцизію. В першому випадку пухлину видаляють у межах її капсули або включаючи мінімальний об'єм оточуючих тканин; у другому – неоплазія екстирпується разом із значною кількістю розташованих поруч тканин, у третьому – новоутворення видаляють разом із навколишніми тканинами, а хірургічні межі поширюються на сусідні фасціальні площини.

Профілактична онкологічна хірургія направлена на зменшення очікуваного показника (рівня) розвитку певного типу пухлини або ймовірності рецидивів після лікування. Її клінічними прикладами слугують:

- ✓ оваріектомія сук – як профілактичний захід для недопущення розвитку новоутворень молочної залози та рецидивів пухлин піхви (лейоміоми, фібролейоміоми);
- ✓ кастрація псів-крипторхів – з метою попередження неоплазій сім'яників (клітин Сертолі, семіоми);
- ✓ ампутація вухної раковини, шкіри ділянки носа – для зниження ризику трансформації передракових уражень в злоякісні епітеліоми;
- ✓ раннє видалення доброякісних поліпів в ділянці прямої кишки – до переходу її в злоякісний тип.

Неповна резекція пухлини всередині капсули унеможливує у більшості випадків отримання позитивного результату навіть при додатковому використанні інших методів, зокрема хіміотерапії. Крайова резекція, яка передбачає резекцію більшої частини неоплазії за межами псевдокапсули, дозволяє отримати прийнятні результати за доброякісних типів (ліпом). Покращення її ефективності можна прогнозувати при поєднанні із ад'ювантною хіміо- або променевою терапією. Крайова резекція злоякісних новоутворень характеризується високим ризиком розвитку рецидивів, що пояснюється складністю визначення глибини інвазії ракових клітин в оточуючі тканини. Широка резекція показала високу клінічну ефективність як за первинних пухлин, так і при екстирпації рецидивів і метастазів. Радикальна резекція забезпечує повне видалення первинних новоутворень та оточуючих тканин, які містять пухлинні клітини (за межами псевдокапсули). При плануванні радикальної резекції слід враховувати якість життя пацієнта.

Циторедуктивна операція показана у випадку відсутності можливості повного видалення новоутворення, вона передбачає екстирпацію максимальної її частини. Доцільним є її поєднання із ад'ювантною хіміотерапією. Клінічними прикладами циторедуктивної операції – злоякісні пухлини яєчників, ускладнені канцероматозом очеревини та асцитом та ризиком обструкції кишечника.

Паліативні операції проводять з метою відновлення життєво важливих функцій організму шляхом усунення ускладнень, викликаних неоперабельною пухлиною (зокрема за відсутності можливості видалення метастазів).

Хірургічне втручання за злоякісних неоплазій доцільно поєднувати із хіміотерапією, променевою терапією, штучною гіпертермією тощо.

Чинники, що впливають на об'єм оперативного втручання за пухлин:

- ✓ відсутність мультицентричного пухлинного росту
- ✓ співвідношення розмірів пухлинного вогнища та функціональної тканини
- ✓ локалізація неоплазії та її взаємозв'язок з навколишніми тканинами
- ✓ клініко-патогенетична форма пухлини
- ✓ гістологічна структура новоутворення
- ✓ раціональність та можливість комбінованого та комплексного лікування

Протягом багатьох років існувала тенденція до максимального розширення об'єму хірургічного втручання, однак наразі, навпаки, клініцисти схиляються до думки про доцільність функціонально-ощадних хірургічних маніпуляцій, зокрема використання реконструктивно-пластичних технік.

Ефективність хірургічного втручання корелює із стадією пухлинного ураження, ступенем атипії, ядерної диференціації і клінічних ознак злоякісності. Навіть найбільш технічно складне і своєчасне оперативне втручання у поєднанні з консервативними методами лікування не усуває, а нерідко, посилює прогностично несприятливий фон порушень метаболічного, гормонального, імунного і цитокінового статусу, які зумовлюють послідовну стадійність пухлинного процесу: перехід онкогенної трансформації клітин у стадію промоції і неоплазійної прогресії.

При визначенні хірургічних кордонів новоутворення необхідно враховувати:

- ✓ гістологічний тип та клінічну стадію;
- ✓ біологічну поведінку;
- ✓ анатомічну локалізацію;
- ✓ бар'єрні властивості оточуючих тканин;
- ✓ принцип тривимірності краю.

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

Зазвичай, рекомендовано дотримуватись наступної величини бічних країв (відстань від кордону неоплазії до лінії розрізу): за доброякісних – 1 см, злоякісних – 3 см. Проте, їх можна коректувати, залежно від стадії захворювання (за 1 стадії вона знаходиться в межах 1 см), здатності оточуючих тканин протистояти пухлинній інвазії (адекватний бар'єр створюють сполучні тканини: хрящова, кісткова, фасціальна).

Крайове висічення та послідуєча фракціонована променева терапія із невеликою кількістю сеансів забезпечували довгостроковий клінічний результат і низьку ймовірність розвитку ускладнень за м'якотканинних сарком у собак.

Проте, проведення екстирпації новоутворень за класичними способами не забезпечує бажаного рівня абластичності, малоінвазійності та ефективного місцевого гемостазу. В зв'язку з цим в гуманній медицині впроваджується за різної онкологічної патології електрохірургічне обладнання, розроблене Інститутом електрозварювання ім. Е.О. Патона НАН України на основі унікального способу високочастотного розсікання та зварювання м'яких тканин. Найбільше поширення електрохірургічний спосіб знайшов у мамологічній практиці для видалення пухлин молочної залози, оскільки він дозволяє значно зменшити інтраопераційну крововтрату, кількість перев'язувального матеріалу, час хірургічного втручання та терміни реабілітації. Водночас у ветеринарній практиці до останнього часу електрохірургічний спосіб не одержав достатнього клініко-експериментального обґрунтування, його застосування обмежувалось у більшості випадків видаленням поверхневих пухлин.

В основу електрохірургічного способу покладена дія електричного струму, який проходить через біологічні тканини без пошкодження їх структур, м'язових скорочень або больової реакції та виробляє тепло за рахунок ефекту розсіювання внаслідок електричного опору тканин. В точці контакту активного електроду з тканиною утворюється певна кількість тепла (вище 100 °С), що призводить до миттєвого випарювання шару органічної тканини, багатой на клітинну рідину, в той час як активний і нейтральний електроди залишаються холодними.

Головною особливістю високочастотного електричного струму великої сили і низької напруги, на відміну від інших типів електрокоагуляторів, є здатність з одного боку, випаровувати внутрішньоклітинну рідину, що не призводить до опіків, а з другого, як розсікати тканини, так і їх з'єднувати – біологічне електрозварювання. Завдяки такої електрокоагуляції вдається зупинити кровотечу із судин діаметром близько 10 мм.

Одним із видів хірургічної техніки лікування пухлин є кріохірургія, яка передбачає руйнування атипової тканини під впливом низької температури (-40-50 °С), яка створюється за допомогою азону або аргону. За новоутворень шкіри та слизових оболонок рідкий азот наноситься безпосередньо на їх поверхню. В разі локалізації неоплазії у глибоко розташованих тканинах, внутрішніх органах та кістках, під контролем ультрасонографії або магнітно-резонансної томографії, азот або аргон підводиться із використанням спеціального провіднику. Після поступового відтаювання, залишки загинуваних тканин лізуються.

Переваги кріохірургічного метода:

- ✓ безпечність та технічна простота, що дозволяє проводити повторні курси;
- ✓ дозволяє повністю зруйнувати запланований об'єм тканин, незалежно від їх локалізації;
- ✓ вогнище кріодеструкції відокремлене від поряд розташованих тканин, біологічно інертне, із мінімальною перифокальною реакцією;
- ✓ характеризується незначним болем (завдяки ранньому руйнуванню нервових закінчень) та не потребує додаткового знеболювання;
- ✓ гемостатичний ефект, який дозволяє проводити безкровні розрізи та запобігати інфікуванню тканин неоплазійними клітинами;
- ✓ ймовірність імунної реакції організму по відношенню до пухлинних клітин, які не загинули;

- ✓ можливість поєднання із іншими методами протипухлинного лікування – хірургічним, хіміотерапевтичним, променеви́м;
- ✓ мінімальний об'єм рубцевої тканини.

В останні роки у нашій країні хірургічний метод застосовується при лікуванні 39 % хворих тварин із злякисними новоутвореннями у самостійному варіанті, а в 25 % - у поєднанні з променевою та/або медикаментозною терапією. Приблизно та ж частота використання хірургії в онкології у більшості інших країн.

При виконанні операції з приводу злякисних новоутворень обов'язковим є додержання принципів абластики: анатомічність та футлярність оперування на органі; видалення зон регіонарного метастазування єдиним блоком з органом; перев'язка спочатку артерії, потім – вен (зворотній порядок лігування судин веде до підвищення кров'яного тиску у зоні пухлини і зменшення її лімфо генного розповсюдження); максимально бережне відношення до ураженого органу (для зменшення дисемінації ракових клітин, яка під час операції виникає у 40 % хворих), часта зміна оперативної білизни та відокремлення новоутворення салфетками (для профілактики імплантаційних метастазів).

Радикальне лікування – можливе як при доброякісних, так і при більшості місцево локалізованих злякисних новоутвореннях. На сучасний момент поняття радикальності операції (видалення ураженого органу та зон регіонарного метастазування в межах здорових тканин) переглядається, враховуючи невідповідність макроскопічних, видимих під час операції, кордонів розповсюдження пухлини її справжній мікроскопічній (біологічній) розповсюдженості. Про субклінічну генералізацію пухлинного процесу можна судити по деяким вторинним морфологічним критеріям, які ви-являються при гістологічному вивченні видаленої ділянки: пухлинна інвазія кровоносних і лімфатичних судинам, періневральний ріст новоутворення, інвазія клітинних просторів, значне регіонарне метастазування, внутрішньо органне метастазування та інше. Ці морфологічні критерії встановлені в результаті ретроспективного аналізу результатів хірургічного лікування та їх значимість залежить від морфологічної структури та органу локалізації неоплазії. Розширення об'єму операції за рахунок більш широкого видалення клітковини із зон метастазування (розширені операції) при більшості новоутворень не дає покращення віддалених результатів. Для підвищення протипухлинного ефекту лікування при виявленні подібних ознак доцільно операцію доповнювати променевою або хіміотерапією (комплексне лікування). Променевий та медикаментозний компоненти можуть застосовуватись як до і після, так і під час операції, методи їх використання можуть поєднуватись між собою.

Наявність віддалених метастазів не є абсолютним протипоказанням до хірургічного лікування: в ряді випадків після видалення одиничних віддалених метастазів вдається досягнути задовільних результатів, або суттєвого покращення якості життя, а при ряді захворювань ефективність консервативних методів лікування віддалених метастазів після видалення первинного новоутворення дозволяє прогнозувати задовільні результати. Доцільність виконання такого роду операцій залежить від цілого ряду причин – морфологічної структури неоплазії, ураженого органу, ступеня розповсюдженості пухлинного процесу, загального стану тварини та вирішується індивідуально в кожному конкретному випадку.

Паліативне хірургічне лікування може здійснюватися як в об'ємі паліативної резекції ураженого органу (циторедуктивна операція), так і симптоматичної операції.

Паліативні резекції виконуються з метою зменшення об'єму первинної та метастатичної пухлинної тканини при її чутливості до консервативного лікування і з метою боротьби з ускладненнями пухлинного росту - перфорацією, стенозом органу, кровотечею із новоутворення.

Симптоматичні операції направлена тільки на ліквідацію ускладнень новоутворень (накладання стом, обхідних анастомозів, перев'язка судин). Іноді виконання паліативної резекції органу супроводжується меншим ризиком розвитку ускладнень як оперативних

втручань, так і пухлинного росту, ніж виконання симптоматичної операції. При виконанні хірургічної тактики в подібній ситуації необхідно ретельно спів ставити ризик усклад-нень операції та той ефект, який може бути досягнутий.

Хірургічна реабілітація направлена на покращення якості життя хворих тварин. Головний напрямок на цьому шляху – розробка та впровадження органозберігаючих та функціонально щадних операцій. Вирішення даного питання можливе лише ретельного вивчення законів прогресії злоякісних пухлин. Так, при остеогенній саркомі кістки до загибелі хворого призводить генералізація пухлинного процесу, а не локорегіонарний рецидив. Це є основою до виконання економної резекції кістки з остеосинтезом і проведення системного протипухлинного лікування. При плануванні реконструктивних втручань як одномоментно з лікувальною операцією, так і відтермінованих, необхідно зіставити ризик ускладнень та планові функціональні результати.

Надзвичайно важливим передопераційним заходом є об'єктивне визначення хірургічних кордонів новоутворення, залучення сторожових лімфатичних вузлів, наявність вогнищ метастазування. Від цих факторів залежить правильне планування хірургічного втручання та отриманий клінічний ефект.

Хірургічні методи лікування є ключовими, найбільш важливими методами. Вони спрямовані на видалення пухлини з допомогою висічення скальпелем, електроножем, променем лазера або руйнування (некроз з наступним відторгненням) за допомогою холоду (кріохірургія). Ці методи найбільш ефективні в лікуванні початкових стадій розвитку неоплазії. Хірургічному видаленню доступні новоутворення практично при всіх локалізаціях. Без урахування паліативних операцій хірургічні методи застосовують більш ніж у 80 – 85 % випадків.

Незважаючи на значний прогрес у впровадженні сучасних протоколів лікування неоплазій шкіри у собак, основним методом залишається хірургічне втручання, що зводиться до її висічення. Оперативне втручання, не залежно від типу новоутворення, повинно мати на меті максимально повне видалення пухлинної тканини, за необхідності – разом із оточуючими тканинами, на тлі дотримання правил абластики / антиабластики.

Екстирпація папілом або припікання термокаутером може дати позитивний ефект тільки при обмеженому ураженні. Видаляють папілому хірургічним шляхом або перев'язуючи її біля основи шовковою, капроною або льняною ниткою.

Більшість авторів схиляється до того, що основним методом лікування плоскоклітинного раку шкіри являє собою оперативне втручання. А у перед- та післяопераційний період можлива променева, фотодинамічна терапія. У випадку розповсюдженого онкологічного процесу рекомендована хіміотерапія. Препаратом вибору за даного процесу являється блеоміцин (РД=5 мг/м²), у комбінованому режимі блеоміцин поєднують із ципластином і метатрексатом.

За плоскоклітинного раку шкіри проводять хірургічне, променеве, лікарське та комплексне лікування. Застосування даних методів залежить від локалізації пухлини і стадії процесу. При плоскоклітинному раку шкіри I – III стадій без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли лікування аналогічне базальноклітинного раку шкіри. При раковому ураженні нігтьової фаланги пальця без метастазів у регіонарний лімфатичний вузол, основним методом лікування є хірургічний, який зводиться до екзартикуляції першої фаланги із широкою сегментарною резекцією дистального відділу суміжної кістки. При плоскоклітинному раку шкіри з метастазами у регіонарні лімфатичні вузли та/або віддаленими метастазами використовують комплексне лікування, яке включає хірургічне і променеве лікування первинного вузла, оперативне видалення метастазів, а також системну хіміотерапію за різними схемами, що включають препарати ципластину, метотрексат, блеоміцин, фармобіцидин.

Для лікування первинних злоякісних пухлин застосовують радикальне висічення із хірургічними кордонами не менше 3 см, щоб гарантувати повне видалення новоутворення.

Для лікування меланоми кінцівки потрібна мінімум ампутація ураженого пальця і навіть кінцівки, щоб досягти адекватних хірургічних кордонів.

Роль антибіотикотерапії в лікувальних протоколах онкохворих тварин. Інфекційні ускладнення зазвичай спостерігаються у хворих на рак, як у людей, так і у тварин. Зв'язок між раком та інфекцією має багато фізіопатологічних пояснень, які варіюються від інвазії пухлини, що часто призводить до обструкції просвіту органу, наприклад обструкції сечовивідних шляхів або дихальних шляхів, до вторинних інфекцій. Імуносупресія організму-господаря, викликана самою пухлиною (наприклад, лейкемія) або спричинена хіміотерапією, яка зазвичай використовується для контролю росту пухлини.

На відміну від гуманної медицини, у ветеринарній наявні лише одиничні публікації відносно інфекційних ускладнень за прогресування новоутворень та їх оперативного і консервативного лікування, а також визначення чутливості до антимікробних засобів.

Етіологія інфекцій, пов'язаних із раком, часто пов'язана з мікроорганізмами, які зазвичай колонізують ділянки тіла та в одиничних випадках викликають ускладнення - *Bacteroides* sp. або *Staphylococcus* sp. Інші мікроорганізми (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp.) викликають ускладнення тільки за імунодефіцитного стану, спричиненого, зокрема впливом пухлини або використанням цитотоксичної терапії. Крім того, збільшення ризику інфекційних ускладнень пов'язують із високими дозами глюкокортикостероїдів, які впливають на фагоцитоз і внутрішньоклітинний кілінг патогенів фагоцитуючими клітинами, а також кількість циркулюючих лімфоцитів.

У більшості випадків у ветеринарній онкології приймають рішення про емпіричне застосування антибіотикотерапії без наявної інформації про бактеріальний агент, що викликає інфекцію, і чутливість збудника до антибіотиків. При цьому дослідження в гуманній медицині показали кореляцію між можливими бактеріями та різноманітними станами, які спостерігаються у хворих на рак, та тих, які проходять хіміотерапію, що полегшує вибір антибіотиків. До виділення збудника і визначення його чутливості до антибіотиків використовують інформацію щодо найбільш ймовірного бактеріального агента.

Інфекційні ускладнення в онкологічно хворих тварин виявляють в 15-20 % випадків, найбільш часто за лімфом та остеосарком. У близько 50 % пацієнтів вони проявлялись у вигляді місцевих гнійних ускладнень або абсцесів в ділянці післяопераційних ран або вогнищ некрозу на поверхні неоплазій. У третині випадків реєструють інфекції сечовивідних шляхів. Значно нижча ймовірність ускладнень, які проявлялись пневмонією, гнійними отитами і кон'юнктивітами.

Місцеві гнійні ускладнення найбільш часто пов'язані із: *Staphylococcus pseudintermedius*, *Escherichia coli*, синьогнійною паличкою, *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., коагулазонегативними стафілококами; інфекції сечовивідних шляхів - *E. coli*, *S. pseudintermedius*, *Enterococcus* sp.; пневмонії - *Pasteurella multocida*, *E. coli*, *Enterococcus* sp., *Proteus mirabilis*, *Bordetella bronchiseptica* та коагулазонегативним стафілококом.

Лікування раку у собак і кішок не передбачає введення хіміотерапевтичних препаратів у дозах, які часто викликають панцитопенію (тяжке ураження крові, що полягає у дефіциті усіх її формених елементів; включає: еозінопенію, еритроцитопенію, лімфоцитопенію, нейтропенію, тромбоцитопенію) та важку імуносупресію. Наслідком цього підходу є те, що у собак та котів, які лікуються від раку, рідко розвивається інфекція, пов'язана з нейтропенією, або септицемією, які спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами.

Також важливо враховувати, що деякі хіміотерапевтичні засоби можуть бути цитотоксичними або спричинити часткову імуносупресію, навіть якщо застосовувати їх у дозах, які не пов'язані з абсолютною нейтропенією (нейтрофіли <500). У випадку солідних пухлин пацієнтам зазвичай проводять хірургічне втручання як частину терапії, хоча даних

про інфекції у пацієнтів із солідними пухлинами, які не мають нейтропенії, мало як у людей, так і у тварин.

Іншим важливим фактором у онкохворих є висока частота розвитку лихоманки, пов'язаної з прогресуванням пухлини або некрозом, що супроводжується транзиторною бактеріємією, яку важко задокументувати мікробіологічно. У багатьох випадках тварині призначають антибіотики, що може бути пов'язано з колонізацією ділянок тіла умовно-патогенними мікроорганізмами та антибіотикорезистентними бактеріями. Застосування антибіотиків у онкологічних хворих з лихоманкою в більшості випадків включає антибіотикотерапію широкого спектру дії. Знання найбільш розповсюджених мікроорганізмів, що спричиняють інфекції, має обмежити використання антибіотиків препаратами вузького спектру дії. Крім того, на фоні антибіотикотерапії необхідно враховувати можливість розвитку грибкової інфекції.

Ризик післяопераційних ускладнень суттєво підвищується за наявності у пацієнта надмірної маси тіла/ожиріння. Основні напрямки його зниження – застосування лапароскопічної техніки та переопераційна антибіотикотерапія.

Втрата ефективності антибіотиків через антибіотикорезистентність у бактерій є гострою загрозою для подальшого успіху лікування раку. Наразі повідомлення зосереджуються на останніх оновленнях щодо впливу резистентності до антибіотиків в онкологічних пацієнтів, зокрема на збудників ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter* spp.).

Стійкість до антибіотиків визначається як здатність мікроорганізмів виживати під впливом антибіотиків, які зазвичай викликають їх загибель або перешкоджають росту. Одними з ключових факторів, що сприяють стійкості до антибіотиків, є неправильне використання антимікробних засобів у людей і тварин, у тваринництві та харчовій промисловості, відсутність процедур швидкої діагностики та наявності у навколишньому середовищі. Стійкість до антибіотиків може бути внутрішньою або набутою через різні генетичні механізми.

Ризики розвитку інфекції включають порушення анатомічних бар'єрів, хірургічне втручання, нейтропенія, пов'язана з хіміотерапією та радіацією і трансплантація стовбурових клітин.

Стійкість до антибіотиків призводить до згубних наслідків у хворих на рак, які покладаються на антибіотики для запобігання та лікування інфекцій. Незважаючи на те, що з успіхом сучасної онкологічної допомоги збільшилася виживаність при раку, сучасні терапевтичні підходи продовжують робити цих пацієнтів вразливими до інфекцій.

При нейтропенічних станах пацієнти схильні до підвищення температури (фебрильна нейтропенія), що вказує на можливу інфекцію. Згідно з деякими дослідженнями, профілактичне застосування хінолонів знижує частоту лихоманки, ймовірних інфекцій, госпіталізацій і загальну смертність. Попередній прийом антибіотиків був визнаний одним із основних факторів ризику розвитку антимікробної резистентності в онкохворих пацієнтів.

Фебрильна нейтропенія та інші інфекційні ускладнення є одними з найсерйозніших токсичних ефектів хіміотерапії злоякісних новоутворень, пов'язаних із лікуванням, з рівнем смертності від 2% до 21%. Двома основними типами профілактичних схем є гранулоцитарні (макрофагальні) колонієстимулюючі фактори (G(M)-CSF) і антибіотики, часто хінолони або котримоксазол. Показано, що обидва режими знижують частоту інфекцій.

Тридцять дев'ять собак, у яких розвинулася фебрильна нейтропенія під час проходження стандартних протоколів хіміотерапії раку для різних злоякісних новоутворень, порівнювали з випадково відібраними контрольними тваринами, у яких не розвинулася фебрильна нейтропенія, але які отримували подібні протоколи хіміотерапії. Це дослідження показало, що собаки з лімфомою та собаки з меншою масою тіла мають значно більшу ймовірність розвитку фебрильної нейтропенії, ніж більші собаки або собаки з

солідними пухлинами. Підвищений ризик у менших собак також спостерігався в іншому дослідженні, де було відзначено значне посилення мієлосупресії у собак вагою менше 14 кг порівняно з собаками вагою більше 14 кг.

В групі ризику щодо розвитку інфекційних ускладнень знаходяться пацієнти із гематологічними неоплазіями. Нейтропенія та дефекти адаптивного імунітету, опосередкованого В-клітинами, та/або відсутність функції селезінки можуть викликати гнійні ускладнення. У таких пацієнтів можуть мати місце змішані імунні дефекти. Основною перешкодою для цілеспрямованого, заснованого на доказах антимікробного лікування є непередбачуваність результатів навіть за результатів діагностичних тестів нового покоління. Оскільки імунні дефекти можуть бути комбінованими, емпірична терапія спрямована на широкий спектр збудників. Інформація в режимі реального часу про вроджені та адаптивні імунні функції та роль молекул гострої та хронічної фази може покращити цільову терапію.

Повідомлялося про зниження протипухлинної ефективності циклофосфаміду та солей платини у тварин, які отримували грампозитивні антибіотики. Ці ефекти були пов'язані з транслокацією грампозитивних бактерій під час мукозиту з подальшою індукцією цитотоксичних реактивних форм кисню та інвазією пухлини патогенними клітинами Th17. Серед 800 доступних пацієнтів з хронічною лімфолейкемією ті, хто отримував анти-грампозитивні антибіотики ($n = 45/800$), досягли значно нижчої загальної відповіді (OR 74,3% проти 90,2%, $p = 0,007$). Пацієнти, які отримували анти-грампозитивні антибіотики, прогресували значно раніше, мали знижену загальну виживаність (медіана виживання без прогресування 14,1 проти 44,1 міс., $p < 0,001$; медіана загального виживання 56,1 проти 91,7 міс., $p < 0,001$). Зі 122 пацієнтів із рецидивом лімфоми ті, хто отримував анти-грампозитивні антибіотики ($n = 21/122$), досягли значно нижчого показника OR (70,3% проти 42,9%, $p = 0,016$). У пацієнтів, які отримували анти-грампозитивні антибіотики, прогресування прогресувало значно раніше, ніж у інших (медіана виживання без прогресування 2,3 проти 11,5 місяців, $p = 0,001$). Таким чином підтверджено потенційний негативний вплив анти-грампозитивних антибіотиків на протипухлинну активність циклофосфаміду та цисплатину в клінічних умовах.

Спеціальні ветеринарні дослідження для оцінки резистентності пацієнтів на хіміотерапії недоступні. Проте попереднє застосування антимікробних засобів було визначено як фактор ризику резистентності *Staphylococcus pseudointermedius* вушних і шкірних ізолятів у собак.

У контексті ветеринарної хіміотерапії раку антимікробна профілактика є новою концепцією, і доступно набагато менше ресурсів для керівництва клініцистами. Будь-які рекомендації часто базуються на мінімальних доказах і можуть бути нелегкими для доступу. На цьому етапі є можливість створити чіткі, уніфіковані та засновані на доказах рекомендації та потенційно уникнути безлічі джерел даних і вкорінених практичних політик, які можуть ускладнити хірургічну антимікробну профілактику.

Профілактичне застосування протимікробних препаратів як в онкології людини, так і у ветеринарії є суперечливим питанням. Було добре задокументовано на людях, що додавання фторхінолонового протимікробного препарату до схеми лікування показане пацієнтам із високим ризиком епізоду фебрильної нейтропенії. Показано, що профілактичні антимікробні препарати зменшують частоту лихоманки, інфекцій та госпіталізації пацієнтів. В онкології людини профілактичне призначення протимікробних препаратів обмежується тим пацієнтам, які вважаються групою високого ризику розвитку епізоду фебрильної нейтропенії після хіміотерапії. Загалом, це пацієнти з лімфомами/лейкеміями, пацієнти з високими дозами хіміотерапії та перший курс лікування солідних пухлин або лімфом.

Якщо показані профілактичні протимікробні препарати, важливо враховувати, коли їх слід вводити. У випадках фебрильної нейтропенії негайне лікування емпіричними протимікробними препаратами рекомендовано як ветеринарними, так і людськими

документами. Британські рекомендації для людей рекомендують розпочинати антимікробну терапію протягом 1 години після документування гіпертермії та нейтропенії. Проте кілька досліджень не виявили жодного покращення смертності чи загального результату на основі швидшого початкового введення протимікробних препаратів, і це наразі розглядається в гуманній медицині.

Незважаючи на деякі суперечливі докази щодо точного часу початкового введення антимікробних препаратів, очікування результатів посіву крові або сечі для інформування про вибір антимікробного препарату протипоказано. Отже, спочатку має бути зроблений раціональний емпіричний вибір.

Пацієнтам, у яких немає сепсису, антимікробні препарати можна вводити з профілактичною метою під час початку протоколу хіміотерапії раку або при першому документальному підтвердженні нейтропенії. Немає рандомізованих контрольних досліджень, які б досліджували різницю між цим часом введення, і мета-аналіз не виявив суттєвої різниці між двома групами, тому зазвичай їх об'єднують для аналізу в дослідженнях на людях. Початок профілактики під час початку протоколу хіміотерапії є більш поширеним у дослідженнях на людях, у той час як введення антимікробних препаратів при підтвердженні нейтропенії частіше зустрічається у ветеринарних пацієнтів. Це може бути пов'язано з тим, що нейтропенія набагато частіше виникає при протоколах хіміотерапії людини, тому профілактику проводять наперед.

Як правило, тривалість профілактичного застосування протимікробних препаратів залежить від моменту, коли вони були розпочаті. Наприклад, у дослідженнях, де антимікробні препарати вводять через очікувану нейтропенію, вони вводяться протягом очікуваної нейтропенії (зазвичай близько 7 днів). Одне дослідження показало, що 40% епізодів фебрильної нейтропенії виникли поза очікуваним періодом нейтропенії, що свідчить про те, що час, заснований на очікуваній нейтропенії, може бути неоптимальним. Інші дослідження рекомендують застосовувати протимікробні препарати протягом усього часу, протягом якого пацієнт отримує хіміотерапію раку. Більшість ветеринарних текстів радять 3-7-денний курс антимікробних препаратів за документально підтвердженої нейтропенії, хоча це не ґрунтується на доказах. Для антимікробної профілактики у тварин з афебрильною нейтропенією ветеринарні тексти рекомендують пероральні антимікробні препарати, подібні до тих, що застосовуються у людей, такі як енрофлоксацин або TMP/SMX (сульфаметоксазол/триметоприм).

Профілактичне застосування триметоприму-сульфадіазину сприяє зменшенню захворюваності собак на остеосаркому або лімфому протягом перших 14 днів після лікування доксорубіцином.

Необхідна тривалість антибіотикотерапії є неточною, питання залишається дискусійним, що призводить до необґрунтовано подовжених курсів антибіотиків і неоднорідності використання в різних закладах.

Тому необхідні подальші дослідження, які дозволять визначити рекомендації для встановлення оптимальної тривалості застосування антибіотиків з метою зменшення надмірного використання їх використання в онкологічній практиці.

Проведення оперативного втручання за неоплазій шкіри електрокоагулятора ЕК-150 дозволяє отримати позитивний результат у 70 % за доброякісних та у 90 % за доброякісних пухлин на тлі зменшення ймовірності рецидивування двічі (відповідно з 40 до 20 % та 20 до 10 %). Найбільша частота зазначених ускладнень пов'язана із екзофітними типами раку шкіри (50 %). Застосування електрокоагулятора ЕК-150 за новоутворень шкіри забезпечує отримання кращих результатів у порівнянні із загальноприйнятою методикою. За злоякісних пухлин медіана тривалості життя підвищується із 4 до 12 місяців на тлі подовження тривалості без метастатичного та без рецидивного періодів (відповідно з 3 до 12 та 5 до 12 місяців). За доброякісних неоплазій спостерігається подібні зрушення. В обох випадках використання електрокоагуляції зменшує рецидивування вдвічі. Стійка ремісія на протязі 3 років, відсутність негативного впливу на організм свідчить про актуальність

даного метода та дозволяє рекомендувати використання електрокоагулятора ЕК-150 з метою екстирпації новоутворень шкіри у собак.

Оптимальним протоколом лікування остеосаркоми є поєднання ампутації кінцівки із ад'ювантною хіміотерапією доксорубіцином (доза - 30 мг/м² поверхні тіла) та цисплатином (доза - 60 мг/м² поверхні тіла), що дозволяє зменшити загибель тварин на протязі найближчих 3 місяців після операції в 2,5 рази; більш як вдвічі збільшити середню тривалість життя тварин (в середньому з 20 до 52 тижнів) та кількість тварин, які після оперативного втручання прожили один рік (з 20 до 60 %), два роки та більше (з 10 до 30 %), зменшити ймовірність рецидивування з 50 до 20 % випадків.

Незважаючи на сучасні наукові досягнення у галузі медичної та ветеринарної онкології, в клінічній практиці лікування пухлинної патології, окрім гемобластозів та окремих форм неоплазій, хірургічний метод не втратив своєї актуальності. Однак, за хірургічного лікування дискусійними на сьогодні залишаються питання щодо радикалізму операції у випадках місцево-поширених форм захворювання, перспективи використання мастектомії як монотерапії, встановлення об'єму хірургічного втручання за різних схем комплексної протипухлинної терапії, а також перспектива проведення реконструктивних та органозберігаючих хірургічних втручань. Основною метою хірургічного етапу є максимальна циторедукція та створення оптимальних умов для швидкої реабілітації хворих тварин та проведення у повному обсязі комплексної протипухлинної терапії.

Загальновідомо, що для тварин із онкологічними захворюваннями властива висока летальність. Однак, у спеціальній літературі наводяться суперечливі дані щодо виживаності тварин, метастазування та рецидивів у післяопераційний період за новоутворень МЗ у сук.

Таким чином, можна відмітити, що відсутність досконалих підходів і невизначеність фахівців щодо вирішення нагальних питань стосовно діагностики та розробки адекватних методів лікування тварин із пухлинними ураженнями МЗ обумовили потребу проведення даного дослідження.

Незважаючи на сучасні наукові досягнення у галузі медичної та ветеринарної онкології, в клінічній практиці лікування пухлинної патології окрім гемобластозів та окремих форм неоплазій, хірургічний метод не втратив своєї актуальності. Вирішальним залишається даний метод і при раку МЗ. Зокрема, у випадках доброякісних пухлин оперативне видалення останніх є, як правило, основним заходом лікування. У цей же час, за новоутворень злоякісного характеру операція стає одним із важливих етапів у схемі комплексної чи спеціальної протипухлинної терапії. Однак, за хірургічного лікування дискусійними на сьогодні залишаються питання щодо радикалізму операції у випадках місцево-поширених форм захворювання, перспективи використання мастектомії як монотерапії, а також встановлення об'єму хірургічного втручання за різних схем комплексної протипухлинної терапії. Нині, у ветеринарній практиці мастектомія, на відміну від чисельних методів оперативного втручання апробованих в гуманній медицині, представлена лише декількома методами. Так, згідно літературних даних, операції на молочній залозі у дрібних тварин за радикальністю можуть мати наступні варіанти: нодулоектомія (екстирпація невеликого окремо вираженого пухлинного вузла), мамектомія (видалення однієї молочної залози), регіонарна мастектомія (видалення декількох пакетів МЗ одним блоком із лімфатичним вузлом), одностороння мастектомія (висічення усієї молочної лінії) та двостороння мастектомія (видалення усіх пакетів МЗ з обох сторін).

При лікуванні собак із пухлинною патологією у II та III стадії найбільш часто застосовується комбінований спосіб, який полягає у проведенні хірургічного видалення новоутворення та призначення в післяопераційний період хіміотерапії. В основі комбінованої хіміотерапії пухлин лежить принцип використання одночасно декількох препаратів з різною хімічною будовою і механізмом дії. Це дає змогу підвищити протипухлинну активність комбінованих препаратів і зменшити їх несприятливий вплив на організм хворої тварини та обмежити розвиток резистентності пухлинних клітин до цитостатичних засобів.

Однак, використання цитостатичних препаратів супроводжується проявами інтоксикації, імуносупресією і суттєвим впливом на функціональний стан кісткового мозку та морфологічну картину крові. Тому, з метою підвищення загальної резистентності організму та стимулювання функції кісткового мозку по завершенні курсу хіміотерапії виникає необхідність у проведенні реабілітаційної терапії.

Одним із ключових питань сучасної онкології постає питання механізмів імунологічного впливу на пухлину через імунну систему, тобто застосування біотерапії.

Для вітчизняної ветеринарної медицини надзвичайно гострою є проблема відсутності програмних досліджень щодо створення об'єктивних методів ранньої діагностики неоплазій, а також методичного та наукового забезпечення щодо розробки і запровадження у ветеринарну практику сучасних стандартів діагностично-лікувальних заходів, які б враховували вид тварин, нозологічну форму та стадію розвитку пухлинної хвороби.

Отже, клініко-морфологічне і патогенетичне обґрунтування сучасних методів клініко-інструментальної діагностики, біотерапії та удосконалення хірургічного лікування неоплазій у тварин різних видів є актуальним.

Результати наукових досліджень кафедри.

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

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

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

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

Післяопераційний період характеризується короткоплинною лейкоцитарною реакцією за видалення злоякісних пухлин протягом 7 діб, а доброякісних 7 та 3 за їх електрокоагуляції. При цьому ШОЕ за класичного способу збільшується в 1,3–1,4 рази

($p < 0,001$) без її нормалізації навіть на 14-ту добу, тоді як за електрокоагуляції це відбувається на 10-ту. Поряд з цим у всіх випадках спостерігається анемія, яка триває за класичного способу протягом 14 діб, але за електрохірургічного способу гематологічні показники нормалізуються на 14-ту добу.

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

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

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

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

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

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

Гергаулов М.В. (здобувач) Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення у кішок за злоякісних неоплазій молочної залози електрохірургічної білатеральної мастектомії та одночасної екстирпації регіонарних лімфатичних вузлів, а також застосування в післяопераційний період нестероїдних протизапальних засобів.

Білатеральна мастектомія достовірно покращувала довгостроковий прогноз. За радикальної місцевої ексцизії у 10 тварин (59 %) протягом шести, місяців після хірургічного лікування реєстрували розвиток рецидивів за відсутності подібних ускладнень у кішок на тлі «тотальної» мастектомії. Тобто, незважаючи на перевагу використання в онкологічній практиці електрокоагуляції (зокрема, знешкодженні пухлинних клітин в глибині оточуючих тканин і зниженні рівня забруднення ними ранової поверхні), ризик повторного розвитку новоутворення в ділянці оперативного втручання залишався високим.

Видалення молочної залози та сторожових лімфатичних вузлів мінімізувало ймовірність прогресування захворювання. У таких пацієнтів метастазування реєстрували лише у 2 тварин (13 %) – однієї через 7, другої – 11 місяців. При цьому після екстирпації тільки ураженого «пакету» молочної залози у всіх кішок впродовж року діагностували формування метастатичних вогнищ: у 2 (12 %) – в межах трьох, 7 (41 %) – шести, 5 (29 %) – дев’яти та 3 (18 %) – дванадцяти місяців. У 11 із 17 кішок (65 %) реєстрували множинне ураження молочних «пакетів», часто із інвазією в шкіру і прилеглі м’язи, та залучення регіонарних лімфатичних вузлів.

Медіана безрецидивного періоду у дослідних пацієнтів складала 8 ± 1 місяців, контрольних – 5 ± 1 місяців, тривалості життя – 12 ± 2 та 7 ± 1 місяців, відповідно.

Рекомендована література

1. Dobson, J. M., & Lascelles, B. D. X. (2011). *BSAVA manual of canine and feline oncology (No. Ed. 3)*. British small animal veterinary association.
2. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2016). *Textbook of Veterinary Internal Medicine-Inkling E-Book*. Elsevier health sciences.
3. Fossum, T. W. (2018). *Small Animal Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences.
4. Fubini, S. L., & Ducharme, N. (2016). *Farm animal surgery-e-book*. Elsevier health sciences.
5. Kudnig, S. T., & Séguin, B. (Eds.). (2022). *Veterinary surgical oncology*. John Wiley & Sons.
6. Mann, F. A., Constantinescu, G. M., & Yoon, H. Y. (Eds.). (2011). *Fundamentals of small animal surgery*. John Wiley & Sons.
7. Meuten, D. J. (Ed.). (2020). *Tumors in domestic animals*. John Wiley & Sons.
8. Tobias, K. (2017). *Manual of small animal soft tissue surgery*. John Wiley & Sons.
9. Verstraete, F. J., Lommer, M. J., & Arzi, B. (2019). *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
10. Villalobos, A. (2017). *Canine and feline geriatric oncology: honoring the human-animal bond*. John Wiley & Sons.

Контрольні питання:

1. Патогенетичне обґрунтування оперативного лікування пухлин.
2. Раціональний підхід до оптимізації об’єму оперативного втручання.
3. Сучасне анестезіологічне забезпечення при екстирпації новоутворень.
4. Вплив оперативного втручання на основні патогенетичні ланки онкогенезу.

5. Сучасний підхід до планування профілактичних заходів в онкологічній практиці.
6. Обґрунтуйте доцільність застосування НПЗЗ за оперативного лікування неоплазій.
7. Корекція системи гемостазу за хірургічного лікування неоплазій.
8. Перспективні напрямки профілактики новоутворень шкіри.
9. Мінімізація ризику розвитку пухлин молочної залози
10. Заходи щодо недопущення розвитку неоплазій кісткової тканини.

Навчальне видання

Дмитро Дмитрович Білий, завідувач кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету, доктор ветеринарних наук, професор

Курс лекцій з дисципліни «Клінічна онкологія»

Друкується в авторській редакції

Підписано до друку 13.06.2022. Формат 60x84/16. Папір офсетний. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 14,6. Наклад 50 прим. Зам. №26/07-8

Видавництво: «Ліра»
Свідоцтво держреєстрації №2224000000092864 від 19.03.2014
Адреса видавництва:
просп. Гагаріна, 74, оф. 104, м. Дніпро, 49010
тел.: (099) 404-82-98, (099) 404-82-63
E-mail: polygraf@i.ua