

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ГЕРГАУЛОВ МАКСИМ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 636.8:619:618.19-006:616-085

**ДИСЕРТАЦІЯ  
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
АД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У КОМБІНАЦІЇ ІЗ  
НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА  
НЕОПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У КІШОК**

Спеціальність 211 «Ветеринарна медицина»

Галузь знань 21 «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання  
на відповідне джерело

М. В. Гергаулов

Науковий керівник – **Білий Дмитро Дмитрович,**  
доктор ветеринарних наук, професор

Дніпро – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Гергаулов М.В.* **Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок.** Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» (21 «Ветеринарна медицина»). Дніпровський державний аграрно-економічний університет. Дніпро, 2025.

Дисертаційна робота присвячена клініко-експериментальному обґрунтуванню нового вирішення актуальної проблеми комплексного лікування кішок із новоутвореннями молочної залози на основі визначення гемостазіологічних прогностичних маркерів, які тісно пов'язані із регенеративними механізмами післяопераційних ран, біологічною поведінкою неоплазій молочної залози і перебігом захворювання та слугують підґрунтям для включення до лікувальної схеми нестероїдного протизапального засобу мелоксикам.

Наукова новизна полягає в тому, що уперше систематизовано структуру захворюваності залежно від віку, породи, клінічної стадії, гормонального статусу, гістологічної структури та інвазії неоплазійних клітин в кровоносні і лімфатичні судини у кішок в умовах міст Дніпро і Запоріжжя.

Уперше визначено гемостазіологічні показники у кішок із пухлинами молочної залози, доведено можливість їх застосування для ранньої діагностики захворювання, а також в якості предикторів загоєння післяопераційних ран, ефективності лікування в коротко- та довгостроковому періоді та ймовірності рецидивування і метастазування.

Продемонстровано клінічну ефективність на тлі білатеральної мастектомії захисту післяопераційного шва рідкою пов'язкою з медичного клею БФ-6. Уперше клінічно та експериментально обґрунтовано доцільність включення до хіміотерапевтичного протоколу ДС мелоксикаму.

Практичне значення полягає в тому, що в умовах міст Дніпра і Запоріжжя встановлено особливості поширення і прояву неоплазій молочної залози у кішок, фактори ризику та гемостазіологічні маркери, які в клінічних умовах можуть бути використані для оцінки поточного стану пацієнта, прогнозування перебігу захворювання та результатів лікувальних заходів.

Продемонстровано клінічну ефективність використання захисної пов'язки із медичного клею БФ-6 для оптимізації перебігу регенерації післяопераційних ран після білатеральної мастектомії, а також ад'ювантного лікувального протоколу, який передбачав комбіноване застосування доцетакселу, циклофосфаміду і мелоксикаму.

Аналіз динаміки захворюваності кішок на новоутворення молочної залози засвідчив, що впродовж 2018–2023 років реєструвалось збільшення кількості таких тварин вдвічі (з 523 до 1045 особин), а також в 2,2 рази (з 19,5 до 43,5 %) частки серед онкохворих тварин, в яких діагностували неоплазійне ураження молочної залози. Впродовж останніх шести років спостерігалась тенденція до збільшення у структурі пухлин молочної залози частки злоякісних типів з 1,5/1 до 7,9/1.

Доведено вікову сприйнятливість кішок до неоплазій молочної залози. Мінімальний ризик мають тварин до однорічного віку (становив 3,9 %) , в подальшому реєстрували поступове збільшення рівня захворюваності в 1,3–2,5 рази кожні два роки. Максимальна кількість хворих на неоплазії молочної залози кішок мали вік від 8 до 9 (22 %) та від 10 до 11 років (23,1 %). Визначене співвідношення гістологічних типів засвідчило перевагу злоякісних нозологічних форм у всіх вікових групах тварин, крім кішок до одного року. Найбільша перевага кількості злоякісних пухлини перед доброякісними характерна для тварин віком 8–9 та 10–11 років: 4/1 та 4,8/1, відповідно.

Породна схильність характеризується високим відсотком метисів – 35,5 % та більшою частотою реєстрацією захворювання (8,2–9,5 %) у кішок британської, шотландської, перської і сіамської порід.

Ймовірність виникнення неоплазій молочної залози значною мірою залежить від гормонального статусу тварини. Максимальний ризик злоякісних новоутворень молочної залози слід передбачати за одиничних в'язок (33,8 %) та регулярного застосування засобів гормональної контрацепції (41,5 %). Стерилізація знижує рівень захворюваності на неоплазії молочної залози до 20 %. Серед супутньої патології, яка впливає на гормональний фон, в 30 % випадків діагностували кісти яєчників.

Отримані результати засвідчили достовірну пряму кореляцію: підвищення стадії захворювання передбачає більшу агресивність пухлини молочної залози, що характеризується високим метастатичним потенціалом.

Встановлено зв'язок кількості пухлинних вогнищ із злоякісністю. Множинність відображає схильність неоплазії до метастазування. Одиничні пухлини в 84,9 % випадках верифікували як доброякісні, тоді як збільшення уражених пакетів молочної залози супроводжується підвищенням частки злоякісних типів, які характеризуються інвазією пухлинних клітин в кровоносні і лімфатичні судини. Згідно гістологічної верифікації серед злоякісних пухлин переважали тубулопапілярні карциноми (16,4 %) та солідні карциноми (12,0 %); доброякісних – фіброаденоми (34,6 %) і доброякісні змішані пухлини (29,6 %).

У кішок із злоякісними пухлинами зміни гематологічних і біохімічних показників неспецифічні: визначали гіпергемоглобінемію ( $p < 0,01$ ), лейкоцитоз ( $p < 0,001$ ), гіпоальбумінемію ( $p < 0,001$ ) на тлі збільшення вмісту глобулінів ( $p < 0,05$ ). Гемостазіологічний статус засвідчив гіперкоагуляційний стан, що характеризувався зниженням концентрації тромбоцитів ( $p < 0,001$ ), підвищенням вмісту фібриногену ( $p < 0,001$ ) та подовженням активованого часткового тромбoplastинового часу ( $p < 0,001$ ).

Запропоновано удосконалення післяопераційного догляду за раною після білатеральної мастектомії з приводу злоякісних новоутворень молочної залози. В якості альтернативного вирішення проблеми створення оптимальних умов загоєння ран запропоновано клейову захисну пов'язку, яка

забезпечувала скорочення середніх термінів регенерації ран в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) за рахунок скорочення деструктивної стадії та попередження впливу зовнішніх подразників (як з боку тварини, так і факторів оточуючого середовища). У тварин, яким використовували клейову пов'язку, рідше діагностували ускладнення загоєння операційних ран, зокрема гнійне запалення – в 2,3 рази, неспроможність швів (частіше на тлі вираженого запального процесу) – в 1,6 рази, а також серому – в 2 рази.

Динамічні зміни маркерів коагуляції підтвердили позитивний вплив на регенерацію ран клейового захисного покриття. На тлі коливання показників в межах фізіологічної норми, за використання клейової пов'язки концентрація тромбоцитів, починаючи з 10-ої доби, була наближена до показників клінічно здорових тварин –  $450 \pm 34$  Г/л, та перевищувала контрольні значення в 1,3 ( $p < 0,05$ )–1,4 ( $p < 0,01$ ) рази. У таких тварин активований частковий тромбопластиновий час відновлювалось на 21 добу, тривалість перевищувала показники кішок, яким шви обробляли за загальноприйнятою схемою, на 14-ту і 21-шу добу в 1,7 та 1,5 рази, відповідно. За захисту рани клейовою пов'язкою, період нормалізації протромбінового індексу скорочувався на 3 дні, з 10 на 7 діб; вміст фібриногену нормалізувався на 21-шу добу та в цей період достовірно перевищував показники контрольних кішок ( $p < 0,05$ ).

Результати клінічної апробації розробленого протоколу лікування кішок із злоякісними неоплазіями молочної залози підтвердили його ефективність. Додаткове призначення мелоксикаму у метрономному режимі одночасно із ад'ювантним хіміотерапевтичним протоколом DC, який включав доцетаксел та циклофосфамід, продемонстрували позитивний клінічний ефект. Клінічне використання рекомендованої схеми лікування, статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) збільшувала тривалість виживання пацієнтів та часу до прогресування захворювання (верифікації рецидивів та/або метастазів) за всіх клінічних стадій в 1,3–1,7 та 1,5–2,2 рази, відповідно. Найбільш обнадійливі результати отримано у пацієнтів за інвазії ракових клітин в лімфатичні судини із формуванням метастатичних вогнищ в регіонарних лімфатичних вузлах.

Визначено, що застосування в післяопераційний період мелоксикаму (у дозі 0,2 мг/кг протягом 4-6 місяців) одночасно із хіміотерапією (доцетаксел – 20 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамід – 200 мг/м<sup>2</sup>, 4–6 курсів із інтервалом 3 тижні), характеризувалось збільшенням кількості тварин, в яких метастазування починалось в більш пізні терміни. Частка кішок, в яких захворювання прогресувало в перші шість місяців після закінчення лікування скорочувалась з 49 до 20,4 % (в 2,4 раза), тоді як кількість тварин із метастазуванням через 6–12 місяців збільшилась з 25,5 до 46,3 %, пізніше 12 місяців – з 25,5 до 33,3 % (в 1,3 раза).

Протизапальна дія мелоксикаму відігравала важливу роль у контролі запалення, викликаного як неоплазією, так і хірургічним втручанням. За його призначення після білатеральної мастектомії частота ускладнень, пов'язаних із ділянкою висічення тканин, суттєво знижувалась: розвитку сероми – в 1,6 раза, неспроможності («розходження») швів – в 1,8 раза, гнійного запалення післяопераційної рани – в 1,9 раза.

Одночасно мелоксикам знижував токсичні ефекти, які супроводжують використання хіміотерапевтичних засобів, у нашому випадку доцетакселу і циклофосфаміду: блювоту, діарею, зниження апетиту та/або анорексію – в 1,8; 1,5; 1,6 раза, що узгоджується із більш динамічним відновлення гемостазіологічної рівноваги в організмі. Призначення нестероїдної протизапальної терапії знижувало ризик розвитку рецидивів в ділянці оперативного втручання у 1,7–3 раза, міграції пухлинних клітин із формуванням метастатичних вогнищ у віддалених тканинах – в 1,2–1,6 раза.

У кішок, яким одночасно із хіміотерапією доцетакселом і циклофосфамідом призначали мелоксикам, порівняно із тваринами, які отримували тільки хіміотерапію, спостерігали більш динамічне відновлення показників гемостазіологічного статусу: концентрації тромбоцитів – на 10 добу, фібриногену, тривалості активованого часткового тромбопластинового часу, протромбінового індексу і INR – на 14 добу. Більш швидка нормалізація маркерів згортання крові підтверджує, що позитивний клінічний ефект

пов'язаний із дією нестероїдного протизапального засобу.

Клінічні та експериментальні результати дозволяють рекомендувати для впровадження у лікування кішок із злоякісними новоутвореннями молочної залози лікувального протоколу: одноетапна білатеральна мастектомія із післяопераційним покриттям швів захисною пов'язкою із медичного клею БФ-6; 4–6 курсів ад'ювантної хіміотерапії за протоколом DC (перший через 7–8 днів після хірургічного втручання, потім з інтервалом 3 тижні): внутрішньовенно доцетаксел у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> та циклофосфамід у дозі 200 мг/м<sup>2</sup>; мелоксикам перорально щоденно у дозі 0,2 мг/кг протягом 4–6 місяців.

**Ключові слова:** кішки, пухлини, молочна залоза, комплексне лікування, хіміотерапія, мелоксикам, гістопатоморфологія, гематологія, біохімічні показники, загоєння ран, коагулопатія, ДВЗ-синдром, тромбоцити, фібриноген, медіана виживання, безрецидивний період.

## ANNOTATION

*Herhaulov M.V.* **Clinical and experimental justification of adjuvant chemotherapy in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for mammary gland neoplasia in cats.** Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on acquisition of a Doctor of Philosophy scientific degree of a specialty 211 "Veterinary Medicine" (21 "Veterinary Medicine"). Dnipro State Agrarian and Economic University. Dnipro, 2025.

The dissertation work is devoted to the clinical and experimental substantiation of a new solution to the urgent problem of complex treatment of cats with mammary neoplasms based on the determination of hemostasis prognostic markers, which are closely related to the regenerative mechanisms of postoperative wounds, the biological behavior of mammary neoplasias and the course of the disease and serve as a basis for including the nonsteroidal anti-inflammatory drug meloxicam in the treatment regimen.

The scientific novelty lies in the fact that for the first time the structure of morbidity has been systematized depending on age, breed, clinical stage, hormonal status, histological structure and invasion of neoplastic cells into blood and lymphatic vessels in cats in the cities of Dnipro and Zaporizhia.

Hemostasiological parameters in cats with mammary tumors were determined for the first time, and their use for early diagnosis of the disease, as well as predictors of postoperative wound healing, short- and long-term treatment effectiveness, and the likelihood of recurrence and metastasis, were proven.

Clinical efficacy of protecting the postoperative suture with a liquid bandage made of BF-6 medical adhesive has been demonstrated against the background of bilateral mastectomy. For the first time, the feasibility of including meloxicam in the DC chemotherapy protocol has been clinically and experimentally substantiated.

The practical significance lies in the fact that in the conditions of the cities of Dnipro and Zaporizhia, the features of the spread and manifestation of mammary gland neoplasia in cats, risk factors and hemostasis markers have been established, which in clinical conditions can be used to assess the current condition of the patient, predict the course of the disease and the results of treatment measures.

The clinical effectiveness of using a protective bandage made of BF-6 medical glue to optimize the course of regeneration of postoperative wounds after bilateral mastectomy, as well as an adjuvant treatment protocol that involved the combined use of docetaxel, cyclophosphamide and meloxicam, has been demonstrated.

Analysis of the dynamics of the incidence of mammary gland neoplasms in cats showed that during 2018–2023, the number of such animals doubled (from 523 to 1045 individuals), as well as a 2.2-fold (from 19.5 to 43.5%) increase in the proportion of cancer-infected animals diagnosed with neoplastic lesions of the mammary gland. Over the past six years, there has been a tendency to increase the proportion of malignant types in the structure of mammary gland tumors from 1.5/1 to 7.9/1.

The age-related susceptibility of cats to mammary gland neoplasms has been proven. The minimum risk is for animals up to one year of age (3.9%), and

subsequently a gradual increase in the incidence rate of 1.3–2.5 times every two years was recorded. The maximum number of patients with neoplasia of the MG cats was from 7 to 9 years old (22%) and from 9 to 11 years old (23.1%). The determined ratio of histological types showed the predominance of malignant nosological forms in all age groups of animals, except for cats up to one year old. The greatest advantage in the number of malignant tumors over benign is characteristic of animals aged 7–9 and 9–11 years: 4/1 and 4.8/1, respectively.

Breed predisposition is characterized by a high percentage of mestizos – 35.5% and a higher frequency of disease registration (8.2–9.5%) in cats of British, Scottish, Persian and Siamese breeds.

The probability of mammary neoplasia largely depends on the hormonal status of the animal. The maximum risk of malignant neoplasms of the mammary gland should be expected with single matings (33.8%) and regular use of hormonal contraception (41.5%). Sterilization reduces the incidence of mammary neoplasia to 20%. Among the concomitant pathology that affects the hormonal background, ovarian cysts were diagnosed in 30% of cases.

The results obtained showed a reliable direct correlation: an increase in the stage of the disease predicts a greater aggressiveness of the mammary gland tumor, characterized by a high metastatic potential.

A relationship between the number of tumor foci and malignancy was established. Multiplicity reflects the tendency of neoplasia to metastasize. Single tumors were verified as benign in 84.9% of cases, while the increase in affected breast packages is accompanied by an increase in the proportion of malignant types, which are characterized by invasion of tumor cells into blood and lymphatic vessels. According to histological verification, tubulopapillary carcinomas (16.4%) and solid carcinomas (12.0%) predominated among malignant tumors; benign tumors were fibroadenomas (34.6%) and benign mixed tumors (29.6%).

In cats with malignant tumors, changes in hematological and biochemical parameters were nonspecific: hyperhemoglobinemia ( $p < 0.01$ ), leukocytosis ( $p < 0.001$ ), hyperalbuminemia ( $p < 0.05$ ) were determined against the background of

a decrease in the content of globulins ( $p < 0.001$ ). Hemostasiological status showed a hypercoagulable state, characterized by a decrease in platelet concentration ( $p < 0.001$ ), an increase in fibrinogen content ( $p < 0.001$ ) and a prolongation of activated partial thromboplastin time ( $p < 0.001$ ).

Improvement of postoperative wound care after bilateral mastectomy for malignant breast tumors is proposed. As an alternative solution to the problem of creating optimal wound healing conditions, an adhesive protective bandage was proposed, which provided a reduction in the average time of wound regeneration by 1.4 times ( $p < 0.01$ ) due to the reduction of the destructive stage and the prevention of the influence of external stimuli (both from the animal and environmental factors). In animals that used an adhesive bandage, complications of healing of surgical wounds were diagnosed less often, in particular purulent inflammation – 2.3 times, failure of sutures (more often against the background of a pronounced inflammatory process) – 1.6 times, and also seroma – 2 times.

Dynamic changes in coagulation markers confirmed the positive effect of the adhesive protective coating on wound regeneration. Against the background of fluctuations in indicators within the physiological norm, when using an adhesive bandage, the concentration of platelets, starting from the 10th day, was close to the indicators of clinically healthy animals –  $450 \pm 34$  G/l, and exceeded the control values by 1.3 ( $p < 0.05$ )–1.4 ( $p < 0.01$ ) times. In such animals, the activated partial thromboplastin time was restored by 21 days, the duration exceeding the indicators of cats whose sutures were processed according to the generally accepted scheme, on the 14th and 21st days by 1.7 and 1.5 times, respectively. When the wound was protected with an adhesive bandage, the period for normalization of the prothrombin index was reduced by 3 days, from 10 to 7 days; the fibrinogen content was normalized by 21 days and during this period significantly exceeded the indicators of control cats ( $p < 0.05$ ).

The results of clinical testing of the developed treatment protocol for cats with malignant mammary neoplasia confirmed its effectiveness. Additional administration of meloxicam in a metronomic mode simultaneously with the

adjuvant chemotherapy protocol DC, which included docetaxel and cyclophosphamide, demonstrated a positive clinical effect. Clinical use of the recommended treatment regimen statistically significantly ( $p < 0.001$ ) increased the duration of patient survival and time to disease progression (verification of recurrence and/or metastases) for all clinical stages by 1.3–1.7 and 1.5–2.2 times, respectively. The most encouraging results were obtained for invasion of cancer cells into lymphatic vessels with the formation of metastatic foci in regional lymph nodes.

It was determined that the use of meloxicam (at a dose of 0.2 mg/kg for 4-6 months) in the postoperative period simultaneously with chemotherapy (docetaxel - 20 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide - 200 mg/m<sup>2</sup>, 4-6 courses with an interval of 3 weeks) was characterized by an increase in the number of animals in which metastasis began at a later date. The proportion of cats in which the disease progressed in the first six months after the end of treatment decreased from 49 to 20.4% (2.4 times), while the number of animals with metastasis after 6–12 months increased from 25.5 to 46.3%, and after 12 months from 25.5 to 33.3% (1.3 times).

The anti-inflammatory effect of meloxicam played an important role in controlling inflammation caused by both neoplasia and surgery. When it was prescribed after bilateral mastectomy, the frequency of complications associated with the area of tissue excision was significantly reduced: the development of seroma – by 1.6 times, failure ("divergence") of sutures – by 1.8 times, purulent inflammation of the postoperative wound – by 1.9 times.

At the same time, meloxicam reduced the toxic effects that accompany the use of chemotherapeutic agents, in our case docetaxel and cyclophosphamide: vomiting, diarrhea, decreased appetite and/or anorexia – by 1.8; 1.5; 1.6 times, which is consistent with a more dynamic restoration of hemostasis in the body. The appointment of nonsteroidal anti-inflammatory therapy reduced the risk of recurrence in the surgical area by 1.7–3 times, and the migration of tumor cells with the formation of metastatic foci in distant tissues – by 1.2–1.6 times.

In cats that were simultaneously prescribed meloxicam with chemotherapy docetaxel and cyclophosphamide, compared with animals that received chemotherapy alone, erigali more dynamic recovery of indicators of hemostasis status: platelet concentration – on day 10, fibrinogen, duration of activated partial thromboplastin time, prothrombin index and INR – on day 14. Faster normalization of blood coagulation markers confirms that the positive clinical effect is associated with the action of a nonsteroidal anti-inflammatory drug.

The obtained clinical and experimental results allow us to recommend the implementation of a treatment protocol for the treatment of cats with malignant mammary tumors: one-stage bilateral mastectomy with postoperative suture coverage with a protective bandage made of medical glue BF-6; 4–6 courses of adjuvant chemotherapy according to the DC protocol (the first 7–8 days after surgery, then with an interval of 3 weeks): intravenous docetaxel at a dose of 20 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide at a dose of 200 mg/m<sup>2</sup>; meloxicam orally daily at a dose of 0.2 mg/kg for 4–6 months.

**Keywords:** cats, tumors, mammary gland, complex treatment, chemotherapy, meloxicam, histopathology, hematology, biochemical parameters, wound healing, coagulopathy, DIC syndrome, platelets, fibrinogen, median survival, relapse-free period.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Наукові праці, які відображають основні наукові результати дисертації:*

### Статті у наукових виданнях,

#### включених до наукометричної бази даних Scopus:

1. Bilyi, D., Hierdieva, A., **Herhaulov, M.**, & Vakulyk, V. (2020). Analysis of prognostic factors for feline mammary tumours (overview information). *Scientific Horizons*, 23(10), 99–109. [https://doi.org/10.48077/scihor.23\(10\).2020.99-109](https://doi.org/10.48077/scihor.23(10).2020.99-109) (Дисертантом проведено аналіз публікацій, присвячених прогностичним факторам за неоплазій молочної залози у кішок, оформлено статтю до публікації).

2. Bilyi, D. & **Herhaulov, M.** (2025). Clinical evaluation of the effectiveness of meloxicam in the complex treatment of cats with mammary gland carcinoma. *Veterinarska stanica*, 56(1), 83–94. <https://doi.org/10.46419/vs.56.1.5> (Здобувачем організовано та здійснено клінічну апробацію розробленого протоколу лікування кішок із пухлинами молочної залози, визначено його ефективність, підготовлено рукопис до друку).

### Статті у наукових фахових виданнях України:

3. Bilyi, D. D., & **Herhaulov, M. V.** (2022). Effective adhesive bandage for treating total mastectomy in cats: a case study. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 10(1), 27–34. <https://doi.org/10.32819/2022.10004> (Здобувачем проведено клінічну оцінку післяопераційного застосування захисної клейової пов'язки на тлі білатеральної мастектомії у кішок, проаналізовано отримані дані, підготовлено рукопис до друку).

4. Білий, Д., & **Гергаулов, М.** (2023). Інгібітори циклооксигенази-2 в терапії кішок із пухлинами молочної залози (короткий огляд). *Аграрний вісник Причорномор'я*, 108, 111–117. <https://doi.org/10.37000/abbs1.2023.108.17> (Дисертантом оцінено наявні напрацювання щодо використання

*нестероїдних протизапальних засобів (зокрема, мелоксикаму) за пухлин молочної залози у кішок, оформлено рукопис до друку).*

5. Білий, Д., & Гергаулов, М. (2024). Оптимізація лікувальних заходів за злоякісних неоплазій молочної залози у кішок. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 112, 11–21. <https://doi.org/10.37000/abbs1.2024.112.02> (Здобувачем організовано проведення клінічного експерименту щодо визначення ефективності розробленого протоколу, проаналізовано результати, підготовлено статтю до публікації).

***Наукові праці, які відображають апробацію результатів дисертації:***

6. Гергаулов, М. В. (2020). Клінічні особливості перебігу пухлин молочної залози у кішок в умовах м. Дніпро. У І. В. Кирпичова, Л. І. Пархоменко, С. М. Мічківський, А. М. Поляков, Д. С. Сопов, С. В. Цвяткова, Д. Г. Руднік (Ред.), *Актуальні проблеми та наукові звершення молоді на початку третього тисячоліття (355–357)*. Луганський національний аграрний університет.

7. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2021) Прогностичне значення судинної інвазії за карцином молочної залози у кішок. У О.А. Шуст, О.М. Варченко, С.В. Мерзлов, Т.М. Димань, В.В. Сахнюк, Р.В. Шаганенко, І.О. Ластовська, О.Г. Олешко (Ред.), *Сучасний розвиток ветеринарної медицини (48–50)*. Білоцерківський національний аграрний університет. (Здобувачем оцінено прогностичне значення інвазії ракових клітин в лімфатичні і кровоносні судини, оформлено тези до публікації).

8. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2022). Оцінка підходів до електрохірургічної мастектомії у кішок. У М. І. Цвіліховський, С. І. Голопура, Н. Г. Грушанська, П. В. Шарандак, Т. В. Немова, Т. А. Палюх (Ред.), «Єдине здоров'я–2022» (23–25). Національний університет біоресурсів і природокористування України. (Дисертантом в клінічних умовах вивчено ефективність мастектомії із використанням височастотного

*електрокоагулятора, проаналізовано отримані дані, оформлено рукопис до друку).*

9. **Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д.** (2023). Застосування нестероїдних протизапальних засобів за пухлин молочної залози у кішок. In Т. Narbaev, N. Mykhalitska, D. Goltsman, K. Richard, A. Bashirov, S. Novak, K. Tanaka, M. Wagner, E. Bant, R. Brouillet, K. Əliyeva, D. Marchenko, S. Lykholat, V. Yanchenko, A. Rakhmonov, M. Vereskliya, A. Yaneva, V. Gorak, P. Vuitsik, A. Schieler, G. McGrown, V. Sultanly (Ed.), *Science, education, innovation: topical issues and modern aspects* (120–122). Scientific Collection «InterConf», (168). *(Здобувачем організовано і проведено дослідження щодо ад'ювантного застосування мелоксикаму кішкам на тлі мастектомії, підготовлено до друку тези).*

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА СИМВОЛІВ .....</b>	<b>18</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>19</b>
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>28</b>
1.1. Поширення та фактори ризику неоплазій молочної залози у кішок.....	28
1.2. Клініко-патогенетичне значення судинної інвазії, гемостазіологічного дисбалансу та запалення за пухлин молочної залози у кішок.....	31
1.3. Аналіз клінічної ефективності хірургічного втручання у кішок із новоутвореннями молочної залози.....	36
1.4. Оцінка ефективності ад'ювантного використання доцетаксела та циклофосфаміду.....	41
1.5. Клінічний досвід застосування мелоксикаму за неоплазій молочної залози у кішок.....	44
Висновок до розділу 1.....	49
<b>РОЗДІЛ 2 ВИБІР НАПРЯМКІВ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>51</b>
Висновок до розділу 2.....	66
<b>РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>68</b>
3.1. Фактори ризику та особливості перебігу пухлин молочної залози у кішок.....	68
3.1.1. Оцінка ризику та поширення неоплазій молочної залози у кішок.....	68
3.1.2. Гістопатологічні особливості новоутворень молочної залози у кішок.....	80
3.1.3. Гематологічні, біохімічні та гемостазіологічні зміни за пухлин молочної залози у кішок.....	89

3.2. Клініко-патогенетичне обґрунтування ефективності післяопераційного застосування захисної клейової пов'язки.....	95
3.2.1. Порівняння клінічної ефективності різних схем обробки післяопераційних ран.....	96
3.2.2. Гемостазіологічна оцінка перебігу загоєння операційних ран після мастектомії.....	101
3.3. Обґрунтування клінічного застосування на тлі мастектомії ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами.....	108
3.3.1. Клінічна оцінка ефективності ад'ювантної хіміотерапії за протоколом DC та мелоксикаму.....	108
3.3.2. Гемостазіологічне обґрунтування ад'ювантного застосування хіміопротоколу DC і мелоксикаму.....	120
Висновок до розділу 3.....	126
<b>РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>128</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>146</b>
<b>ПРАКТИЧНІ ПРОПОЗИЦІЇ.....</b>	<b>149</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>150</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>186</b>
Додаток А. Список праць, опублікованих за темою дисертації.....	187
Додаток Б. Відомості щодо апробації матеріалів дисертації.....	189
Додаток В. Акти впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес і науково-дослідну роботу.....	190
Додаток Г. Акти впровадження результатів дисертації в практичну діяльність.....	195
Додаток Д. Висновок біоетичної експертизи.....	200

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА СИМВОЛІВ**

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТХ – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація ВООЗ

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові

МЗ – молочна залоза

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ПЗВЗ – поле зору з великим збільшенням

ПЧ – протромбіновий час

ЦОГ – циклооксигеназа

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

СТС – циркулюючі пухлинні клітини

ЕМТ – епітеліально-мезенхімальний перехід

FMC – карцинома молочної залози кішок

HER2 – рецептор епідермального фактора росту людини 2

INR – International Normalized Ratio, міжнародне нормалізоване відношення

LEC – лімфатичні ендотеліальні клітини

MCH – середня маса гемоглобіну в еритроциті

MCHC – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті

MCV – середній об'єм еритроциту

MMTV – вірус пухлини молочної залози мишей

MPA – медроксипрогестерону ацетат

MST – середній час виживання

OST – медіана загального часу виживання

PFSI – період виживаності без прогресування захворювання

uPA – активатор плазміногену урокінази

VEGF – фактор росту ендотелію судин

## ВСТУП

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Новоутворення – одна із найбільш поширених патологій, насамперед, серед тварин, які знаходяться поряд із людиною. Внаслідок впливу однакових техногенних, кліматичних, кормових факторів рівень онкологічної патології у людини і котів подібний. У розрізі видової сприйнятливості частка онкохворих котів становить 30,1 %. Більшість новоутворень пов'язана із ураженням шкіри і молочної залози. У кішок в 90 % випадках верифікуються злоякісні неоплазії МЗ, переважно - інфільтративні форми раку (Лещова зі співавт., 2018).

Незадовільні результати, пов'язані із злоякісними неоплазіями МЗ у кішок з точки зору локорегіонарних рецидивів, віддалених метастазів і виживання, підкреслюють необхідність кращого лікування раку МЗ у дрібних тварин (Frénel & Nguyen, 2023). Покращення результатів лікування раку МЗ можливе за адаптації терапевтичного протоколу до системно визначених стадій (на основі результатів гістологічного аналізу і методів візуальної діагностики), врахуванні загальних біологічних та індивідуальних особливостей, доступу до сучасних хіміотерапевтичних засобів (Chocteau et al., 2019).

У ветеринарній медицині часто змушені використовувати не ідеальну доведену інформацію, а екстраполяцію експериментальних досліджень на собаках і котах без природних захворювань і клінічних випробувань на інших видах тварин, а також обмежені дані, отримані з ветеринарного клінічного досвіду, невеликих за виборкою клінічних випробувань, тематичних досліджень (Lunsford & Maskin, 2007). Наявність подібності із злоякісними неоплазіями людини зумовила часту екстраполяцію протоколів лікування із гуманної медицини, що обґрунтовує необхідність їх клінічної апробації з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей котів (Nordin et al., 2017).

Враховуючи доведені подібності (біологічні, анатомічні, гістопатологічні, генетичні та молекулярні) деяких пухлин людини і тварин, тестування нових методів лікування є більш прийнятним з етичної точки зору

за лікування спонтанних захворювань у тварин-компаньйонів, а не експериментально викликаних патологій на тваринних моделях. У той же час зростає інтерес власників до використання найсучасніших терапевтичних інструментів для тварин-компаньйонів, незважаючи на вищі економічні витрати, пов'язані з цими методами лікування (Zappulli et al., 2005).

Розуміння молекулярної біології раку та виявлення аномальних механізмів, які дозволяють необмежений ріст клітин, є фундаментальними для розробки стратегій лікування та профілактики раку. Визначення дефектних молекулярних шляхів є основою для розробки цільової терапії, спрямованої на специфічне порушення біології ракової клітини. У канцерогенезі вирішальну роль відіграє хронічне запалення, що супроводжується гіперекспресією циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 приймає безпосередню участь в ініціації появи пухлин та їх прогресуванні шляхом посилення ангиогенезу та імуносупресії (Ferreira et al., 2024). Важливість ферментативних шляхів ЦОГ інтенсивно вивчалась протягом останніх 20 років. Цей шлях відносно легко інгібувати за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів, які зазвичай використовуються у ветеринарній практиці (Hayes, 2007). ЦОГ-2 – багатообіцяючий біомаркер патологічних процесів, які супроводжуються запаленням, больовою реакцією і лихоманкою, у ветеринарній онкології, на відміну від гуманної, використовується недостатньо (Szweda et al., 2020).

Серед тварин-компаньйонів важливим фактором підвищення тяжкості перебігу захворювання та летальності визнаються гемостазіологічні порушення. Вивчення гемостазіологічного статусу у кішок із новоутвореннями МЗ обґрунтоване тим, що ДВЗ-синдром завжди спричинений основним захворюванням, яке у більшості випадків супроводжується запаленням. Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) охоплює випадки, за яких клінічні ознаки можуть варіювати від протромботичного до геморагічного фенотипу, причому у більшості пацієнтів їх реєструють одночасно. Об'єднуючим каскадом гемостазіологічних розладів є надмірне утворення тромбіну або нездатність локалізувати його утворення.

Стисло описати гіперкоагуляційний стан складно, особливо у ветеринарній медицині, де міжвидові відмінності призводять до фенотипічної мінливості. У більшості випадків ДВЗ-синдром діагностують на тлі зниження кількості тромбоцитів із одночасним подовженням на 20–30 % АЧТЧ. Подібно до діагностики, важко, ґрунтуючись на гемостазіологічних показниках, довести перевагу певної терапії, але схему лікування можна оптимізувати за розуміння механізмів згортання і лізису крові (Ralph & Brainard, 2012).

Наразі у ветеринарній медицині обмежено представлено дослідження щодо референтних значень маркерів згортання крові, факторів ризику тромбозу та його патогенетичної ролі за конкретної патології у котів (deLaforcade et al., 2022). Дискусійність асоціаційних зв'язків порушення гемостазіологічного балансу за неоплазій МЗ у кішок обмежує можливості використання його маркерів для ранньої діагностики та оптимізації лікування таких пацієнтів. У кішок, враховуючи високий ризик розвитку злоякісних неоплазій МЗ, зазначена проблема є надзвичайно актуальною.

Таким чином, пухлинне ураження МЗ характеризується значною морфологічною складністю і вираженою злоякісною прогресією. Розуміння онкогенезу, стандартизація діагностичних критеріїв, використання актуальної класифікації, хірургічне висічення, діагностика, гістопатологічне ґрадування та вибір відповідних біологічних маркерів необхідні для розробки більш ефективних індивідуальних терапевтичних протоколів (Cassali et al., 2020).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота являє собою складову частину ініціативної наукової тематики кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету «Клінічна корекція екологічних деструкцій антропогенного походження у свійських тварин Придніпровського промислового регіону» (номер державної реєстрації 0115U002143, термін виконання 2014–2024 рр.).

**Мета та завдання дослідження.** *Мета роботи* – клініко-експериментально обґрунтувати ефективність ад'ювантної терапії кішок із пухлинами молочної залози доцетакселом і циклофосфамідом у комбінації із мелоксикамом на тлі білатеральної мастектомії.

Для досягнення поставленої мети роботи необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести моніторинг поширеності новоутворень МЗ у кішок в умовах міст Дніпро і Запоріжжя;

- встановити частоту та ступінь ризику виникнення нозологічних форм неоплазій МЗ за різних клінічних стадій і локалізації, а також залежно від вікового і породного факторів, репродуктивного статусу, ангіо- і лімфатичної інвазії та метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

- дослідити патоморфологічні характеристики за неоплазій МЗ у кішок;

- визначити гематологічні, біохімічні і гемостазіологічні критерії за доброякісних та злоякісних новоутворень МЗ у кішок;

- провести порівняльну оцінку ефективності рідкої пов'язки із медичного клею БФ-6 та загальноприйнятої схеми обробки післяопераційних ран після білатеральної мастектомії за динамікою клінічних і гемостазіологічних показників;

- визначити ефективність протоколу лікування кішок із злоякісними неоплазіями МЗ, який включає білатеральну мастектомію й ад'ювантну терапію доцетакселом, циклофосфамідом і мелоксикамом за медіаною виживання і безрецидивного періоду, термінами та особливостями метастазування, частотою післяопераційних ускладнень і побічних ефектів, динамікою гемостазіологічних показників.

*Об'єкт дослідження* – пухлини молочної залози у кішок.

*Предмет дослідження* – поширеність і фактори ризику, гематологічні і біохімічні показники крові, гемостазіологічний статус, удосконалення хірургічного лікування і ад'ювантної терапії за неоплазій молочної залози у кішок.

*Методи дослідження* – клінічні (огляд, пальпація), інструментальні (ультрасоно- та рентгенографія), гематологічні (вміст гемоглобіну, концентрація еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, гематокрит, MCV, MCH, MCHC, кольоровий показник, ШОЕ, розрахунок лейкоформули), біохімічні (вміст фібриногену, загального білку, альбумінів, глобулінів, сечовини, креатиніну, білірубіну загального, прямого і непрямого, глюкози, кальцію, неорганічного фосфору, холестерину, відношення Ca/P, білковий коефіцієнт, активність АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази,  $\alpha$ -амілази, ГГТ, індекс де Рітіса), гемостазіологічні (протромбіновий індекс й активований частковий тромбoplastиновий час), гістоморфологічна верифікація зразків пухлинної тканини, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше проведено аналіз поширення та факторів ризику новоутворень МЗ у кішок в умовах міст Дніпра і Запоріжжя, показана структура захворюваності залежно від віку, породи, клінічної стадії, гормонального статусу, гістологічної структури та інвазії неоплазійних клітин в кровоносні і лімфатичні судини. Найчастіше пухлини МЗ верифікують у кішок: не стерилізованих на тлі одиничних в'язок (33,4 %) і регулярного застосування засобів гормональної контрацепції (41,5 %), британської (9,5 %) і шотландської (9,1 %) порід, віком від 9 до 11 років (23,1 %). В більшості випадків новоутворення МЗ гістологічно відносяться до тубулопапілярної карциноми, мають III клінічну стадію ( $T_{1-2} N_1 M_0$ ;  $T_3 N_{0-1} M_0$ ) (31,7 %), ураження двох пакетів МЗ (41,9 %) із ангіо-/лімфоінвазією (39,9 %) і залученням регіонарних лімфатичних вузлів (25,0 %).

Уперше визначено гемостазіологічний статус у кішок, хворих на пухлини МЗ, показано наявність за неоплазій МЗ гіперкоагуляційного стану, що проявляється подовженням АЧТЧ, підвищенням рівня фібриногену на тлі зниженням концентрації тромбоцитів, та можливість прогностичного використання показників системи гемостазу для оцінки біологічної поведінки в коротко- та довгостроковому періоді.

Уперше клінічно і гемостазіологічно обґрунтовано ефективність

застосування після білатеральної мастектомії захисної пов'язки із медичного клею БФ-6, яка забезпечувала скорочення термінів загоєння післяопераційних ран 1,4 раза (з  $18,3 \pm 0,7$  до  $14,1 \pm 0,9$  днів,  $p < 0,01$ ), зменшення частоти ускладнень за їх загоєння (в 1,5–2 рази) та відновлення коагуляційних маркерів на 14-ту добу післяопераційного періоду.

Клініко-експериментально доведено доцільність використання у кішок на тлі білатеральної мастектомії ад'ювантного протоколу лікування, який передбачає призначення разом із хіміотерапією доцетакселом і циклофосфамідом нестероїдного протизапального засобу мелоксикаму у метронормальному режимі. Показано, що мелоксикам, залежно від віку і клінічної стадії захворювання, спричинює достовірне ( $p < 0,001$ ) подовження медіани виживання (в 1,3–1,7 рази) і безрецидивного періоду (1,5–2,2 рази) на тлі більш динамічного відновлення гемостазіологічних показників (на 14 добу), а також знижує ризик післяопераційних ускладнень загоєння ран та побічних ефектів хіміотерапії.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в тому, що на підставі вивчення клінічних, патоморфологічних, гемостазіологічних, гематологічних і біохімічних особливостей неоплазійних механізмів за новоутворень МЗ у кішок, встановлено фактори ризику і біологічні маркери (вміст тромбоцитів, фібриногену, тривалість ПТ- і АЧТЧ тестів), які об'єктивно відображають ступінь пухлинного ураження, дозволяють контролювати післяопераційний період, прогнозувати перебіг захворювання в довгостроковій перспективі та проводити ранню діагностику рецидивів і метастазів. Порушення гемостазіологічного статусу є підґрунтям для проведення комплексних діагностичних заходів, спрямованих на доклінічну верифікацію метастатичних осередків за первинного виявлення спонтанних неоплазій МЗ, а також оцінки ефективності їх лікування.

Рекомендовано до клінічного впровадження, після білатеральної мастектомії, нанесення на операційну рану клейової пов'язки БФ-6, яка забезпечує механічний і біологічний захист, тим самим оптимізуючи перебіг

її загоєння та знижуючи ризик ускладнень.

Рекомендований протокол діагностики та лікування кішок із пухлинами МЗ, який включає мастектомію у комбінації із хіміотерапевтичними і нестероїдними протизапальними засобами, використовується в практичній діяльності спеціалістами ветеринарної медицини державної лікарні ветеринарної медицини Шевченківського і Соборного районів міста Дніпро, Навчально-науково-виробничого центру факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ; приватних лікарень «Бест» (місто Запоріжжя); «Ветсервіс», «VetVille» (місто Дніпро).

Результати клініко-експериментальних досліджень впроваджено в освітній процес за підготовки здобувачів другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» з дисциплін: «Загальна і спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби собак і котів», «Клінічна онкологія» (Дніпровський державний аграрно-економічний університет); «Клінічна онкологія», «Сучасні клініко-інструментальні методи діагностики, лікування і профілактики хвороб тварин», «Хірургічні хвороби дрібних тварин з анестезіологією та реаніматологією» (Білоцерківський національний аграрний університет); «Хвороби собак і котів», «Загальна і спеціальна хірургія», «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії, анестезіологія» (Національний університет біоресурсів і природокористування України); «Загальна і спеціальна хірургія», «Ветеринарні хірургічні технології», «Хірургічні хвороби тварин», «Оперативна хірургія з топографічною анатомією» (Сумський національний аграрний університет); «Загальна і спеціальна хірургія», «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіології», «Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин» (Одеський державний аграрний університет), а також використовуються в наукових дослідженнях на кафедрах: ветеринарної хірургії і репродуктології ДДАЕУ; ветеринарної хірургії та анестезіології БНАУ; ветеринарної хірургії імені академіка І.О. Поваженка НУБіП України;

акушерства та хірургії СНАУ; хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин ОДАУ.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем самостійно проведено аналіз наукових публікацій за темою дисертації, статистичний аналіз щодо поширення і факторів ризику пухлин МЗ у кішок, організацію і відпрацювання діагностичних методів захворювання із встановленням біологічних маркерів-терапевтичних мішеней, лікування тварин за протоколом: мастектомія + хіміотерапія за протоколом DC + мелоксикам, опрацювання та статистичну обробку первинних даних, аналіз й узагальнення отриманих результатів. За методичного консультування наукового керівника, професора Д.Д. Білого дисертантом проведено планування досліджень, науковий аналіз й інтерпретацію результатів, сформульовано висновки і рекомендації для практичного впровадження.

**Апробація результатів дисертаційної роботи.** Основні результати дисертаційного дослідження були представлені та схвалені на наступних науково-практичних конференціях: V науково-практичній конференції студентів, магістрантів та аспірантів «Актуальні проблеми та наукові звершення молоді на початку третього тисячоліття» (м. Слов'янськ, 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори» (м. Біла Церква, 2021 р.); міжнародній науковій конференції, присвяченій 100-річчю кафедр факультету ветеринарної медицини (м. Київ, 2022 р.); 9-тій міжнародній науково-практичній конференції «Science, education, innovation: topical issues and modern aspects» (Естонія, Таллінн, 2023 р.).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи викладено у 9 наукових працях, серед яких 2 статті – у наукових фахових виданнях, включених до наукометричної бази даних Scopus, 3 статті – у наукових фахових виданнях України, а також 4 тези доповідей на наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертаційної роботи.** Дисертаційну роботу викладено на 201 сторінці комп'ютерного тексту, вона містить: анотації, вступ, огляд літератури, вибір напрямків, матеріали і методи виконання роботи, результати власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні пропозиції, список використаних джерел і додатки. Дисертаційну роботу ілюстровано 31 рисунком та 37 таблицями. Бібліографія включає 272 джерел, у тому числі – 254 латиницею.

## РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Поширення та фактори ризику неоплазій молочної залози у кішок

Проблема недопущення і боротьби із онкологічними хворобами залишається актуальною проблемою сьогодення. Як у людей, так і серед тварин рак МЗ займає друге місце серед причин смертності (Коренєва зі співавт., 2019). Патологія репродуктивної системи у котів складає 17,3 % від загальної кількості незаразних хвороб, схильність до яких збільшується із віком. Серед цих пацієнтів у кожній десятій тварини діагностують пухлини МЗ (Катюха зі співавт., 2020). Згідно повідомлення Рубленко & Єрошенко (2012) серед хірургічної патології котів неоплазії складають 16,3 % від всіх випадків. Pinello et al. (2022) констатували збільшення ризику виникнення злоякісної пухлини на 20 % кожні три роки на тлі частки злоякісних новоутворень у кішок – 78,7 % та кореляції нозологічного профілю із топографією. Згідно Ameer (2023) частка неоплазій МЗ серед всіх онкологічних уражень у кішок складає 17 %; річний рівень захворюваності – 25,4 випадки на 100000 самок; показники виживання впродовж року – 31,8 %, двох років – 17,7 %. Солітарними були всі доброякісні неоплазії та 58,82 % злоякісних новоутворень МЗ; епітеліальні складала 95,84 %, мезенхімальні – 4,16 % (Simeonov & Grozeva, 2023).

Pickard Price et al. (2023) повідомляють про ризик захворюваності на новоутворення МЗ у кішок на рівні 0,104 %, пов'язаний із збільшенням віку і породною схильністю. Середня тривалість життя після виявлення пухлини МЗ склала 18,7 місяців. В структурі органної локалізації у кішок перше місце займають неоплазії МЗ за динамічного збільшення їх кількості та максимальним рівнем захворюваності у віці 13 років (Mykhalenko & Voitsekhovych, 2017).

На відміну від собак, у кішок новоутворення МЗ як правило представлені злоякісними типами. Sobchuk & Sliusarenko (2021) вказують на надзвичайно високу частоту злоякісних пухлин МЗ у кішок 5–8-річного віку

(до 90 %) із переважанням аденокарцином різних типів, проте автори відмічають недоліки в стандартизації методологічних підходів та необхідність формування єдиної бази онкохворих тварин. Логвінова & Кравцова (2023) у 100 % онкохворих кішок діагностували злоякісні неоплазії МЗ, які за патоморфологічною структурою відносились до карцином: змішаних (41,6 %), солідних (33,3 %), папілярних (25 %).

Пік захворюваності кішок на пухлини МЗ реєструється у віці 10–14 років (медіана захворюваності – 8 років) за більшої сприйнятливості породистих тварин (91,9 %) (Максимович & Мисак, 2024). Збільшення віку кішок корелює із підвищенням ризику злоякісної трансформації доброякісних пухлин в злоякісні та інтенсивного прогресування хвороби (Корейба зі співавт., 2024). За даними Huber et al. (2024) більшу схильність до новоутворень МЗ проявляють безпорідні кішки 7–15-річного віку. Злоякісні гістологічні типи, які складають 85,7 %, частіше представлені аденокарциномами.

За інформацією McNeill & Vienna (2015) 12 % всіх новоутворень складають карциноми МЗ, які найчастіше діагностують у 10-12-річних інтактних або пізно стерилізованих самок сіамської (34 %) та перської (16 %) порід. Етіологічна роль порушень гормонального статусу підтверджується підвищенням втричі ризику розвитку неоплазій МЗ за використання прогестину та його зменшенням у сім разів при стерилізації кішки у 6-місячному віці. Можливою причиною гіперплазії, а потім і пухлин МЗ можуть бути злоякісні неоплазії кори надниркових залоз, які обумовлюють гіперестрогенемію (Nadolski et al., 2016). Фактором ризику часто виступає призначення самкам засобів гормональної контрацепції, які викликають зміни навіть у здоровій тканині МЗ (Assis et al., 2023). Описано клінічні випадки фіброепітеліальних змін тканин молочної залози у котів, спричинені введенням медроксипрогестерону, які в подальшому слугували показанням для мастектомії (Voogwald et al., 2021).

Підвищення сироваткових рівнів фактору росту ендотелію судин (VEGF-A, VEGFR-1 і VEGFR-2) у кішок з HER2-позитивними та потрійно

негативними пухлинами МЗ вказує на посилення неоангіогенезу, який є несприятливим фактором перебігу захворювання (Nascimento et al., 2021).

Наразі все більше значення в розвитку раку молочної залози у кішок відіграють екологічні аспекти. Giugliano et al. (2024) продемонстрували етіологічне значення забруднення у збільшенні ризику пухлин МЗ у кішок. Тварини, які живуть поруч з людьми, можуть оцінюватись як маркери стану навколишнього середовища, вказуючи на можливі загальні екологічні фактори, які можуть призвести до розвитку пухлини (Huber et al., 2024).

Одним із ключових факторів розвитку пухлини є хромосомна нестабільність. Наразі вивчається генетична схильність окремих порід кішок до раку МЗ, зокрема поліморфізм генів зародкової лінії: BRCA1, BRCA2, MC1R, KIT, NRAS і RAD51 (Flisikowski et al., 2017). Спонтанні гіперплазії та неоплазії МЗ у кішок мають широкий набір молекулярних особливостей, подібних людині. Патогенез і прогресування раку МЗ пов'язані з низкою критичних генів, які контролюють поділ і ріст клітин, апоптоз, відновлення пошкодженої ДНК (Adega et al., 2016). Santos et al. (2013) в онкохворих кішок виявили позитивну кореляцію між рівнями експресії РНК ERBB2 і білку erbB-2, а також позитивну кореляцію між вищою експресією мРНК і кращим клінічним результатом. У кішок із новоутвореннями МЗ реєструють аномально високу експресію Е-кадгерину, а також знижену експресію мРНК TWIST1 і численні генетичні мутації в TP53, ERBB2, HSPB1 і TWIST1, хоча залишаються нез'ясованими механізми регуляції експресії HER-2 та ампліфікації гена (Lin et al., 2021).

Практично не вивченим питанням залишається теорія вірусної природи неоплазій МЗ у кішок. Szabo et al. (2005) стверджують про можливість зараження від мишей вірусом пухлини МЗ (MMTV) кішок, а через них людини. Наразі накопичено переконливі докази *in vivo* і *in vitro*, що MMTV-подібний вірус, відомий як вірус пухлини молочної залози людини (HMTV), асоціюється з раком МЗ людини (Parisi et al., 2022; Lawson & Glenn, 2024).

Опубліковано перше повідомлення щодо одночасного розвитку карциноми МЗ, кістозної гіперплазії ендометрію та лейкемії котів, але причинно-наслідкові аспекти такого поєданого ураження залишаються не вивченими (Yoo & Kim, 2017).

Таким чином, можна стверджувати про негативну динаміку реєстрації новоутворень МЗ у кішок. Незважаючи на значну кількість досліджень, наразі відсутні стандартизовані підходи до вивчення факторів ризику їх виникнення і прогресування, тому досі не запропоновано дієвих протоколів, які б дозволили зупинити ріст кількості онкохворих тварин. Одночасно змінюється значимість окремих етіологічних чинників в ініціації канцерогенезу. Поряд із гормональним дисбалансом, на перший план виходять екологічні аспекти.

## **1.2. Клініко-патогенетичне значення судинної інвазії, гемостазіологічного дисбалансу та запалення за пухлин молочної залози у кішок**

Причиною загибелі онкохворих тварин є метастазування, перший етап якого включає втрату клітинно-клітинної/матричної адгезії, посилення інвазивності та міграційної здатності, що призводить до інтравазації ракових клітин. Для досягнення міграційного та інвазивного фенотипу ракові клітини повинні пройти процес епітеліально-мезенхімального переходу (Yilmaz, M., & Christofori, 2009; Cominetti et al., 2019). Деградація та наступна інвазія в позаклітинний матрикс і судини відбувається за допомогою інвадоподії (локалізованих на поверхні клітини спеціалізованих мембранних структур), F-актину та протрузивних мембранних структур, які контролюють вогнищевий протеоліз. Неоплазійні клітини залишають первинну пухлину, піддаються зміні епітеліальних в мезенхімальні властивості і мігрують як окремі клітини (Masi et al., 2020). Описані зміни характеризується втратою молекул міжклітинної адгезії (зокрема, E-кадгерину), підвищенням рівня мезенхімальних маркерів, насамперед віментину, зміною розташування  $\beta$ -катеніну (Tomaskovic-Crook et al., 2009).

Карцинома МЗ кішок (FMC), сформована анапластичними та злоякісними веретеноподібними клітинами, гістопатологічно подібна метапластичній карциномі МЗ людини (hMBC). Підтип веретеноподібних клітин hMBC демонструє характеристики епітеліально-мезенхімального переходу (EMT). Важливість EMT для FMCs досі не визначена, асоційовані з EMT геномні аберації не задокументовані (Granados-Soler et al., 2018).

Вирішальну роль в патогенезі онкологічних захворювань відіграють лімфатичні судини, оскільки виступають у ролі шляхів для дисемінації ракових клітин після їх міграції із пухлинної тканини. За одиничних та мультицентричних інвазивних карцином МЗ в 49,1 % підтверджено інвазію ракових клітин в лімфатичні судини, 51,4 % – середній / тяжкий ступінь лімфогістіоцитарного та плазмоцитарного запалення онкогенного походження (Dagher et al., 2019). Sarli et al. (2007) вказують на незначне біологічне значення внутрішньопухлинних лімфатичних шляхів, акцентуючи увагу на ролі збільшення кількості судин після стиснення позапухлинною стромою.

Наявність мікрометастазів при проведенні операції обумовлює високу частоту хірургічних невдач у вигляді неповного видалення первинних пухлин, місцевих рецидивів та/або метастазів (Volakis et al., 2014).

Складовою канцерогенезу у МЗ є запалення. Запальний інфільтрат виявлявся в 80,8 % випадків в середині вогнища, 90,2 % – навколо пухлинного осередку та залежав від типу ураження. Ступінь вираження запалення пов'язана із клініко-патологічними показниками (клінічна стадія, розмір пухлини, мітотична активність, лімфоваскулярна інвазію та метастази в лімфатичні вузли), які вказують на високу агресивність неоплазії (Rodrigues-Jesus et al., 2024). Запалення у мікрооточенні неоплазії, незалежно від етіології, обумовлює прогресування канцерогенезу за рахунок посилення проліферації та неоангіогенезу, сприяння виживання ракових клітин і їх дисемінації (Morrison, 2012).

Важливим патогенетичним фактором розвитку раку є циклооксигеназа (ЦОГ). Її ізофермент ЦОГ-1 експресується в ендотелії судин пухлини, ЦОГ-2

– в неопластичних і перинеопластичних клітинах шляхом мутації онкогенів (таких, як *ras*), промоторів пухлин, мітогенів, цитокінів, їх рецепторів і патогенних факторів (Tsuji et al., 2001). Ідентифікована особлива ізоформа ЦОГ, описана як сплайс-варіант ЦОГ-1 (позначається ЦОГ-1b або ЦОГ-1v), що відповідає за контроль болю (Parich, 2008). Первинна структура ЦОГ-2 охарактеризована у багатьох видів, її експресія продемонстрована за різних онкологічних хвороб у людей і собак, включаючи злоякісні новоутворення МЗ. При цьому інформація про структуру та експресію ЦОГ-2 у котів, зокрема за неоплазій МЗ, обмежена та суперечлива (Sayasith et al., 2009).

Імунореактивність ЦОГ-2 не спостерігається у здорових тканинах молочної залози, тоді як в 96 % випадків експресується тканинами інвазивних карцином (Langsenlehner et al., 2007). Gregório et al. (2021) підтверджують доцільність використання ЦОГ-2 як прогностичного фактору за карцином МЗ у кішок, але звертають увагу на високу гетерогенність методології імуногістохімічної оцінки навіть в межах одного типу пухлин та необхідність її стандартизації. Посилена експресія ЦОГ-2 позитивно пов'язана з мітотичним індексом ( $p=0,031$ ), ступенем злоякісності ( $p\leq 0,001$ ), метастазами в лімфатичних вузлах ( $p\leq 0,001$ ) і віддалених тканинах ( $p=0,036$ ), судинною інвазією ( $p=0,002$ ), рецидивом захворювання ( $p=0,019$ ) (Guimarães et al., 2024).

ЦОГ (простагландинова ендопероксидсинтаза) є ключовим ферментом у біохімічних механізмах синтезу простагландинів. Велика кількість епідеміологічних та експериментальних даних підтверджує роль ЦОГ-2, індукцибельної форми ферменту, у канцерогенезі через вплив на синтез простагландину E2, який пригнічує апоптоз, сприяє проліферації ракових клітин, посиленню ангиогенезу та зниженню імунної відповіді (Doré, 2011; Szweda et al., 2020). У кішок надмірна експресія ЦОГ-2 достовірно корелює з ER-негативним статусом ( $p=0,04$ ), підвищеною експресією PR ( $p=0,038$ ) і фактору росту ендотелію судин (VEGF) та гіршим прогнозом захворювання (Millanta et al., 2006). ЦОГ-2 разом із мікросомальною PGE-синтазою-1 (mPGES-1) контролює активність простагландину E2 (PGE-2), який через

рецептор EP2 сприяє розвитку неоплазій МЗ. У кішок імунопозитивність ЦОГ-2 реєструється у 81 %, mPGES-1 – 66 %, експресія EP-2 – 54 % карцином МЗ (Millanta et al., 2016). Фізіологічна роль ЦОГ-1 і ЦОГ-2 має видові особливості. Ниркова експресія ЦОГ-2 у собак достовірно вища, порівняно із кішками (Goodman et al., 2009).

Важливою ланкою онкогенезу є система гемостазу. Для забезпечення стабільного тромбу, запобігання тромбозу або передчасного розпаду згустку необхідний функціональний баланс між коагуляцією, антикоагуляцією та фібринолізом; цей процес включає складну взаємодію між кровоносними судинами, тромбоцитами, факторами згортання крові, білками та фібринолітичним шляхом. Дисбаланс у зазначених ланках може призвести до спонтанної, неконтрольованої кровотечі або навпаки, тромбозу (Sherry & Gallagher, 2022).

ДВЗ-синдром може розвиватись як вторинне ускладнення за різноманітних розладів, призводити до мікротромбозів із подальшим розвитком недостатності кількох органів та одночасною парадоксальною кровотечею внаслідок інактивзації та надмірного споживання тромбоцитів і факторів згортання крові. Гіперкоагуляційні розлади у кішок діагностуються значно рідше, ніж у собак, тому вони не досліджувались так ретельно, доведено наявність у них відмінностей щодо клінічних ознак і діагностичних параметрів, розпізнання яких потребує подальших досліджень (Bruchim et al., 2008).

На відміну від людини і собак це питання у кішок залишається недостатньо вивченим, кількість тематичних публікацій обмежена. Канцерогенез супроводжується порушенням механізмів згортання крові та високим ризиком тромбозу, про що свідчать підвищені рівні тканинного фактору, тромбін/антитромбінового комплексу, протомбінового індексу, фібриногену та D-димеру на тлі зниження активності антитромбіну III (Stoenecheva et al., 2023). Факторами, які приймають участь у патогенезі рак-асоційованого тромбозу є пряма активація коагуляції і тромбоцитів, індукція

запальних реакцій на тлі пригнічення фібринолізу. Пряма активація коагуляції може бути ініційована раковим прокоагулянтом (цистеїновою протеазою), мікроезикалами або іншими протромботичними порушеннями. Фактори ризику розвитку гіперкоагуляції можна розділити на чотири групи: пов'язані з пухлиною, пацієнтом, лікуванням і біомаркерами (Costa & Araújo, 2021).

Peterson et al. (1995) вказують на неоплазію як причину розвитку у кішок аномалій гемостазіологічного профілю, який супроводжувався ознаками дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, тромбоцитопенією, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) і протромбінового часу (ПЧ).

Наразі доведено зв'язок гемостазіологічних і запальних механізмів. Результати Duda et al. (2017) свідчать про вплив прозапальних цитокінів на тромбіновий час і вміст фібриногену у крові, які достовірно корелювали із стадією новоутворення. Маркером несприятливого прогнозу, які пов'язані з підвищеним ризиком тромбоемболії за метастатичного раку МЗ, є циркулюючі пухлинні клітини (СТС). Кореляція між СТС, гіперкоагуляцією та зниженою виживаністю свідчить про те, що змінена система коагуляції підтримує метастазування неоплазійних клітин і, отже, є потенційною терапевтичною мішенню. СТС ініціюють гіперкоагуляцію, яка в свою чергу полегшує інтравазацію циркулюючих пухлинних клітин у системний кровотік, їх виживання та міграцію у віддалені тканини. Головну роль в цих механізмах відіграє тканинний фактор, який відображає зовнішній механізм згортання крові (Kirwan et al., 2020).

Viegas et al. (2020) продемонстрували потенційну цінність активатора плазміногену урокінази (uPA) як біомаркера раку. Середня сироваткова концентрація uPA у хворих на рак МЗ кішок ( $0,54 \pm 0,22$  нг/мл) достовірно нижча, порівняно із показниками здорових кішок ( $1,10 \pm 1,16$  нг/мл), але не залежить від клініко-патологічних параметрів тварин або наявності метастазів.

Одночасно з посиленням коагуляції, зокрема за пухлин МЗ, активується фібринолітична система; яка регулює біологічні каскади та запобігає

тромбозу, обмежуючи утворення тромбу і сприяючи його розчиненню (Birkbeck et al., 2019).

Перспективним імунологічним маркером ланцюга рак МЗ-запалення-тромбоз є фактор (F) V – кофактор згортання крові, експресія якого пов'язана з агресивністю пухлини та загальним виживанням (Tinholt et al., 2020).

Слід зазначити, що оцінка клінічного і патогенетичного значення біологічних маркерів, а також можливості їх прогностичного використання за новоутворень МЗ у кішок ускладнена внаслідок відсутності стандартизації методологічних підходів (Zappulli et al., 2015).

Наведена інформація обґрунтовує важливу участь в біологічних механізмах ініціації і прогресування злоякісних неоплазій МЗ міграції ракових клітин у кровоносні і лімфатичні судини, коагулопатії та запальної реакції. При цьому у ветеринарній онкології, насамперед у кішок, зазначені питання залишаються недостатньо вивченими, що гальмує розробку і впровадження схем лікування, які доповнюють хіміотерапевтичні протоколи.

### **1.3. Аналіз клінічної ефективності хірургічного втручання у кішок із новоутвореннями молочної залози**

Пухлини, що виникають із тканин МЗ, є одними із найпоширеніших захворювань, які спостерігаються в клінічній практиці дрібних тварин. Найбільш поширеним варіантом їх лікування є хірургічне втручання, яке на відміну від консервативних методів (хіміотерапія, опромінення тощо) направлене на видалення неоплазійного вогнища. Вибір хірургічної техніки залежить від розташування новоутворення, його клінічної стадії, консистенції, статусу пацієнта. У клінічній онкологічній практиці виділяють: нодулектомію (екстирпацію невеликого, окремо розташованого вузла), мамектомію (видалення одного пакета МЗ), регіонарну мастектомію (висічення декількох пакетів МЗ одним «блоком» з лімфатичним вузлом), однобічну мастектомію (екстирпація пакетів МЗ з одного боку) і двобічну мастектомію (видалення всіх пакетів МЗ із регіонарними лімфатичними вузлами).

Агресивний характер неоплазій МЗ у кішок обумовлює низький рівень ефективності лікування. Більшість повідомлень свідчить про відсутність подовження часу виживання за хірургічного висічення первинної пухлини без ад'ювантної хіміотерапії (Morris, 2013). Призначення ад'ювантної хіміотерапії сприяло подовженню загального періоду виживання у кішок із карциномами МЗ, порівняно із тваринами, яким проводили тільки мастектомію, з 398 до 540 днів. Більша тривалість життя кішок на тлі екстирпації неоплазій МЗ встановлена у пацієнтів із ранніми стадіями (I, II) захворювання та низьким гістологічним ступенем. Зниження OST слід прогнозувати за високого гістологічного ступеня неоплазії та пізніх стадій захворювання (III–IV) (Lo et al., 2019).

Об'єм хірургічного втручання впливає на ймовірність розвитку рецидивів та тривалість інтервалу часу без захворювання. Збільшення хірургічних меж призводить до скорочення випадків місцевого рецидивування і подовження періоду до прогресування захворювання (McNeill et al., 2009; Patsikas et al., 2010).

Численні дослідження в гуманній медицині показали, що хірургічне втручання індукує дисемінацію циркулюючих пухлинних клітин (СТС), а запальна реакція сприяє прихованому росту пухлини та метастатичному процесу шляхом формування підтримуючого пухлинного мікрооточення (ТМЕ). Активація тромбоцитів, спричинена операцією, є однією з початкових реакцій на рану, а утворення фібринових згустків може стати основою для мобілізованих запальних клітин. Активовані тромбоцити можуть також захищати СТС від гіперкоагуляції та сприяти уникненню від імунного руйнування. Подібним чином нейтрофіли залучаються до фібринового згустку та посилюють метастатичну дисемінацію та прогресування раку шляхом утворення позаклітинних пасток нейтрофілів (NET). Активовані макрофаги також залучаються до хірургічних ділянок для полегшення метастатичного поширення. Реакція організму на хірургічне ушкодження призводить до залучення та розширення популяції імуносупресивних клітин (міелоїдних

супресорних клітин і регуляторних Т-клітин) та до інгібування природних клітин-кілерів (NK), які сприяють післяопераційному рецидиву раку та метастазам (Cheng et al., 2022).

Навіть за відсутності метастазів у пацієнта та незначного відсотка ускладнень після унілатеральної мастектомії (19,7 %), вона забезпечує отримання середнього часу виживання лише в межах 290 днів та виступає значним фактором ризику загибелі тварин. За тотальної мастектомії ускладнення виникають в 35,7–40,6 %, але середня тривалість періоду без прогресування складає 542 дні (Gemignani et al., 2018).

Двоетапна білатеральна мастектомія супроводжувалась меншою кількістю післяопераційних ускладнень (23,1 %), порівняно із одноетапною (38,3 %), проте призводить до збільшення ймовірності розвитку метастазів і прогресування захворювання та скорочення періоду виживання кішок. Гістологічний ступінь мав прогностичне значення для тривалості періоду без захворювання. Неповне гістологічне висічення було пов'язане зі значним збільшенням частоти метастазування та прогресування пухлини, а також меншим середнім часом виживання (MST). Кішки, у яких розвинувся місцевий рецидив, також мали значно коротший MST (Wood et al., 2021). Amorim et al. (2006) після одnobічної мастектомії спостерігали у 10 % кішок неспроможність швів, 30 % – ознаки інвазії в інших пакетах молочної залози. Множинне неоплазійне ураження МЗ та діаметр пухлини більше 7 см корелюють з високим ризиком метастазування. Порівняно з регіонарною, радикальна мастектомія пов'язана з довшою тривалістю хірургічного втручання, а також посиленням: ноцицептивного стимулу, хірургічного стресу і частоти післяопераційних ускладнень (Horta et al., 2015).

Суттєве подовження тривалості періоду виживання (в середньому до 768 днів) і безрецидивного інтервалу (в середньому до 678 днів) можна прогнозувати за проведення тотальної мастектомії на ранніх етапах захворювання (Cunha et al., 2016). Cunha et al. (2017) повідомляють про рецидив у 20 % кішок, середній час та медіану виживання 1625 і 2404 днів,

інтервал без прогресування 815 днів після проведеної білатеральної мастектомії з приводу злоякісних неоплазій МЗ.

За карциноми МЗ показник умовного виживання (CS) у кішок, віком до одного року, становить 48 %. Найбільш клінічно значимі параметри однорічної умовної специфічної ймовірності виживання: вік, стадія раку, стан країв та інвазія в кровоносні і лімфатичні судини (Chocteau et al., 2021).

Позитивний вплив екстирпації неоплазій МЗ та регіонарних лімфатичних вузлів підтверджує динаміка загальноклінічних показників крові. Нормалізація кількості лейкоцитів, лімфоцитів і еритроцитів свідчить про стабілізацію гемоцитопоезу; тоді як зниження активності аланінамінотрансферази і глюкози на тлі підвищення рівня лужної фосфатази – про функціональне відновлення печінки (Поліах, 2024).

Доведеною проблемою у тварин, яким проводили екстирпацію неоплазій МЗ є порушення загоєння операційної рани, що зумовлено, насамперед, її значними розмірами (травматизацією тканин) та зниженням регенераторних механізмів під впливом пухлини. Тому рекомендації щодо післяопераційного догляду за ранами у таких тварин суттєво відрізняються.

Гнійне запалення в ділянці хірургічного втручання (SSI), яке є одним із найпоширеніших ускладнень (38 %) серед пацієнтів онкологічного профілю у США. Хоча подібних звітів про внутрішньолікарняні інфекції немає у ветеринарній медицині, SSI описано як ускладнення у 0,8 – 18,1 % випадків хірургічних втручань на дрібних тваринах із значними варіаціями, пов'язаними з типом операції (Nelson, 2011).

Одним із перспективних напрямків у хірургії є використання в післяопераційний період захисних пов'язок. Незважаючи на те, що звичайні методи накладання швів зазвичай використовуються при закритті рани, вони мають обмежений сприятливий ефект на регенерацію, не надають повного захисту від вторинного пошкодження та інфікування тканин рани (Wang et al., 2022). Не захищені пов'язкою рани висихають, що призводить до затримки загоєння та більшої частоти інфікування та утворення значних за об'ємом

рубців. Рани, які піддаються впливу повітря, є більш запаленими, болісними та сверблячими, мають товстіші кірки та частіше рубцюються. Ветеринарні пацієнти, швидше за все, будуть зализувати відкриті рани, що ще більше ускладнює загоєння. Ідеальна пов'язка захищає рану від зовнішнього забруднення та механічних чинників, контролює об'єм ранового ексудату, створює оптимальне ранове середовище (Campbell, 2006).

В гуманній хірургії захисні, зокрема клейові, пов'язки на операційні рани отримали широке розповсюдження. Проте, у ветеринарній практиці не завжди наявна технічна можливість їх застосування. Зокрема, це стосується нетканого пористого клейкого бинта (NPAB) і прозорого плівкового лейкопластирного бинта (TFAB) (Ter et al., 2015).

Кількість публікацій щодо результатів використання клейових пов'язок, зокрема медичного клею БФ-6, обмежена. Динаміка клініко-гематологічних та гемостазіологічних показників свідчить про доцільність використання медичного клею БФ-6 (АТС код V03A X) як захисного лейкопластиру після тотальної мастектомії у кішок. Захист операційної рани клейовою пов'язкою забезпечує зниження ризиків розвитку таких ускладнень, як гнійне запалення (вдвічі), неспроможність операційного шва, серома (в 1,5 рази) (Bilyi & Herhaulov, 2022). Медичний клей БФ-6 з успіхом використовується в експериментах на лабораторних тваринах, які передбачають розсічення і з'єднання тканин, для попередження контракції країв рани (Dombrovski, 2018).

Таким чином, хірургічне втручання залишається безальтернативною необхідністю за злоякісних новоутворень МЗ. При цьому спроби удосконалення техніки екстирпації неоплазій та схем післяопераційного догляду за ранами не призвели до суттєвого покращення результатів та зменшення ризику найбільш частих ускладнень (неспроможність швів, сероми тощо). Одним із перспективних напрямків оптимізації репаративної регенерації післяопераційних ран є використання клейових захисних пов'язок. Але у ветеринарній медицині це питання досконально не вивчалось.

#### **1.4. Оцінка ефективності ад'ювантного використання доцетаксела та циклофосфаміду**

Високий рівень агресивності пухлин МЗ у кішок обумовлює низьку ефективність їх хірургічного втручання, без подальшого застосування консервативного лікування. Тобто, існує необхідність удосконалення лікування кішок із неоплазіями МЗ, спрямоване на кращий контроль за метастазуванням і покращення виживання тварин (Gameiro et al., 2021).

Одними із найбільш поширених хіміотерапевтичних препаратів, які використовуються в гуманній медицині при злоякісних новоутвореннях МЗ є доцетаксел та циклофосфамід. Доцетаксел при лікуванні раку МЗ, демонструє значне покращення виживаності пацієнтів із високим ризиком незалежно від прогностичних факторів: віку, експресії естрогенових рецепторів, ступеня ураження лімфатичних вузлів, віку режиму введення (Kim et al., 2016). Згідно рекомендацій Федерального агентства з лікарських засобів (FDA), доцетаксел при моновикористанні активний за локального і метастатичного раку МЗ, а у комбінації із циклофосфамідом покращує результати лікування пацієнтів з ураженими лімфатичними вузлами (Arora et al., 2022). Циклофосфамід вважається одним із найбільш успішних хіміотерапевтичних препаратів, він внесений до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Незважаючи на зменшення використання циклофосфаміду через появу нових хіміотерапевтичних засобів, зокрема на основі платини, він продовжує активно застосовуватись як монопрепарат та у складі комплексних протоколів (Madondo et al., 2016).

Стандартна схема використання доцетакселу у людей передбачає інтервал між введенням 3 тижні, однак все частіше для зменшення ступеня гематологічних токсикозів онкологи рекомендують зменшувати дозу вдвічі, але скорочувати цей період до 1 тижня (Schuette et al., 2005).

Високу частоту прогресування хвороби у кішок за їх лікування доцетакселом із тритижневим інтервалом між введенням у дозі 2,25 мг/кг, реєстрували Del Portillo Miguel et al. (2024). Враховуючи профіль токсичності,

за 3-тижневого періоду між курсами, максимальна переносима кішками доза доцетакселу складала 1,75 мг/кг (McEntee et al., 2006). Для досягнення ефективності протипухлинної дії на тлі незначної частоти побічних ефектів (лихоманка, нейтропенія, блювота, гіперчутливість) та їх легкого перебігу, внутрішньовенна доза доцетаксела повинна бути в межах 1,0–2,25 мг/кг (Shiu et al., 2011).

За найбільш агресивного гістологічного типу, потрійного негативного раку МЗ (характеризується відсутністю гормональних рецепторів), доцетаксел знижує інвазію без суттєвого впливу на проліферацію, що можна використовувати для націлювання на інвазивні пухлинні клітини (Cunha, 2023). Доцетаксел демонструє виражений ефект на тамоксифен-резистентні неоплазійні клітини МЗ (Li et al., 2019).

Незважаючи на протипухлинні властивості доцетаксела, його ефективність повністю не з'ясована. Harris et al. (2018) описали його контртерапевтичний ефект: за наявності лімфатичних ендотеліальних клітин (LEC) доцетаксел посилював: *in vitro* – інвазію пухлинних клітин, *in vivo* – метастази раку МЗ в лімфатичні вузли. Такий ефект пояснюється збільшенням активності пролімфангіогенних факторів, включаючи VEGF-C і TNF- $\alpha$ , у мікрооточенні пухлини (Harris et al., 2018). Недостатньо ефективною за злоякісних новоутворень МЗ виявилась ад'ювантна хіміотерапія комбінацією доцетаксел+доксорубіцин. Хоча така комбінація препаратів добре переносилась тваринами, але не призводила до покращення результатів (Simon et al., 2006). Незадовільна клінічна відповідь на лікування доцетакселом може бути обумовлена резистентністю до нього рецептора епідермального фактора росту 2 типу (HER2), який надмірно експресується неоплазійними клітинами МЗ та спричинює важливий вплив на перебіг захворювання (Lefort et al., 2017). Пероральне введення таксану доцетакселу ускладнюється його спорідненістю з транспортерами ліків, особливо ABCB1 (P-глікопротеїн, Pgp), інтенсивним метаболізмом за допомогою цитохрому P450 3A (CYP3A) та поганою розчинністю (Koolen et al., 2010).

Застосування хіміотерапевтичних засобів супроводжується побічними ефектами, які характеризуються значною варіабельністю. За рекомендованого дозування при моновикористанні у дозі 460 мг/м<sup>2</sup> із інтервалом 3 тижні, циклофосфамід демонструє мінімальну токсичність. В окремих випадках діагностували незначну тромбоцитопенію, ознаки легкого ступеня ураження шлунково-кишкового тракту та дозозалежну нейтропенію, які у більшості випадків не потребують коригування дози або припинення лікування (Moore et al., 2018). Для безпечності циклофосфамід у максимальній переносимій дозі 460–480 мг/м<sup>2</sup> з міжкурсовим проміжком 2–3 тижні рекомендовано призначати одночасно із преднізолоном і L-аспарагіназою. Контроль гематологічних показників, зокрема нейтропенії (проявлялась у мінімальному ступені на 7–21 добу лікування) слід проводити перед введення препарату та через 7, 21 днів (Chanet al., 2020). Про добру переносимість низьких доз циклофосфаміду кішками із спонтанними новоутвореннями, у тому числі за наявності метастатичних вогнищ, повідомляють Leo et al. (2014): ознаки ниркової токсичності I ступеню виявлено у 4 % тварин, гематологічної токсичності I ступеня – 8 % пацієнтів.

Метромомна хіміотерапія циклофосфамідом показала за аденокарциноми високу клінічну ефективність та відсутність побічних ефектів та ускладнень протягом 10 місяців після лікування (Hong et al., 2023). Khan et al. (2020) вказують на складність протипухлинних механізмів і потенціал для підвищення ефективності терапії імунних контрольних точок за допомогою метромомного режиму циклофосфаміду.

Кліренс циклофосфаміду має видові особливості, обумовлені активністю мікросом печінки, які забезпечують його метаболізм. Біологічна активація циклофосфаміду найбільш ефективно проходить у собак – у 55 разів швидше, ніж у людини, у 2,8 раза – порівняно із кішками (Ramirez et al., 2019).

Хіміотерапія циклофосфамідом та доксорубіцином забезпечувала отримання об'єктивної відповіді у 50 % кішок із метастазами новоутворень МЗ (Sorenmo et al., 2013). Результати, отримані Maurício (2022), свідчать про

недостатність доказів щодо переваг ад'ювантної хіміотерапії циклофосфамідом кішок за пухлин МЗ. Хоча кількість побічних ефектів була незначною, лікування не покращувало виживання. Проведений після мастектомії протокол доксорубіцин (1 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні) + циклофосфамід (200 мг/м<sup>2</sup>, розподілені на 2, 3, 4 та 5 дні) після 2 сеансу показав помірний лейкоцитоз з нейтрофіліозом на тлі нормального перебігу загоєння післяопераційної рани, але в подальшому не зупинив прогресування захворювання (Jark et al., 2015).

Наявна інформація щодо використання доцетаксела і циклофосфаміда в онкохворих кішок недостатньо висвітлює питання можливої сфери їх застосування, питання їх ефективності залишається дискусійним. У онкологічній ветеринарній практиці, зокрема за новоутворень МЗ у кішок, комбінація доцетаксел і циклофосфамід досі не використовувалась.

### **1.5. Клінічний досвід застосування мелоксикаму за неоплазій молочної залози у кішок**

Ключову роль у розвитку і прогресуванні новоутворень МЗ відіграє запалення. Тому перспективною стратегією профілактики і лікування раку є використання НПЗЗ, які здатні впливати на мікрооточення неоплазії шляхом зменшення клітинної міграції та підвищення апоптозу та хіміочутливості (Zappavigna et al., 2020; Kassab & Gedawy, 2024).

Фармакогеномна варіабельність, включаючи відмінні генетичні характеристики у пацієнтів, може суттєво впливати на фармакокінетику та ефективність НПЗР, та, відповідно, визначати профілактичний або терапевтичний успіх у хворих на рак. Тобто, більш повне розуміння фармакогеномічних характеристик НПЗЗ і запалення, пов'язаного з раком, дасть нове розуміння цієї перспективної стратегії (Lai et al., 2022). В гуманній медицині, на відміну від ветеринарної медицини, наразі докладено значних зусиль для кращого розуміння і з'ясування взаємозв'язку між розвитком раку,

запаленням і НПЗЗ з метою визначення їхнього потенціалу лікування раку (Ferreira et al., 2024).

Більшість солідних пухлин експресують білок ЦОГ-2, що є мішенню для НПЗЗ. Надмірна експресія ЦОГ-2 в новоутвореннях вважається провісником прогресуючої стадії захворювання та гіршого прогнозу, тому її інгібітори, зокрема НПЗЗ оцінюються як протиракові лікарські засоби. Дослідження показали, що НПЗЗ пригнічують проліферацію та ангиогенез, знижують інвазивність пухлин і долають резистентність до апоптозу через модуляцію Akt, NF-каппаВ, тирозинкінази та шляхів апоптозу, опосередкованих рецептором летальності. Тому, незважаючи на підвищений ризик серцево-судинної токсичності, спричиненої інгібіторами ЦОГ-2, наразі вони рекомендовані для використання в якості другої лінії лікування (de Groot et al., 2007).

ЦОГ-2-опосередкований синтез простагландину E(2) (PGE(2)) призводить до активації мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), активацію інгібітора каспази-8 cFLIP і фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/Akt, а також індукції антиапоптозних Bcl-2 і Mcl-1. Крім того, змінені концентрації ліпідів у цитоплазматичній мембрані можуть модулювати діяльність рецепторів смерті (Fecker et al., 2007).

Стійкість неоплазійних клітин, особливо множинна лікарська стійкість (МЛР), є основною причиною низької ефективності хіміотерапії. Описано низку механізмів, які лежать в основі розвитку мультирезистентної резистентності, включаючи надмірну експресію АТФ-залежних мембранно-зв'язаних транспортних білків, яка призводить до збільшення клітинного витоку цитотоксичного препарату, знижуючи його внутрішньоклітинну концентрацію до неефективного рівня. Тому застосування разом із хіміотерапевтичними препаратами НПЗЗ має клінічне значення за рахунок можливості зменшення доз цитотоксичних препаратів (Hiřovská et al., 2015).

Головним недоліком хіміотерапевтичних засобів, які використовуються за неоплазій, є відсутність вибіркової дії. Вони призводять до пошкодження не

тільки ракових, а й здорових клітин, тому характеризуються значним переліком побічних ефектів і додатковим навантаженням на організм (Коренєва зі співавт., 2020). Тому відбувається пошук патогенетично обґрунтованих альтернативних фармакологічних засобів, дія яких направлена на конкретні біологічні мішені. Серед перспективних напрямків одним із найбільш поширених є метрономна хіміотерапія, яка базується на застосуванні низьких доз цитостатичних препаратів протягом тривалого періоду. Один із механізмів протипухлинного впливу метрономного режиму – пригнічення неоангіогенезу можна отримати при включенні до хіміотерапевтичного протоколу НПЗЗ, зокрема мелоксикаму (Torres et al., 2023). Інгібітори ЦОГ-2 є препаратами нового покоління, які комбінуються із хіміотерапією для лікування онкохворих тварин. Протиракові механізми цих препаратів не повністю вивчені, тому необхідні спеціальні дослідження, щоб визначити, чи допомагає інгібування в профілактиці та лікуванні неоплазій (Ramos et al., 2010).

В механізмах канцерогенезу експресія циклооксигенази-2 пов'язана із механізмами запалення, ангіогенезу, проліферації, апоптозу, експресією матриксних металопротеїназ (Hayes, 2007).

Призначення інгібіторів ЦОГ-2 переслідує на меті пригнічення ангіогенезу шляхом зниження експресії ангіогенних факторів і міграції судинних ендотеліальних клітин, а також відновлення імунного захисту через вплив на медіатори запалення (Tsuji et al., 2001). Аналіз публікацій засвідчив позитивний вплив НПЗЗ, незалежно від тривалості курсу, на кішок із неоплазіями МЗ. У разі тривалого використання НПЗЗ частота ускладнень знаходилась в межах 30 %, критичних побічних ефектів, які викликали необхідність припинення курсу лікування – 10 % (Білий & Гергаулов, 2023).

Мелоксикам – один серед небагатьох НПЗЗ із доведеною безпечністю та клінічною ефективністю для котів, навіть за ранніх стадій хронічної хвороби нирок, враховуючи їх недостатню здатність до глюкуронізації. Всесвітня ветеринарна асоціація дрібних тварин – Глобальна рада з питань болю

(WSAVA-GPC) підтримує тривале застосування найнижчих ефективних доз мелоксикаму у кішок із супутнім хронічним боєм і хронічною нирковою недостатністю як частину мультимодального підходу (Sparkes et al., 2010; Monteiro et al., 2019). Мелоксикам (у дозі 0,1–0,2 мг/кг) рекомендований для включення у схему мультимодального інгібування ренін-ангіотензинової системи (впливає на ріст і реплікацію неоплазійних клітин), що декларується Munday et al. (2022) як потенційно ефективна і безпечна схема лікування тварин із пухлинами МЗ.

Не було виявлено жодного впливу мелоксикаму на лабораторні маркери функціональної активності нирок, включати кішок із підозрою на гостре ураження нирок IRIS II ступеня (Pereira et al., 2021; Krekis et al., 2024). Опубліковано дані щодо відсутності вираженої нефротоксичності за тривалого призначення мелоксикаму у дозі 0,02 мг/кг/день, що підтверджено лабораторними дослідженнями сироватки крові. Середня рекомендована в Європі доза мелоксикаму складає в перший день 0,01 мг/кг перорально, в наступні – 0,05 мг/кг перорально (Gunew et al., 2008; Bulman-Fleming et al., 2010).

Низькі дози мелоксикаму (0,02 мг/кг кожні 24 години) добре переносяться онкохворими кішками, більшість із яких продемонстрували клінічну ефективність – стабільність або помірне зменшення розмірів пухлини, покращення якості життя та показників болю. У випадку призначення НПЗЗ погіршення показників, ймовірно, може бути спричинене прогресуванням захворювання, порушенням режиму застосування препаратів та вторинною інфекцією (Keerman & Pellin, 2022). <sup>b</sup>Petrucci et al. (2021) вважають ефективність ад'ювантної хіміотерапії циклофосфамідом та мелоксикамом у кішок із карциномами МЗ не доведеною. de Menine et al. (2021) повідомляють про розвиток неоперабельного рецидиву після мастектомії та ад'ювантної хіміотерапії із інгібітором ЦОГ у кішки із крибриформною карциномою МЗ. Wirata & Wandia (2020) публікують

клінічний випадок із розвитком післяопераційної неспроможності швів на тлі призначення мелоксикаму після мастектомії.

На моделі злякисного новоутворення МЗ у мишей мелоксикам завдяки антиоксидантним, протизапальним і антиапоптичним ефектами та індукції ферменту QR (серцевої хінонредуктази), не впливаючи на протипухлинні властивості, знижував кардіотоксичність доксорубіцину (Hassan et al., 2014).

Можливі побічні ефекти застосування НПЗЗ обумовлені їх біологічною роллю у фізіологічних процесах тканин, зокрема захисті слизової оболонки шлунку та підтримці гомеостазу нирок (Harris, 2002). Порушення рекомендованої схеми та дози застосування НПЗЗ може призвести до різних за тяжкістю перебігу ускладнень: від медикаментозного гастроентериту до перфорації стінки шлунку в ділянках розташування виразкових дефектів, а також ниркової недостатності (Basualdo Junior et al., 2020).

Селективність НПЗЗ повністю не скасовує, а тільки знижує ймовірність побічних ефектів. Тому при їх застосуванні необхідно враховувати наступні фактори: локальне накопичення препарату в окремих тканинах (Ellis & Blake, 1993), видові особливості експресії ферментів (Radi, 2009) та метаболізму (Clark, 2006). Відносний дефіцит ферментів глюкуронілтрансферази у кішок може призвести до подовження періоду напіввиведення деяких НПЗЗ (Lascelles et al., 2007). Мелоксикам метаболізується, головним чином, шляхом окиснення, а виводиться із калом (Grudé et al., 2010).

Розширення знань про фізіологічну роль ЦОГ, а також вилучення з клінічного використання через серцево-судинну токсичність деяких коксибів (рофекоксибу, вальдекоксибу) поставили під сумнів селективні переваги ЦОГ-2. Сучасні терапевтичні варіанти інгібіторів ЦОГ – подвійні інгібітори ЦОГ та 5-ліпооксигенази (5-LOX); синтетичні ліпоксинами; НПЗЗ, що вивільняють оксид азоту (NO) або сірководень (H<sub>2</sub>S) (Coruzzi et al., 2007).

Аналіз опублікованих рукописів свідчить про значний інтерес спеціалістів до використання НПЗЗ, зокрема мелоксикаму, в онкологічній практиці, клінічно та експериментально обґрунтоване проведення корекції

режимів його застосування (доз, кратності введення, тривалості курсів), а також можливості комбінації із іншими фармакологічними засобами.

### **Висновки до розділу 1**

Пухлини МЗ у кішок мають значне поширення незалежно від регіону. Як в Україні, так і зарубіжних країнах в структурі онкологічної патології вони займають верхні щаблі. Крім того, в останні п'ять років прослідковується негативна тенденція щодо щорічного збільшення кількості кішок, в яких діагностуються новоутворення МЗ, насамперед злоякісних типів. Серед факторів ризику пухлин МЗ у кішок наразі особливу актуальність набуває вплив екологічних чинників та ожиріння. При цьому інші фактори ризику (зокрема вік, порода, гормональний дисбаланс) потребують переосмислення із врахуванням нових знань щодо онкогенезу. Мало вивченою у кішок (на відміну від людини і собак) залишається система гемостазу, яка відіграє одну із ключових ролей в прогресуванні новоутворень МЗ.

Особливістю новоутворень МЗ у кішок є значна частка злоякісних типів (до 80–85 % від загальної кількості неоплазій МЗ) та їх висока агресивність, що разом із доведеною «автономністю» пакетів МЗ обґрунтовує доцільність тотальної мастектомії. Значний об'єм хірургічного втручання в ранній післяопераційний період виступає в якості фактору ризику ускладнень, для недопущення яких рекомендовано використовувати клейові захисні пов'язки.

Мастектомія за злоякісних неоплазій МЗ не забезпечує значного подовження загальної тривалості життя і періоду до прогресування захворювання. Тому обов'язковою складовою лікувальної схеми є ад'ювантна хіміотерапія, яка зазвичай проводиться за протоколами гуманної медицини. Арсенал хіміотерапевтичних засобів, які використовуються за пухлин МЗ обмежений, найбільше поширення отримав циклофосфамід. Наразі отримано суперечливі результати його використання за неоплазій МЗ у кішок. Публікації щодо застосування у кішок із новоутвореннями МЗ доцетакселу поодинокі, не розкривають його потенційні можливості.

На тлі доведеної ролі запалення у патогенезі пухлин МЗ у кішок, тільки в останні роки почалось інтенсивне вивчення клінічних ефектів та побічних реакцій за тривалого використання інгібіторів ЦОГ-2. Наявний об'єм таких даних не дозволяє провести їх достовірну інтерпретацію.

Таким чином, наразі актуальним напрямком досліджень залишається патогенетичне обґрунтування, розробка і клінічне впровадження ефективних лікувальних протоколів за новоутворень МЗ.

Аналітична оцінка та узагальнення опублікованої інформації щодо факторів ризику, поширення та комплексного лікування кішок із новоутвореннями МЗ представлені в наукових статтях: Vilyi et al. (2020), Білий & Гергаулов (2023).

## **РОЗДІЛ 2 ВИБІР НАПРЯМКІВ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дисертаційна робота була виконана протягом 2020–2024 років. Для аналізу були використана інформація реєстраційних журналів та програм обліку пацієнтів лікарень ветеринарної медицини, починаючи із 2018 року. Експериментальні дослідження проведено на базі кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету, Дніпровської державної лікарні ветеринарної медицини, приватних лікарень ветеринарної медицини міста Дніпро: «Ветсервіс», «Біосвіт», «Добрий доктор», «Акела», «Ветеринарний госпіталь», «VetVille», «Ветлайф» та міста Запоріжжя: «Бест».

Заплановані експерименти проводили із дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» (Страсбург, 1986), Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту і Ради щодо захисту тварин, які використовуються в наукових цілях та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.). Підтвердженням слугує висновок комісії із біоетики Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Схема проведення дослідження наведена на рис. 2.1. Для оцінки стану вирішення проблеми проведено моніторинг поширення неоплазій загалом та пухлин МЗ. При цьому використовували звітну документацію та електронні бази лікарень ветеринарної медицини. Проаналізовано анамнестичні відомості кішок із неоплазіями МЗ: породну приналежність, вік, тривалість захворювання, особливості його перебігу з моменту виявлення власниками та/або спеціалістами ветеринарної медицини (динаміка індексу маси тіла, зміни розмірів патологічного вогнища, стану тканин навколо пухлини, збільшення кількості уражених пакетів МЗ, залучення лімфатичних вузлів тощо), використання фармакологічних засобів для попередження/усунення статевих охоти (دوزи, режими), регулярність в'язок, відомості про перенесені

захворювання і ефективність застосованих схем лікування, результати попередніх лабораторних, ультразвукових, рентгенологічних досліджень.



Рис. 2.1 Схеми проведення дослідження

Алгоритм встановлення діагнозу на неоплазію МЗ у кішок: аналізували дані, надані власниками тварин щодо можливих причин розвитку

новоутворення МЗ; під час первинного прийму за допомогою клінічних методів встановлювали наявність патологічних утворень в МЗ та їх особливості, а також оцінювали стан регіонарних лімфатичних вузлів (розмір, наявність/відсутність їх запалення); гістологічними дослідженнями патологічної тканини, відібраної із видаленої МЗ, підтверджували діагноз та встановлювали патоморфологічну структуру новоутворення МЗ; рентгенологічно та ультрасонографічно визначали наявність або відсутність метастазів у віддалених ділянках тіла.

Серед анамнестичних даних враховували тривалість захворювання та особливості його перебігу, вік і породу онкохворих кішок. Особливу увагу звертали на можливі причини гормонального дисбалансу (режим застосування засобів для корекції статевої поведінки (за умови використання), перенесені хвороби МЗ та особливості в'язок (за наявності).

Визначення клінічної стадії неоплазій МЗ у кішок проводили згідно Owen (1980) у модифікації Borrego et al. (2009) та McNeill et al. (2009) (табл. 2.1), гістологічну структуру – відповідно до Міжнародної класифікації онкологічних хвороб ICD-O (Fritz, 2000), модифікованою Cassali et al. (2018).

*Таблиця 2.1*

**Клінічні стадії (TNM) пухлин молочної залози у кішок за Owen (1980) у Borrego et al. (2009) та McNeill et al. (2009)**

Стадія	T (розмір)*	N (лімфатичні вузли)	M (метастази)
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
IV	T <sub>1,2,3</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>1</sub>

\* – величина пухлини: T<sub>1</sub> – < 2 см; T<sub>2</sub> – 2–3 см; T<sub>3</sub> – > 5 см

Визначення клінічної стадії новоутворень МЗ ґрунтувалось на комплексному аналізі клінічних, рентгенологічних, ультразвукових даних.

Клінічне дослідження кішок із новоутвореннями МЗ включало візуальну оцінку загального стану тварини: вгодованості, шерстного покриву, шкіри, видимих слизових оболонок, наявність/відсутність клінічних ознак захворювань внутрішніх органів (кашель, блювота, тощо), а також місцеві патологічні зміни: множинність, величина пухлини, щільність/пружність структури, характер поверхні, зв'язок із оточуючими тканинами (розташовані відокремлено, або сполучені), наявність виразок/нориць, набряку тканин, ступінь вираження больової реакції. Особливу увагу звертали на збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, що є показником дисемінації ракових клітин. Крім того, визначали їх щільність, рухливість, інтенсивність прояву запальної реакції. Для визначення клінічної стадії новоутворення МЗ визначали розмір пухлини. За множинного ураження МЗ актуальною була величина найбільшої пухлини.

Ураження регіонарних лімфатичних вузлів, як показник для визначення клінічної стадії захворювання, у випадку із суттєвого збільшення визначали клінічно із подальшим ультразвуковим підтвердженням. Якщо збільшення регіонарних лімфатичних вузлів не відбувалось, або було незначним і клінічно не визначалось, верифікацію їх пухлинного ураження проводили ультрасонографічно.

Метастази, які найчастіше локалізуються в грудній порожнині, діагностували шляхом проведення рентгенологічного та ультразвукового дослідження. Нагальна необхідність ультразвукового сканування та рентгенографії грудної і черевної порожнин обґрунтовані високою агресивністю неоплазій МЗ у кішок та значною часткою тварин із метастатичними вогнищами на момент постановки діагнозу.

Ультрасонографію проводили апаратом Toshiba XG (SSA-790A) Aplio XG (Японія), рентгенографію (в двох проекціях) – PLX 100 (Perlong Medical Equipment, Китай).

Рентгенологічне дослідження проводили в двох проекціях: прямій і боковій. Параметри обирались індивідуально, зокрема залежно від маси тіла

тварини. Для ультразвукового дослідження використовували мультичастотний лінійний і конвексний датчики у В-режимі за частоти 5–7,5 мГц.

Рентгенологічні ознаки метастазів мали значну варіабельність. Зокрема, вони визначались у вигляді рентгенологічної тіні значної величини овальної, округлої або неправильної форми. В останньому випадку контури були нерівними, що зазвичай властиве для м'яко-тканинної структури. Для стадії осифікації метастатичного вогнища більш характерними були характерними були рівні контури. Частіше вміст визначався як гомогенний, рідше неоднорідний. За правильної форми легеневої малюнок навколо метастатичного вузла був не змінений. В інших випадках метастази у грудній порожнині візуалізувались як безсистемно локалізовані дрібні множинні рентгеноконтрастні утвори на тлі зміненого легеневого малюнку. Одночасно із рентгенологічною верифікацією метастазів, звертали увагу на ступінь вираження ознак метастатичного плевриту та накопичення ексудату.

Динаміка розмірів та кількості метастатичних осередків на тлі проведеного лікування слугувала важливим предиктором перебігу захворювання. Збільшення величини метастазів та їх кількості свідчила про прогресування хвороби.

Ультразвукове сканування у В-режимі грудної і черевної порожнин дозволяло визначити розташування, кількість, розміри, ехоструктуру метастазів, у тому числі у регіонарні та віддалені лімфатичні вузли. За проведення ультрасонографії оцінювали ключові параметри, які діагностичну значимість. Одним із найважливіших показників є розмір метастазу, його форма, структура (однорідність), ехогенність (здатність відбивати ультразвукові хвилі), наявність/відсутність екстракапсулярного розповсюдження.

Якщо метастаз мав вузлову форму, за ультразвукового дослідження візуалізували гіпоехогенне утворення правильної овальної або округлої форми із чіткими контурами. В інших випадках метастатичне вогнище

ультрасонографічно характеризувалось неправильною формою із нерівними поліциклічними контурами, часто з ефектом дистального виявлення тіні (затухання ультразвукових хвиль).

Важливу роль у прогнозі захворювання та виборі оптимальної тактики лікування пухлин МЗ у кішок відіграла ультразвукова діагностика метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Основні сонографічні ознаки метастазування у лімфатичні вузли: збільшення розміру, зміна форми з овальної (бобоподібної) на округлу, нечіткі або переривчасті контури (свідчать про проростання капсули лімфовузла), неоднорідність структури, значне зниження ехогенності, наявність патологічних утворень (кіст, кальцинатів).

Для гістологічної верифікації, яку проводили за загальноприйнятою методикою, використовували зразки патологічного матеріалу, відібрані шляхом пункції до оперативного втручання або із пухлин після їх видалення. З кожного патологічного осередку досліджували не менше 3 зразків. Тонкоголкову біопсію, за знеболювання пропофолом (внутрішньовенно у дозі 4–6 мг/кг) проводили напівавтоматичною голкою BD14G 10 см (виробник Biomedical, Італія). Для гістологічної верифікації пухлин використовували метод Ляшенка зі співавт. (2007).

Оцінку ступеня тяжкості перебігу онкологічного захворювання та супутньої патології здійснювали на основі визначення гематологічного, біохімічного і гемостазіологічного профілів. Апаратне забезпечення включало використання гематологічного аналізатора Rayto RT-7600 VET (Китай), комбінованого ветеринарного аналізатора (біохімія+коагуляція) Pushkang MSC100V (Китай). Гематологічні, біохімічні і гемостазіологічні показники, визначені у клінічно здорових тварин (n=31) і кішок із неоплазіями МЗ (n=55) в подальшому використовували для оцінки динаміки їх змін в період лікування пацієнтів.

Серед гематологічних маркерів визначали: вміст гемоглобіну, гематокрит, MCV (середній об'єм еритроциту), MCH (середня маса

гемоглобіну в еритроциті), МСНС (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті), кольоровий показник, ШОЕ, концентрацію еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, розраховували лейкоформулу; біохімічних – вміст у крові загального білку, альбумінів, глобулінів, сечовини, креатиніну, білірубину загального, білірубину прямого, білірубину непрямого, глюкози, кальцію, неорганічного фосфору, Са/Р, холестерину, визначали білковий коефіцієнт, індекс де Рітца (АлАТ/АсАТ), активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази,  $\alpha$ -амілази, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), гемостазіологічних – активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого відношення (INR) та вмісту фібриногену.

Протромбіновий індекс – відношення часу згортання контрольної плазми після додавання тканинного тромбопластину (стандартного протромбінового часу) до часу згортання досліджуваної плазми, виражається у відсотках.

Міжнародне нормалізоване відношення – базується на порівнянні показників протромбінового індексу досліджуваного зразка із значенням зсідання крові стандартизованих лабораторних тест-систем. Результат цього дослідження не залежить від способу визначення протромбінового часу та чутливості реагентів.

*Клінічна апробація клейової пов'язки для захисту післяопераційної рани.*  
Проведено вивчення доцільності використання в післяопераційний період захисної пов'язки із медичного клею БФ-6 на рани з метою оптимізації перебігу регенерації.

За первинного прийому кішок аналізували анамнестичні дані, проводили клінічне обстеження, гематологічне (загальноклінічних і біохімічних маркерів) і гемостазіологічне дослідження. Клінічну стадію захворювання (сTNM) встановлювали на основі результатів клінічного, рентгенологічного, ультразвукового та гістологічного досліджень.

Ультрасоно- і рентгенографію використовували для виявлення можливих метастазів, насамперед у грудній порожнині. Методики зазначених дослідження у кішок із пухлинами МЗ наведено вище в цьому розділі.

Дослідження проводили в двох групах – дослідній (n=35) і контрольній (n=32) (табл. 2.2). До кожної з них було включено кішок віком від 8 до 12 років, масою тіла від 3,5 до 5 кг, в яких діагностували спонтанні множинні злоякісні новоутворення МЗ (кількість неоплазій – дві та більше), I–III клінічної стадії без метастазування у віддалені ділянки тіла, зокрема грудну та/або черевну порожнину (T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>).

У пацієнтів обох груп, із застосуванням високочастотного електрохірургічного апарату ЕХВЧ-120РХ «Надія-4» (НДІ прикладної електроніки, Україна), проводили одноетапну білатеральну мастектомію, поєднану із екстирпацією регіонарних лімфатичних вузлів (пахвових і пахових).

Таблиця 2.2

**Склад дослідної і контрольної груп за визначення ефективності рідкої захисної пов'язки**

Клінічна стадія		Група	
		контрольна	дослідна
I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	7	8
II	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	9	8
	T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	9	7
III	T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub>	10	9
ВСЬОГО		35	32

За проведення білатеральної мастектомії використовували наступну схему знеболювання. Премедикація включала в себе пероральне використання габантину (діюча речовина габапентин, виробник ТОВ «Фарма Старт», Україна) у дозі 50–70 мг/кг, підшкірного введення буторфану (діюча речовина буторфанол (у формі тартрату), виробник ТОВ «Бровафарма», Україна) у дозі

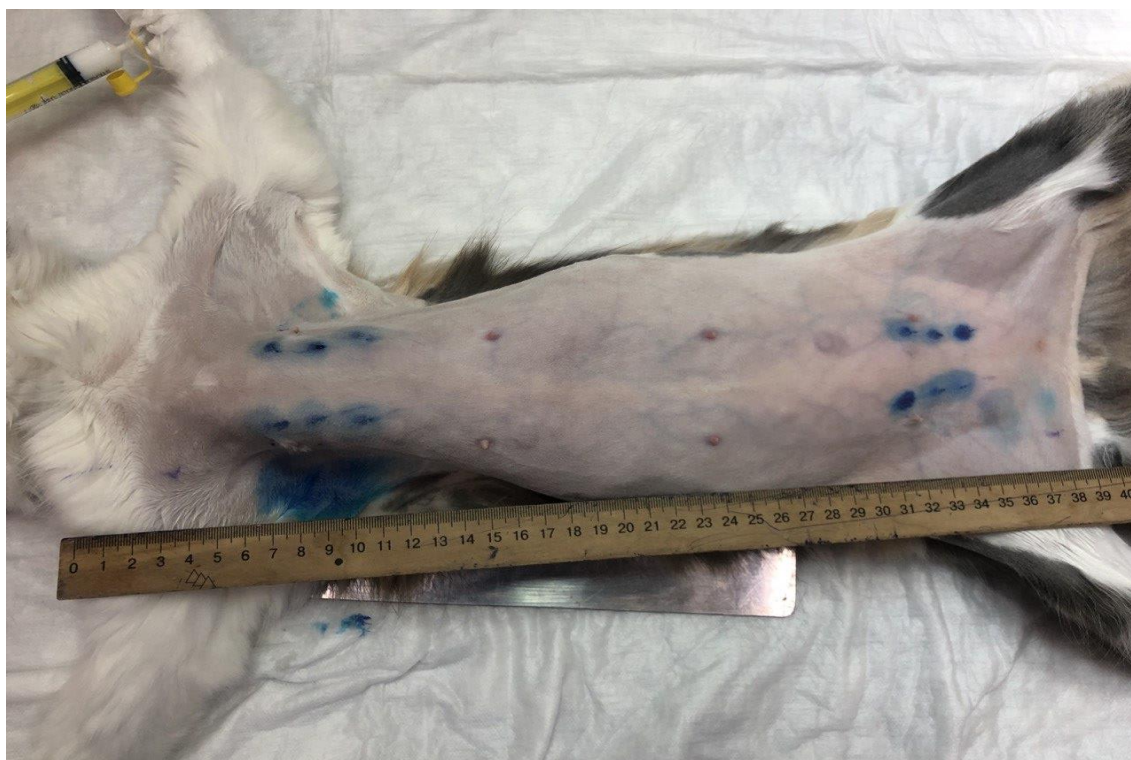
0,2 мл/5 кг маси тіла (0,4 мг буторфанолу на 1 кг маси тіла) та атропіну сульфату (діюча речовина атропін, виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) у дозі 0,02 мг/кг. Застосування зазначеної схеми премедикації забезпечувало адекватний рівень інтраопераційного знеболення за використання в подальшому пропофолу.

Для загальної анестезії у пацієнтів використовували внутрішньовенне введення пропофолу (діюча речовина пропофол, виробник ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна) у дозі 2–6 мг/кг. Підтримуюча доза цього препарату становила 0,2 мг/кг/хв., або 2 мг/кг кожні 5 хв.

Перед операцією (приблизно за 10 хв. до її початку) поряд із першими і четвертим пакетами МЗ внутрішньошкірно ін'єктували 0,2–0,5 мл водного розчину метиленового синього (концентрація 0,05 %), який накопичувався у лімфатичних вузлах та слугував орієнтиром їх локалізації (рис. 2.2). За хірургічного втручання висікали: шкіру, тканини МЗ, оточуючу підшкірну клітковину, а за інвазії у підлеглий тканини – додатково ділянки уражених м'язів. Краї операційної рани з'єднували безперервним внутрішньошкірним швом поліпропіленом 3/0 (2 metric) (шов Холстеда), який додатково «укріплювали» в 3–4 точка вузлуватими швами, або вузлуватими швами поліпропіленом або мефілом 2/0 (3 metric). Шви накладали тільки на шкіру, враховуючи висічення як молочної залози, так і підшкірної клітковини в цій ділянці. За проведення одноетапної білатеральної мастектомії, незважаючи на широке розходження країв рани, дефіцит шкіри був відсутній, а натяг – помірний, що дозволяло використовувати безперервний шов. Порожнину, утворену між шкірою і м'язовими шарами грудної і черевної стінок дренивали протягом 5–7 діб із використанням внутрішньовенних катетерів, що попереджало формування сероми.

Одразу після закінчення операції тваринам вводили внутрішньовенно глутаргін (40 % розчин, діюча речовина аргініну глутамат, виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) в дозі 0,15–0,2 мл/кг, розчиненим у стерофундині ISO (ізотонічний розчин електролітів, виробник

Б. Браун Мельзунген АГ/В, Німеччина) із швидкістю 20 мл/год., загальний об'єм 100–140 мл.



**Рис. 2.2. Методика забарвлення регіонарних лімфатичних вузлів 0,05 % водним розчином метиленового синього**

В післяопераційний період пацієнтам контрольної і дослідної груп призначали нестероїдний протизапальний засіб мелоксивет (дворазово з інтервалом 24 год. підшкірно у дозі 0,2 мг мелоксикама на 1 кг маси тіла; виробник – ПрАТ «ВНП «Укрзооветпромстач», Україна), а також протягом 7–10 днів внутрішньовенно: цефтріаксон (виробник ПП «O.L.KAR.-АгроЗооВет-Сервіс», Україна) один раз на добу у дозі 30 мг/кг та метронідазол (діюча речовина метронідазол, виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) у дозі 15 мг/кг двічі на добу.

У кішок контрольної групи, після накладання швів, післяопераційні рани обробляли за загальноприйнятою схемою: впродовж перших трьох діб два рази на добу використовували бетадин (10 % розчин, діюча речовина повідон-йод; виробник – ЗАТ «Фармацевтичний завод Егіс», Угорщина), а в

подальшому двічі на добу протягом 7–10 днів – мазь левомеколь (діючі речовини хлорамфенікол (левоміцетин) і метилурацил; виробник – ПрАТ «Фармацевтична фабрика «Віола», Україна).

У тварин дослідної групи, після накладання швів, на операційну рану наносили рідку пов'язку (клей медичний БФ-6): одразу після операції, а потім із інтервалом 3 дні до завершення перебігу процесів регенерації рани. За нанесення медичного клею безпосередньо після операції, попередньо 3 % розчином перекису водню очищали шви і оточуючу ділянку від забруднень (зокрема, згустків крові). Перед повторним нанесенням клею БФ-6 очищали поверхню операційної рани від залишків рідкої пов'язки, шви обробляли бетадином. Клей медичний БФ-6 (виробник – ВАТ «Лубнифарм») представляє собою спиртовий розчин модифікації фенолоформальдегідної смоли, полівінілбутиролю та каніфолі, пластифікований пластифікатором.

Оцінка перебігу механізмів регенерації післяопераційних ран включала аналіз термінів їх загоєння з урахування стадійності процесу. Контроль здійснювався до формування вираженого сполучно-тканинного рубця (максимальний термін – 20 діб).

Ефективність застосування клейової пов'язки обґрунтовували результатами визначення гемостазіологічних маркерів (вмісту у крові фібриногену, показників АЧТЧ, ПЧ, розрахунку протромбінового індексу та INR) із використанням ветеринарного аналізатора Pushkang MSC100V (Китай) до операції та по проходженню 3, 7, 10, 14 та 21 діб.

Контроль виникнення рецидивів і метастазів здійснювали клінічно та методами візуальної діагностики (ультрасоно- та рентгенографія). Рентгенографію проводили в двох проєкціях – прямій і боковій. Періодичність дослідження онкохворих кішок: впродовж першого року після хірургічного втручання – один раз на три місяці, в подальшому – з інтервалом шість місяців.

*Визначення клінічної ефективності ад'ювантного протоколу лікування кішок із новоутвореннями МЗ.* Наступний етап включав клінічну апробацію розробленого протоколу лікування в умовах лікарень ветеринарної медицини.

Для цього було сформовано дві групи тварин – контрольну та дослідну. Один із факторів, який впливає на результати лікування – клінічна стадія захворювання. Тому до кожної із груп включали кішок із I, II і III стадіями (за класифікацією Owen (1980), в модифікації Borrego et al. (2009) та McNeill et al. (2009)). Загальна кількість кішок у контрольній групі становила 51, дослідній – 54 особи (табл. 2.3). Тварини, віком від 2 до 17 років відносились до різних порід, а також були представлені метисами. Приймаючи до уваги широкі вікові межі пацієнтів, з метою об'єктивної оцінки результатів лікування, ефективність запропонованого протоколу окремо визначали у тварин із різницею у віці три-чотири роки: до 3; 3–5; 5–9; старші 9. Патоморфологічно неоплазії M3 відносились до карцином.

Таблиця 2.3

**Склад дослідної і контрольної груп за визначення ефективності протоколу лікування**

Клінічна стадія		Група	
		контрольна	дослідна
I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	7	8
II	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	12	12
	T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	12	12
III	T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub>	20	22
всього		51	54

Хірургічне втручання в обох групах зводилось до високочастотної електрохірургічної білатеральної мастектомії та одночасної екстирпації регіонарних лімфатичних вузлів. Техніка оперативного втручання подібна наведеній вище. Обробка операційних ран передбачала нанесення на них медичного клею БФ-6 після накладання швів. Поновлення його шару проводили один раз на три дні за методикою, описаною вище.

Знеболювання тварин включало премедикацію комбінацією фармакологічних засобів: габантину (перорально, доза 50–70 мг/кг),

буторфану (підшкірно, доза 0,4 мг буторфанолу на 1 кг маси тіла), атропіну сульфату (підшкірно, доза 0,02 мг/кг) та анестезію пропофолом (внутрішньовенно, доза: основна 2–6 мг/кг, підтримуюча – 0,2 мг/кг/хв. або 2 мг/кг кожні 5 хв.).

В якості антибактеріальної терапії впродовж 7–10 днів післяопераційного періоду кішкам внутрішньовенно призначали цефтріаксон (один раз на добу, доза 30 мг/кг) і метронідазол (двічі на добу, доза 15 мг/кг).

Підтримуюча терапія, яку проводили після мастектомії, включала внутрішньовенне введення 40 % розчину глютаргіну у дозі 0,15–0,2 мл/кг в стерофундині ISO загальним об'ємом 100–140 мл із швидкістю 20 мл/год.

Після мастектомії кішки обох груп отримували ад'ювантну хіміотерапію за протоколом DC: доцетаксел (препарат доцетаксел «Эбеве» внутрішньовенно у дозі 20 мг/м<sup>2</sup>) у поєднанні із циклофосфамідом (фармакологічний засіб ендоксан внутрішньовенно у дозі 200 мг/м<sup>2</sup>). Перший курс хіміотерапії проводили через 7–8 днів після хірургічного втручання, в подальшому з інтервалом 3 тижні. Загальна кількість курсів – 4–6. Тваринам дослідної групи додатково призначали мелоксикам у метрономному режимі (лікарський засіб мелоксивет перорально протягом 4–6 місяців у дозі 0,2 мг/кг).

Доцетаксел «Эбеве» (діюча речовина – доцетаксел; код АТХ L01C D02 – Протипухлинні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Таксани; виробник – EBEWE Pharma/Унтерах-ам-Аттерзее, Австрія) у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> площі тіла вводили внутрішньовенно (повільно), розчиненим 5 % розчині глюкози або 0,9 % розчині натрію хлориду. За розрахунку необхідного об'єму розчину враховували, що концентрація доцетакселу не повинна перевищувати 0,74 мг/мл.

Ендоксан (діюча речовина – циклофосфаміду моногідрат; код АТХ L01A A01 – Протипухлинні засоби. Алкілюючі сполуки. Аналоги азотистого іприту. Циклофосфамід; виробник – Baxter Oncology GmbH, Галле/Вестфалія,

Німеччина) застосовували внутрішньовенно (повільно) у дозі 200 мг/м<sup>2</sup> площі тіла, розчиненим в фізіологічного розчину (із розрахунку 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду на 200 мг ендоксану)

Інтервал між інфузіями доцетакселу і ендоксану складав одну годину.

Мелоксивет (діюча речовина – мелоксикам; код АТХ М01А С06 – Нестероїдні протизапальні засоби; виробник – ПАТ ВВП «Укрзооветпромстач» Київ, Україна) призначали, починаючи із другого дня, перорально у дозі 0,2 мг/кг один раз на добу протягом 4–6 місяців.

Схема проведення лікування в обох групах представлена у табл. 2.4. У табл. 2.5 наведено режими застосування фармакологічних засобів, які були призначені онкохворим кішкам після проведення одноетапної білатеральної мастектомії. Обрана схема призначення мелоксивету узгоджується із опублікованою інформацією щодо можливості тривалого застосування (більше 3 місяців) препаратів на основі мелоксикаму у добових дозах: Leo et al. (2014), <sup>b</sup>Petrucci et al. (2021) – 0,05 мг/кг; Borrego et al. (2009) – 0,025–0,2 мг/кг; Charlton et al. (2013), Munday et al. (2022) – 0,1–0,2 мг/кг.

Таблиця 2.4

#### Схема лікувальних протоколів за неоплазій молочної залози у кішок

Групи	Протокол		
	оперативне втручання	Фармакотерапія (за діючою речовиною)	
		хіміотерапія	НПЗЗ
контроль	Білатеральна мастектомія	доцетаксел (внутрішньовенно у дозі 20 мг/м <sup>2</sup> ) + циклофосфамід (внутрішньовенно у дозі 200 мг/м <sup>2</sup> ) Загалом 4–6 курсів із інтервалом 3 тижні	-
дослід		мелоксикам (перорально у дозі 0,2 мг/кг протягом 4–6 місяців)	

**Протокол проведення ад'ювантної хіміотерапії DC та застосування  
мелоксикаму у кішок із пухлинами M3**

Тиждень/день	доцетаксел	циклофосфамід	мелоксикам
1	X / 1 день	X / 1 день	X / щоденно
2			
3			
4	X / 1 день	X / 1 день	
5			
6			
7	X / 1 день	X / 1 день	
8			
9			
10	X / 1 день	X / 1 день	
11			
12			
13	X / 1 день	X / 1 день	
14			
15			
16	X / 1 день	X / 1 день	

X – тижні проведення хіміотерапії

1 день – дні тижня, коли застосовували хіміотерапевтичні препарати.

Корегуючу терапію проводили за наявності виражених побічних ефектів, обумовлених токсичним впливом хіміотерапії. Перед черговим курсом хіміотерапії визначали гематологічні і біохімічні показники крові.

Перебіг післяопераційного періоду та ефективність проведеного лікування контролювали шляхом клінічного огляду тварини і ділянки хірургічного втручання (до зняття швів протягом перших 10–14 днів щоденно, в подальшому через кожні 2–3 тижні); гемостазіологічних досліджень (перед

мастектомією, протягом перших двох тижнів на 3, 7, 10 і 14 добу, потім перед кожним курсом хіміотерапії); рентгенографії та ультразвукової діагностики (протягом лікування – один раз на місяць, після його закінчення – кожні 3 місяці).

Після одноетапної білатеральної мастектомії за різних клінічних стадій та віку визначали середню тривалість періодів: виживання і безрецидивного, а також післяопераційні ускладнення відносно загоєння ран, побічні ефекти ад'ювантної терапії, локацію і терміни розвитку рецидивів і метастазів.

Середню тривалість виживаності визначали як період від закінчення курсу лікування до загибелі кішки незалежно від причини (Vorregero et al., 2009). Медіану безрецидивного періоду визначали як проміжок часу між завершення лікування до задокументованого прогресування захворювання, що проявлялось появою рецидивів в ділянці оперативного втручання (розташування шва та поряд на відстані до 2 см) або метастатичних вогнищ в регіонарних лімфатичних вузлах або віддалених тканинах (Gemignani et al., 2018).

За визначення частоти побічних ефектів на тлі проведеної хіміотерапії у кішок дослідної і контрольної груп проводили розрахунок довірчого інтервалу (використовувати функцію confidence у програмі Microsoft Excel). Довірчий інтервал – діапазон значень, в межах якого очікується, що середня частота прояву певної клінічної ознаки в популяції буде знаходитися з ймовірністю 95% (вказує на діапазон, в якому можуть міститись реальні результати). На бланках результатів інтервали впевненості завжди зображуються у вигляді мінімальної і максимальної меж.

## **Висновок до розділу 2**

Методичний підхід враховував поставлену мету і завдання дослідження. Враховуючи, що заплановані дослідження виконувались на тваринах, обов'язковим було дотримання відповідних законів та конвенцій щодо захисту тварин, що було забезпечено використанням щадних технік хірургічного

втручання (зокрема, застосуванням електрохірургічного коагулятора), відбору патологічного матеріалу (тонкоголкова біопсія), адекватним знеболюванням, та підтверджено актом біоетичної експертизи. Вибір протоколу лікування та дозування хіміотерапевтичних засобів проводили, виходячи із настанов для мінімізації можливих побічних ефектів.

Проведення дослідження передбачало використання сучасного обладнання. Зокрема, для оцінки гемостазіологічного статусу – комбінованого ветеринарного аналізатора, який дозволяв визначати біохімічні і коагуляційні показники (Pushkang MSC100V, Китай); гематологічних маркерів – гематологічного аналізатора Rayto RT-7600 VET (Китай). З метою верифікації метастатичних вогнищ використовували сучасні апарати: рентгенологічний – Perlong Medical Equipment PLX 100 та ультразвуковий – Toshiba XG (SSA-790A) Aplio XG).

## РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 3.1. Фактори ризику та особливості перебігу пухлин молочної залози у кішок

#### 3.1.1. Оцінка ризику та поширення неоплазій молочної залози у кішок

Аналітична оцінка рівня захворюваності кішок на новоутворення впродовж 2018–2023 років (табл. 3.1) засвідчила динамічне збільшення як загальної кількості онкохворих тварин (в 2 рази – з 523 до 1045 особин), так і частки пухлин МЗ в структурі неоплазійної патології (в 2,2 рази).

Таблиця 3.1

#### Динаміка захворюваності кішок на неоплазії МЗ в період 2018–2023 роки

Роки	Онкохворі кішки, n	Неоплазії молочної залози						
		всього		злякисні		доброякісні		злякисні / доброякісні
		% від онкохворих	n	n	%	n	%	
2018	523	19,5	102	61	59,8	41	40,2	1,5/1
2019	614	23,8	146	101	69,2	45	30,8	2,2/1
2020	728	27,9	203	152	74,9	51	25,1	3/1
2021	799	34,0	272	211	77,6	61	22,4	3,5/1
2022	929	41,8	388	313	80,7	75	19,3	4,2/1
2023	1045	43,5	455	404	88,8	51	11,2	7,9/1

Встановлена негативна тенденція щодо збільшення в 5,3 рази частки злякисних гістопатологічних типів по відношенню доброякісних новоутворень МЗ: з 1,5/1 до 7,9/1, тобто у 5,3 рази. Причому, зрушення рівноваги в бік злякисних пухлин мало тенденцію до посилення: якщо в період з 2018 по 2020 роки зазначений показник збільшився в 2 рази, то з 2020 по 2023 роки – вже в 2,6 рази. Зазначена динаміка захворюваності кішок на

новоутворення МЗ, ймовірно зумовлена як об'єктивними, так і суб'єктивними чинниками: недостатньою просвітницькою роботою відносно ознайомлення власників із причинами розвитку пухлин МЗ, їх клінічним проявом та напрямками профілактики, недостатнім рівнем стерилізації в оптимальні для цього терміни (як правило, до 1,5-річного віку), неконтрольованим використанням засобів для корекції статевої поведінки, відсутністю єдиного реєстру онкохворих тварин та діагностичних і лікувальних протоколів. Виявлені закономірності вказують на нездатність наявних профілактичних заходів, а також діагностичних і лікувальних протоколів зупинити ріст захворюваності кішок на новоутворення.

Результати оцінки ризику виявлення новоутворень МЗ залежно від віку тварин дозволили стверджувати про наявність кореляції між цими показниками (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

### Захворюваність на новоутворення МЗ кішок різних вікових груп

Вік, років	Новоутворення молочної залози						злюякісні/доброякісні
	загалом*		злюякісні**		доброякісні**		
	п	%	п	%	п	%	
≤ 1	61	3,9	22	36,1	39	63,9	0,6/1
2–3	153	9,8	90	58,8	63	41,2	1,4/1
4–5	208	13,3	147	70,7	61	29,3	2,4/1
6–7	235	15,0	168	71,5	67	28,5	2,5/1
8–9	345	22,0	262	75,9	83	24,1	3,2/1
10–11	362	23,1	289	79,8	73	20,2	4,0/1
> 11	202	12,9	167	82,7	35	17,3	4,8/1
всього	1566	100	1242	79,3	324	20,7	3,8/1

\* - відносно загальної кількості онкохворих кішок; \*\* - відносно загальної кількості пухлин у межах вікової групи

Серед кішок із пухлинами МЗ тварини віком до одного року становили лише 3,9 %, тоді як пік захворюваності приходився на 8–9- і 10–11-річних

пацієнтів (22 і 23,1 %, відповідно). Одночасно із підвищенням віку тварин реєстрували збільшення частки злоякісних неоплазій по відношенню до доброякісних (в 8 разів, з 0,6/1 до 4,8/1). Лише у кішок на першому році життя кількість доброякісних пухлин переважає над злоякісними. Зазначена вікова сприйнятливість, насамперед, зумовлена збільшенням кількості тварин із порушеннями гормонального статусу у кішок середньої і старшої вікової групи. Причому, дисгормональні порушення, які корелюють із віком, на нашу думку, частіше пов'язані із захворюваннями органів статевої системи внаслідок тривалого використання засобів гормональної контрацепції або відсутністю в'язок.

Вивчена схильність окремих порід кішок до неоплазій МЗ вказує на високий ризик їх розвитку у представників британської, шотландської, перської і сіамської порід, в яких показник захворюваності складав 9,5; 9,1; 8,6 та 8,2 %, відповідно (табл. 3.3).

*Таблиця 3.3*

### **Породна сприйнятливість кішок до пухлин МЗ**

Породи	загалом	
	n	%
Британська	149	9,5
Шотландська	142	9,1
Перська	135	8,6
Сіамська	128	8,2
Сфінкс	97	6,2
Девон-рекс	88	5,6
Мейн-кун	81	5,2
Бенгальська	75	4,8
Інші породи, захворюваність яких не перевищує 3 %	114	7,3
метиси	557	35,5
всього	1566	100

Частка хворих на неоплазії МЗ сфінксів, девон-рексів, мейн-кунів і бенгальських кішок знаходилась в межах 6 %. Близько третини всіх тварин із пухлинами МЗ (35,5 %) були представлені метисами. Визначену породну схильність потрібно розглядати для фактор ризику новоутворень МЗ, але із урахуванням суттєвого впливу на статистичні дані ступеня поширення певних порід у регіоні.

Рівень ризику розвитку новоутворень МЗ у кішок значною мірою пов'язаний із репродуктивним статусом (табл. 3.4). Найчастіше неоплазії діагностовано у тварин із нерегулярними (30,8 %) та поодинокими (33,8 %) в'язками на тлі верифікації злоякісних типів у 71,8–78,2 % випадків. За відсутності або поодиноких в'язок, порівняно із стерилізованими тваринами ризик верифікації злоякісних типів підвищувався в 1,9 раза. У стерилізованих кішок та при використанні їх у розведенні із регулярними в'язками ймовірність новоутворень МЗ не перевищувала 20 %, серед них злоякісні нозологічні форми складали 41 та 54,2 %, відповідно.

Таблиця 3.4

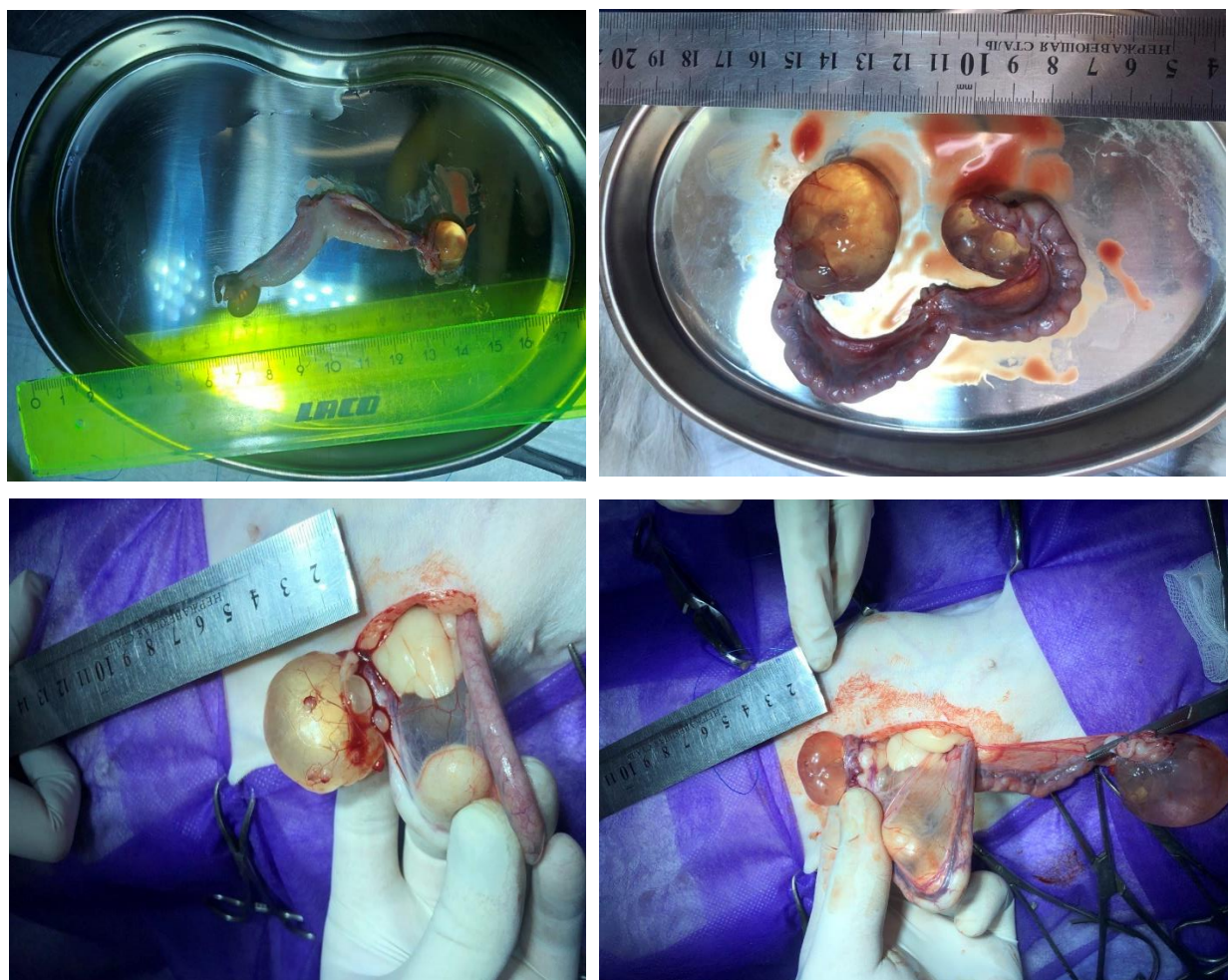
### Репродуктивний статус кішок із неоплазіями МЗ

Фактори ризику		Неоплазії молочної залози					
		загалом*		доброякісні**		злоякісні**	
		п	%	п	%	п	%
в'язки (n=1566)	регулярні планові	295	18,8	135	45,8	160	54,2
	нерегулярні	482	30,8	136	28,2	346	71,8
	поодинокі або відсутні	523	33,4	114	21,8	409	78,2
	стерилізовані	266	17,0	157	59,0	109	41,0
гормональна контрацепція (n=1566)	регулярна	650	41,5	76	11,7	574	88,3
	періодична	587	37,5	187	31,9	400	68,1
	не проводилась	329	21,0	141	42,9	188	57,1

\* – відносно загальної кількості онкохворих кішок; \*\* – відносно загальної кількості пухлин в межах групи

Регулярне використання засобів гормональної контрацепції підвищувало ризик неоплазій МЗ в 2 рази, періодичне призначення – в 1,8 рази, верифікації злоякісної трансформації – в 1,5 та 1,2 рази, відповідно. Регулярне використання засобів для корекції статевої поведінки підвищувало ризик діагностики злоякісних нозологічних форм в 1,5 рази.

Згідно наших спостережень, приблизно у 30 % кішок, які страждали на новоутворення МЗ, діагностували фолікулярні кісти яєчників (рис. 3.1).



**Рис. 3.1. Кісти яєчників, спричинені застосування засобів гормональної контрацепції**

Аналіз анамнестичних даних засвідчив високу ймовірність їх утворення на тлі неконтрольованого спеціалістами ветеринарної медицини ситуативного використання власниками засобів гормональної контрацепції. Враховуючи відсутність патогномонічних симптомів за кістозного ураження яєчників,

можна припускати їх тривалий вплив на тканини МЗ і високий ризик одночасної наявності на момент діагностування пухлин МЗ фіброзно-кістозних змін у більшості пакетів МЗ. Тому, на нашу думку, у кішок найбільш оптимальним варіантом хірургічного лікування є білатеральна мастектомія.

В онкологічній практиці (на основі результатів клінічних, рентгенологічних, ультразвукових, морфологічних досліджень та з урахуванням критеріїв патогістологічної класифікації) найчастіше діагностували новоутворення МЗ II (29,6 %) та III (31,7 %) клінічних стадій, тоді як I і IV стадії – виявляли в межах 20 % випадків (табл. 3.5). Відносно першої клінічної стадії, кількість кішок із другою стадією збільшувалась в 1,5 раза, третьою – в 1,6 раза. Кількість пацієнтів із четвертою клінічною стадією (19 % від всього загалу злоякісних пухлин) подібне рівню захворюваності на першу стадію (19,7 %). Зниження частки кішок із четвертою стадією, ймовірно, пов'язане із їх загибеллю внаслідок прогресування захворювання, що узгоджується із наявністю метастазів у віддалених тканинах.

*Таблиця 3.5*

**Структура спонтанних злоякісних неоплазій МЗ за клінічною стадією**

Клінічна стадія	Новоутворення молочної залози	
	n	%
I (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	245	19,7
II (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	368	29,6
III (T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> ; T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub> )	394	31,7
IV (T <sub>1,2,3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>1</sub> )	235	19,0
всього	1242	100

Згідно із клінічними спостереженнями (табл. 3.6), у кішок доброякісні пухлини в абсолютній більшості випадків були одиничними (84,9 %), їх локалізація в двох пакетах МЗ встановлена лише у 9,5 %, трьох – 5,6 % тварин.

На відміну від доброякісних, за злоякісних новоутворень одиничні вогнища діагностували у п'ятій частині всіх пацієнтів (20,8 %), максимальну частку становили кішки із ураженням двох пакетів МЗ (41,9 %), мінімальну – залученням чотирьох пакетів МЗ (16,7 %). Кількість пацієнтів, в яких підтверджували наявність пухлин в трьох пакетах складала 20,6 % від загальної кількості кішок із злоякісними новоутвореннями МЗ. Незначна частка тварин із розвитком неоплазій в п'яти пакетах МЗ, ймовірно, обумовлена високим рівнем летальності у таких пацієнтів.

Таблиця 3.6

**Множинність пухлинного ураження МЗ у кішок**

Кількість уражених пакетів	Неоплазії			
	злоякісні		доброякісні	
	п	%	п	%
1	258	20,8	275	84,9
2	521	41,9	31	9,5
3	256	20,6	18	5,6
4	207	16,7	-	-
всього	1242	100	324	100

Оцінка ступеня ризику за кількістю залучених до захворювання пакетів МЗ дозволила встановити, що збільшення кількості пухлинних вогнищ корелює із ймовірністю міграції ракових клітин в судини і утворенням метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (табл. 3.7). Відносно тварин із одиничною неоплазією МЗ, за наявності двох пухлин частка кішок із верифікованою ангіо- та/або лімфатичною інвазією збільшилась в 2,1 раза, трьох – 3 рази, чотирьох – 4,2 рази; метастазами в лімфатичні вузли – в 3,8; 6,0; 9,0 рази, відповідно. Таким чином, кількість уражених пакетів МЗ може слугувати додатковим прогностичними фактором перебігу захворювання, який відображає ризик ангіо- та лімфоінвазії.

**Судинна інвазія та ураження лімфатичних вузлів за злоякісних  
неоплазій МЗ у кішок (n =1242)**

Кількість уражених пакетів	n <sub>заг.</sub>	Ангіо-/лімфоінвазія*		Ураження лімфатичних вузлів*	
		n	%	n	%
1	258	49	19,0	17	6,6
2	521	208	39,9	130	25,0
3	256	148	57,9	102	39,8
4	207	118	79,2	89	59,7

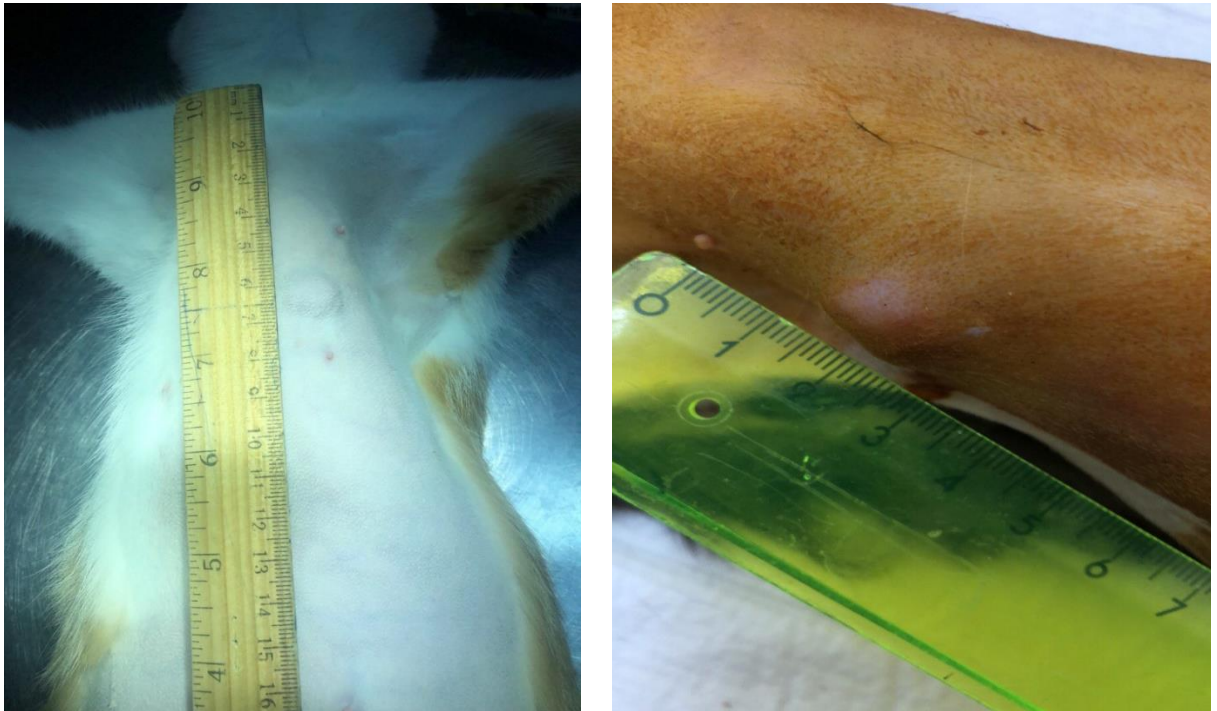
\* – частка від загальної кількості тварин у групі (n<sub>заг.</sub>)

Загалом, клінічні ознаки новоутворень МЗ у кішок надзвичайно різноманітні, але часто пухлини були з'єднані із оточуючими тканинами, супроводжувались вираженим болем, мали на поверхні значні за об'ємом некротизовані ділянки, характеризувались горбистою поверхнею і неоднорідною за щільністю структурою. Одна із основних особливостей перебігу неоплазій МЗ у кішок – висока ймовірність швидкого прогресування захворювання, що обґрунтовує необхідність скорочення терміну від постановки діагнозу до початку проведення лікувальних заходів.

Окремі клінічні випадки представлено на рис. 3.2–3.4. Перша стадія неоплазій МЗ, як правило, слабо відображається на загальному стані тварини, тому може власниками не визначатись. За другої та третьої стадій пухлинні вогнища візуалізували як за рахунок суттєвого збільшення розмірів, так і появи некротичних дефектів із витіканням ексудату та зниження індексу маси тіла.

Клінічну оцінку загального стану кішок та особливостей місцевих змін неоплазій МЗ обов'язково доповнювали результатами ультрасонографічного і рентгенологічного дослідження грудної і черевної порожнин з метою

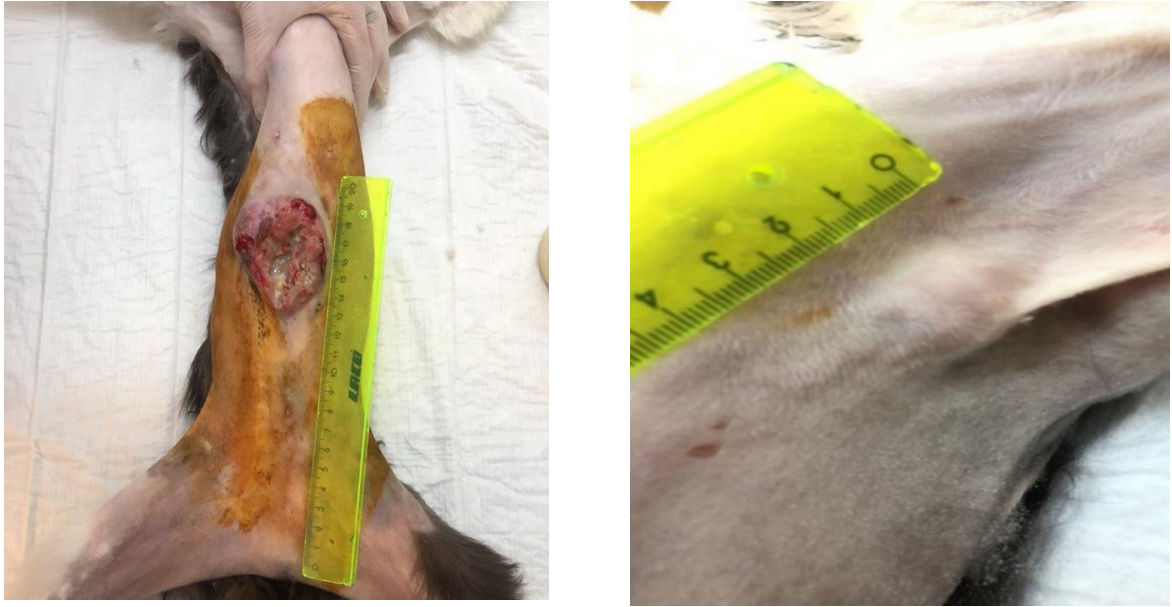
виявлення метастатичних осередків, наявність яких погіршує прогноз захворювання.



**Рис. 3.2. Неоплазії МЗ першої стадії (T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>)**



**Рис. 3.3. Злоякісна пухлина МЗ із ураженням регіонарного лімфатичного вузла (T<sub>3</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>)**



**Рис. 3.4. Збільшення об'єму лімфатичного вузла внаслідок метастазування за злоякісної пухлини МЗ (Т<sub>3</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>)**

Рентгенологічні ознаки дисемінації ракових клітин із формуванням метастатичних осередків представлено на рис. 3.5–3.8. Важливим прогностичним критерієм за метастазування злоякісних новоутворень МЗ в грудну порожнину є кількість осередків, особливості перебігу метастатичного плевриту та ступінь ураження легень. На рентгенограмах в двох проєкціях (рис. 3.5) представлено метастаз на тлі злоякісної пухлини МЗ у кішки, який характеризується округлою формою із рівними кордонами, однорідною структурою, значними розмірами (займає значну частину грудної порожнини).



**Рис. 3.5. Метастаз гігантських розмірів округлої форми із рівними контурами у грудній порожнині за злоякісної пухлини МЗ у кішки**

На рис. 3.6 показано невеликий за розмірами поодинокий метастатичний вузол, розташований поряд із серцем, який має округлу форму та нерівні краї. Плевральний випіт на рентгенограмі не визначається.



**Рис. 3.6. Рентгенологічне зображення поодинокого метастазу (форма – округла, краї – нерівні) в грудній порожнині у кішки із злоякісною пухлиною МЗ**

Клінічний випадок злоякісного неоплазійного ураження МЗ у кішки із наявністю у грудній порожнині округлих, більших за розмірами, метастазів одночасно із дрібними дисемінованими вогнищами представлено на рис. 3.7.



**Рис. 3.7. Рентгенограма грудної порожнини кішки із різними за розмірами і формою метастатичними осередками**

Рентгенологічні ознаки метастатичного плевриту і наявності випоту у грудній порожнині, які пов'язанні із злоякісним пухлинним ураженням МЗ у кішки показано на рис. 3.8.



**Рис. 3.8. Рентгенологічне зображення метастатичного плевриту із накопиченням у грудній порожнині ексудату**

За ультразвукової оцінки характеру метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів встановлено, що вони мали округлу форму, збільшені розміри (до 1,5–2,0 см), відмічалась відсутність зображення області воріт лімфовузла, збільшувалось співвідношення кортикального шару до воріт. Метастатично уражені лімфатичні вузли візуалізувались як гіпоехогенні утворення із різною ехоструктурою та нечітким, нерівним контуром (внаслідок залучення у неоплазійний процес оточуючих тканин).

За проведення ультразвукової оцінки уражених метастазами лімфатичних вузлів проводили диференційну діагностику від реактивних станів (запалення, обумовленого вірусною або бактеріальною інфекцією) та лімфом. Метастазовані лімфатичні вузли мали головним чином округлу форму, тоді як реактивні – овальну, за лімфоми – від овальної до округлої. Лімфатичні вузли із метастатичними осередками локалізувались вздовж дренажної сітки, реактивні – розташовувались та збільшувались в розмірі в напрямку осередку ураження, уражені лімфомою – розміщувались хаотично. Структура лімфатичних вузлів із метастазами була повністю або частково

зруйнована, тоді як у реактивних – залишалась збереженою, лімфом – збережена або зруйнована повністю.

### **3.1.2 Гістопатологічні особливості новоутворень молочної залози у кішок**

Важливу роль в прогнозуванні перебігу захворювання та визначенні ефективних протоколів лікування відіграє гістопатологічна верифікація неоплазій МЗ. Доведено та не викликає сумніву, що гістологічна верифікація, особливо у поєднанні із молекулярними маркерами, є важливою складовою оцінки перспектив видужання онкохворих кішок та підґрунтям для вибору оптимального протоколу (Hughes & Dobson, 2012). Але, незважаючи на пропозиції запровадження стандартизованих методик гістологічної верифікації (Matos et al., 2012) та нової системи оцінювання результатів (Mills et al., 2015), збір та інтерпретація такої інформації залишається ускладненими.

В структурі злякисних пухлин МЗ кішок (n=991) переважали тубулопапілярні карциноми, які становили 16,4 % від загальної їх кількості (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

#### **Нозологічні форми злякисних пухлин МЗ у кішок (n=991)**

Нозологічні форми	n	%
Тубулопапілярна карцинома	163	16,4
Солідна карцинома	119	12,0
Карцинома або саркома в доброякісній пухлині	110	11,1
Муцинозна карцинома	107	10,8
Неінфільтруюча ( <i>in situ</i> ) карцинома	106	10,7
Карциносаркома	98	9,9
Плоскоклітинний рак	95	9,6
Крибриформна карцинома	91	9,2
Мікропапілярна карцинома	73	7,4
Збагачена ліпідами карцинома	29	2,9

В межах 9–12 % реєстрували наступні нозологічні форми: солідна карцинома (12,0 %), карцинома або саркома в складі доброякісної пухлини (11,1 %), муциозна карцинома (10,8 %), карцинома *in situ* (10,7 %), карциносаркома (9,9 %), плоскоклітинний рак (9,6 %), крибриформна карцинома (9,2 %). Нечисленими гістопатологічними типами були мікропапілярна карцинома (7,4 %) та карцинома, збагачена ліпідами (2,9 %). Тобто, частота виявлення більшості нозологічних форм злоякісних неоплазій МЗ у кішок відрізняється незначно.

Серед всього загалу злоякісних неоплазій МЗ (1242 тварин), їх особливі типи (згідно Cassali et al., 2018) становили 20,2 % (251 кішки) (табл. 3.9). Найбільша частка особливих типів злоякісних новоутворень МЗ була представлена карциномою у складі змішаної пухлини (35,5 %) і тубулярною карциномою (31,9 %). Папілярну карциному діагностовано у 18,7 % тварин. Відносно рідко верифікували злоякісну аденоміоепітеліому і збагачену глікогеном карциному – у 7,6 та 6,3 % випадків, відповідно. Тобто, серед нозологічних форм особливих типів злоякісних пухлин частота виявлення карцином у змішаній пухлині (89 тварин) і тубулярних карцином (80 кішок) порівнянна із кількістю злоякісних пухлин (73–163 випадки в межах окремих гістопатологічних типів).

Таблиця 3.9

**Особливі типи злоякісних неоплазій МЗ (n=251)**

Гістологічні типи	n	%
Карцинома у змішаній пухлині	89	35,5
Тубулярна карцинома	80	31,9
Папілярна карцинома	47	18,7
Злоякісна аденоміоепітеліома	19	7,6
Збагачена глікогеном карцинома	16	6,3

Доброякісні неоплазії МЗ у кішок (n=324) (табл. 3.10) були представлені переважно фіброаденомами і доброякісними змішаними пухлинами, які

діагностували в 34,6 % та 29,6 % випадків, відповідно. Частота верифікації аденом і протокових папілом не перевищувала 20 % від загальної кількості доброякісних новоутворень МЗ. Зокрема, ймовірність виявлення папілом протоків нижча, порівняно із фіброаденомою і доброякісною змішаною пухлиною в 2 рази.

Таблиця 3.10

### Структура доброякісних пухлин МЗ (n=324)

Нозологічні форми	n	%
Фіброаденома	112	34,6
Доброякісна змішана пухлина	96	29,6
Аденома	67	20,7
Папілома протоки	49	15,1

Непухлинні доброякісні зміни функціональної тканини МЗ, які оцінюються як передпухлинний стан, діагностували рідше, ніж доброякісні неоплазії в 2,4 рази, злоякісні – 9,2 рази (табл. 3.11). Як правило, їх виявляли за обстеження тварин з приводу інших захворювань. Основною причиною виникнення непухлинних доброякісних змін МЗ є гормональний дисбаланс.

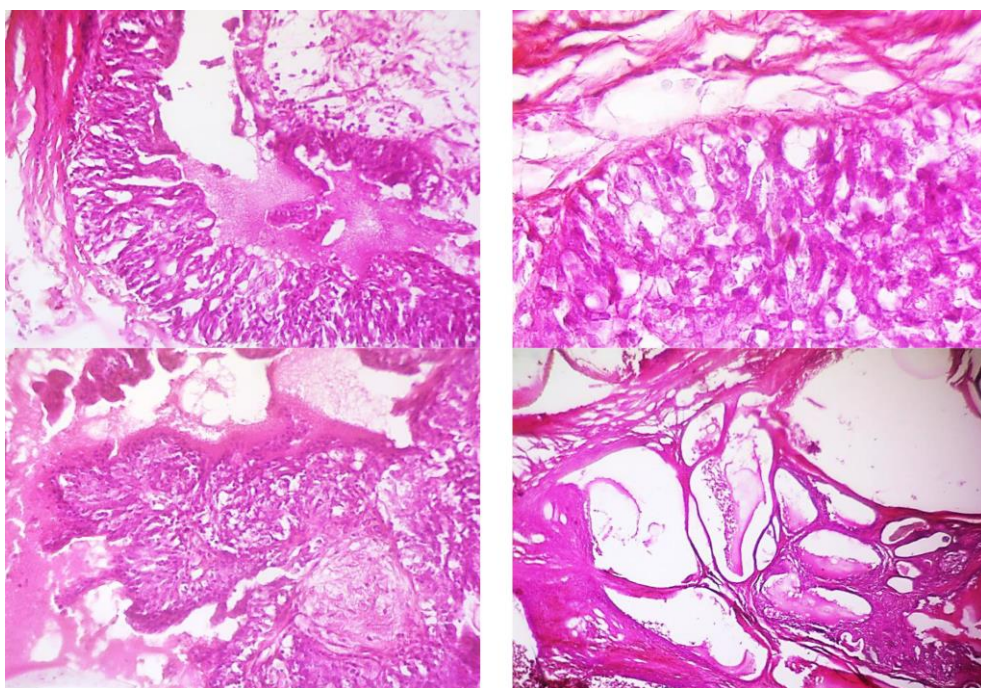
Таблиця 3.11

### Непухлинні доброякісні ураження МЗ (n=135)

Гістопатологічні типи	n	%
Фіброаденоматозні зміни (гіпертрофія молочної залози котів, гіпертрофія фіброепітелію), гіперплазія фіброепітелію	57	42,2
Гіперплазія часточок	24	17,8
Гіперплазія протоки	22	16,3
Ектазія протоки	19	14,1
Аденоз	13	9,6

В абсолютній більшості випадків (42,2 %) верифікували фіброаденоматозні зміни тканин МЗ, в 2,4–3 рази рідше – гіперплазію часточок (17,8 %) і протоків (16,3 %) та ектазію протоків (14,1 %). Кількість тварин із діагностованим аденозом не перевищувала 10 %.

Наведемо окремі гістопатологічні зразки новоутворень МЗ, які діагностовано за період проведення дослідження. Верифіковано змішану неоплазію МЗ, утворену на тлі дисгормональної дисплазії з вогнищами малігнізації епітелію та розвитку протокового раку (карциноми молочної залози) (рис. 3.9). Мікрокартина характеризувалась: кістозно розширеними протоками молочної залози; ділянками фіброматозу, розростання атипівих міоепітеліальних клітин; вогнищами атипівих поліморфних епітеліальних клітин; помірним анізокаріозом із візуалізацією великих ядерців; ділянками запальних інфільтратів, представленими сегментоядерними нейтрофілами; явищами застійної гіперемії. Тубулярні утворення складають <50%, форма ядер – плейоморфна, кількість мітозів – 2–3/10 ПЗВЗ.



**Рис. 3.9. Змішана пухлина (дисгормональна дисплазія+протоковий рак) МЗ. Зabarвлення: гематоксилін+еозин+толуїдиновий синій.36.×100–400**

За протокового раку (криброзного типу) МЗ визначали (рис. 3.10): комплекси атипових поліморфних клітин протокового епітелію з гіперхромними ядрами, що утворюють суцільні ракові поля та криброзні структури; інфільтрацію стромы атиповими клітинами; анізокаріоз; кістозне розширення окремих проток; розростання сполучної тканини; запальні лімфоцитарні і нейтрофільні інфільтрати; тубулярні утворення становлять >60%, форма ядер – плеїоморфна, кількість мітозів – 2–3/10 ПЗВЗ.

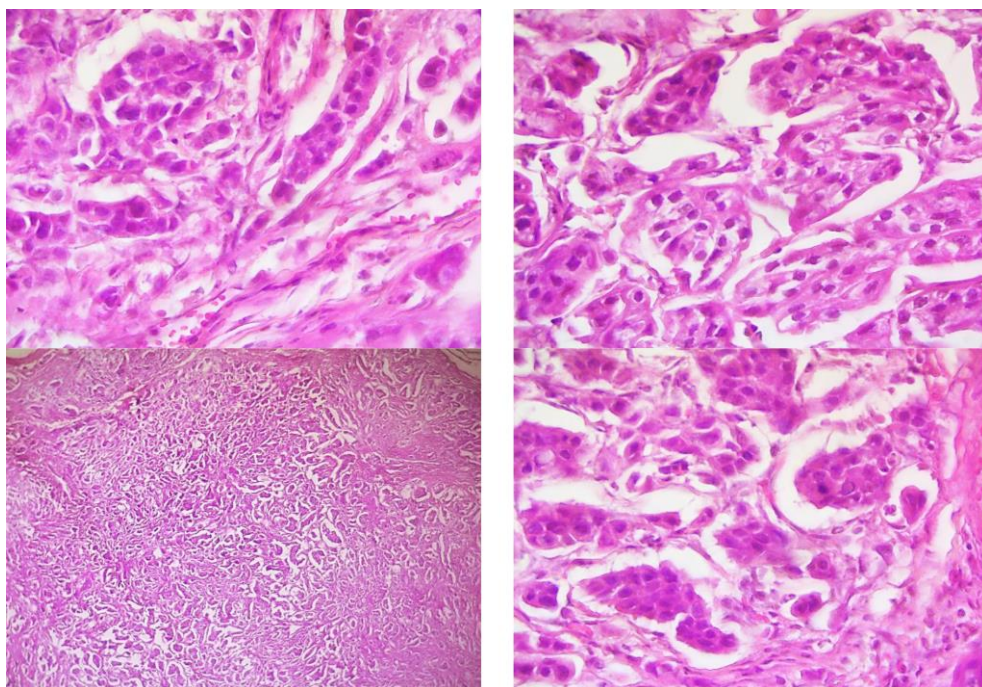
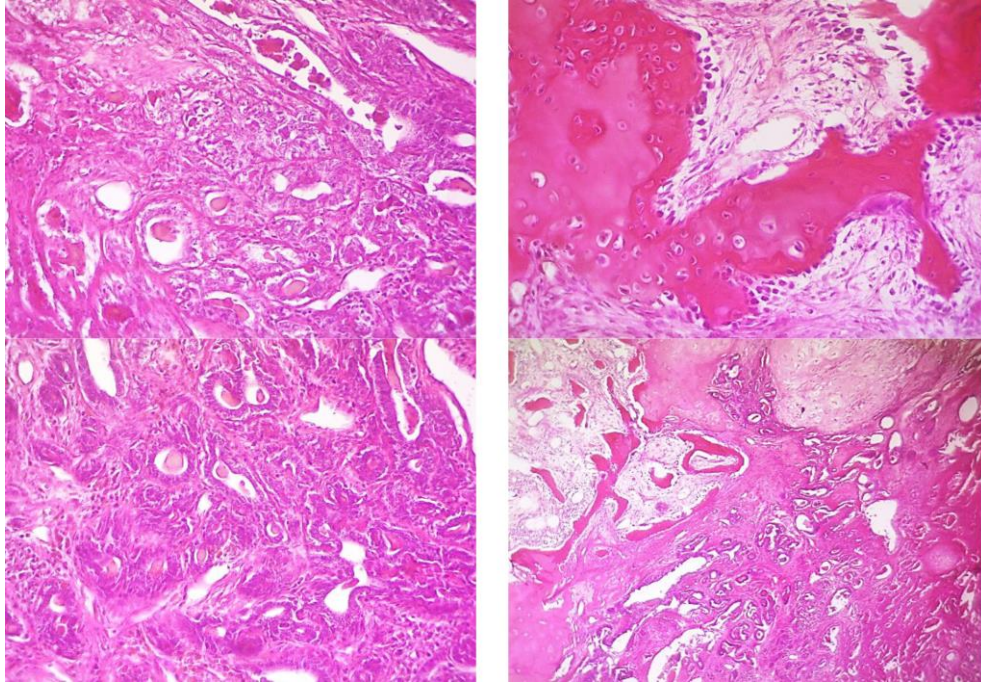


Рис. 3.10. Протоковий рак (карцинома, криброзний тип) МЗ.

**Забарвлення: гематоксилін та еозин, толуїдиновий синій. Зб.×100–400**

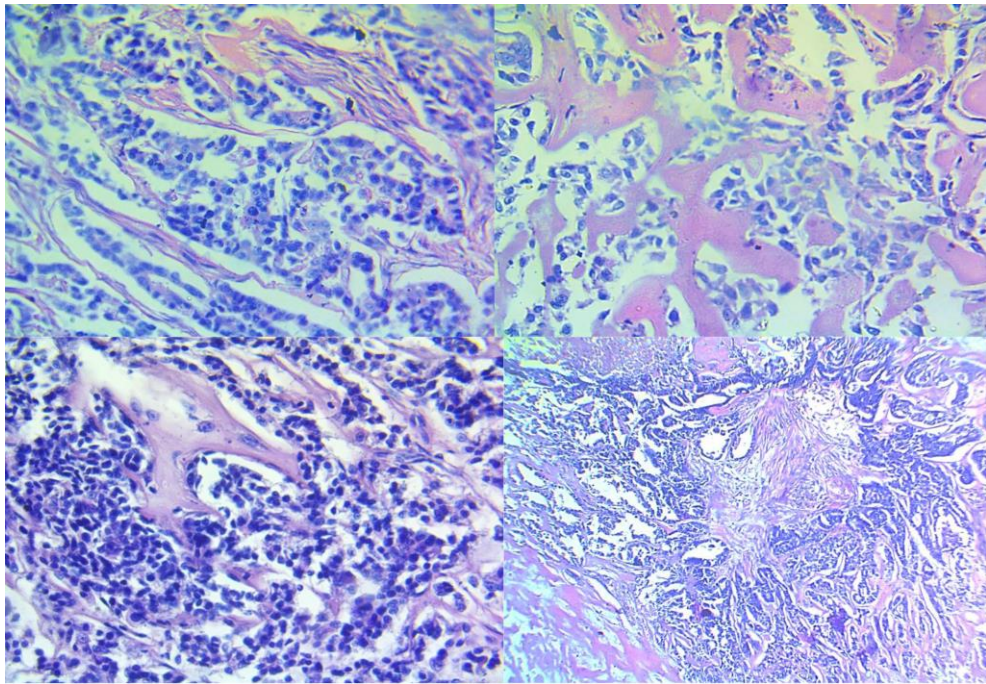
Мікрокартина змішаної пухлини МЗ, яка включала гістопатологічні ознаки фібро-хондро-міоепітеліоми з вогнищами малігнізації протокового епітелію (карциноми молочної залози) була представлена вогнищами атипових поліморфних епітеліальних клітин; анізокаріозом; ділянками фіброматозу, розростання атипових міоепітеліальних клітин; проліферацією сполучнотканинних компонентів; внутрішньодольковим фіброзом; вогнищами хондроматозу та осифікації; ділянками крововиливів та некрозів, мітотичним індексом – 3–4/10 ПЗВЗ (рис. 3.11).



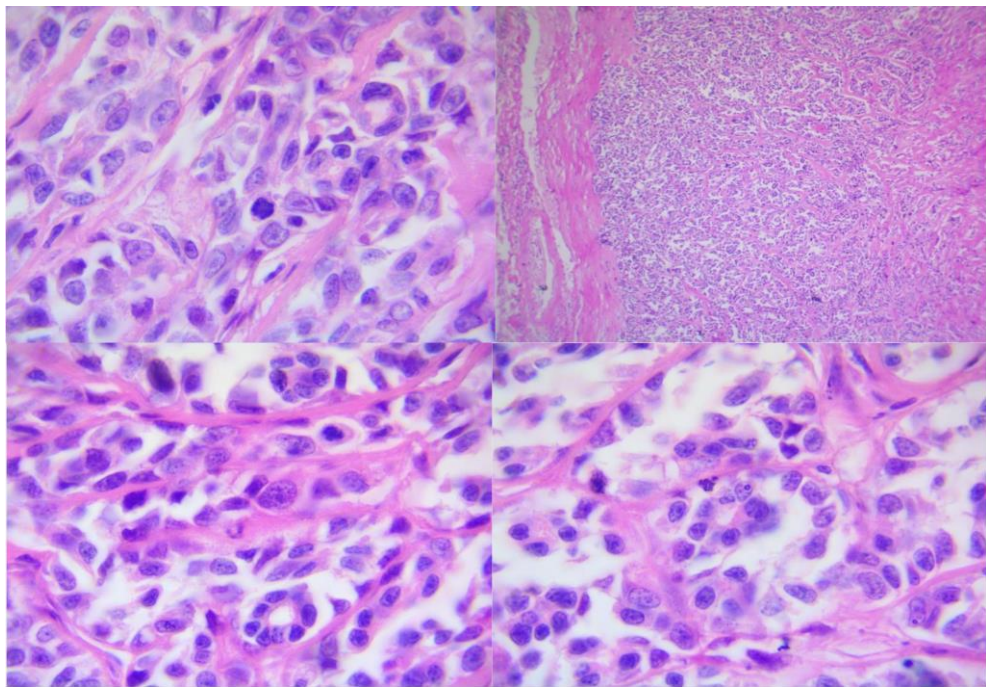
**Рис. 3.11. Змішана пухлина МЗ (фібро-хондро-міоепітеліома – протоковий рак). Забарвлення: гематоксилін та еозин, толуїдиновий синій. 36.×100–400**

Аденокарцинома МЗ (рис. 3.12) патоморфологічно характеризувалась комплексом атипових поліморфних епітеліальних клітин з гіперхромними ядрами, які формують солідні ракові поля, а також масивними вогнищами некрозів у центрі часточок. Тубулярні утворення складали <40%, форма ядер була плейоморфна, кількість мітозів – 2–3/10 ПЗВЗ.

Часточковий рак МЗ в окремих випадках супроводжувався вираженими некротичними змінами (рис. 3.13). Гістопатологічно констатували комплекси атипових поліморфних епітеліальних клітин із гіперхромними ядрами і масивними вогнищами некрозу неоплазійної тканини, тубулярні утворення складали >40%, форма ядер – плейоморфна, кількість мітозів – 0–1/10 ПЗВЗ.



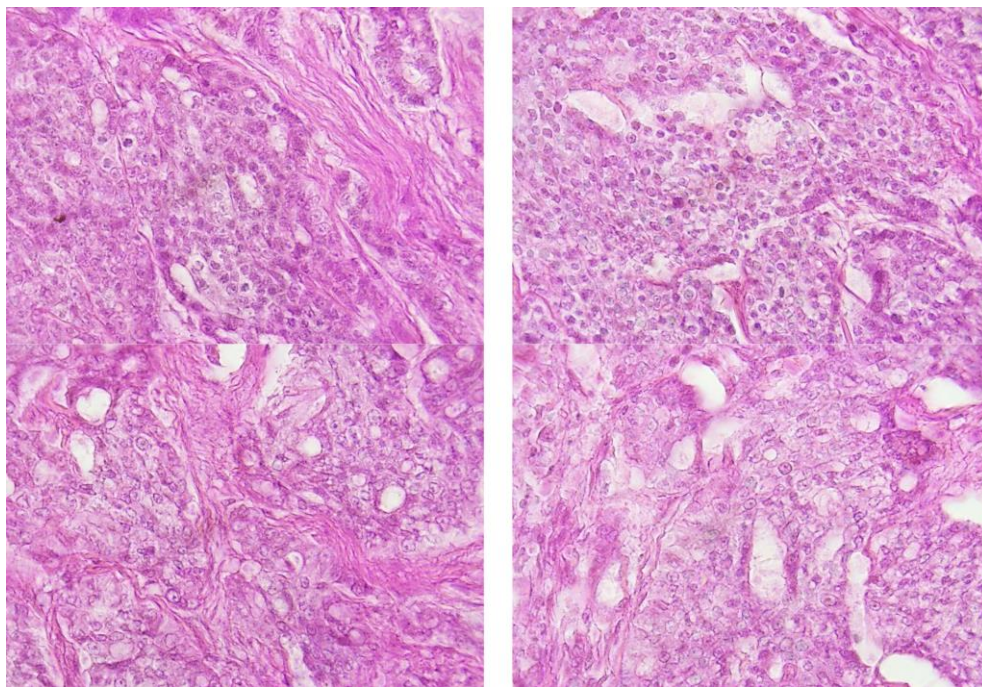
**Рис. 3.12. Часточковий інфільтруючий рак (аденокарцинома) МЗ.  
Забарвлення: гематоксилін та еозин, толуїдиновий синій. Зб.×100–400**



**Рис. 3.13. Часточковий рак МЗ із великими зонами некрозу  
пухлинної тканини. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.×100–400**

Мікрокартина карциноми МЗ представлена комплексами атипових поліморфних епітеліальних клітин з великими світлими ядрами, які

утворюють різні за розмірами і формами часточки і тяжі (рис. 3.14). Протоки залоз кістозно розширені. Візуалізуються: виражений ядерний плеоморфізм, анізокаріоз, ділянки лімфоцитарних інфільтратів. Тубулярні утворення – в межах 50 %, мітози – 6–7/10 ПЗБУ.

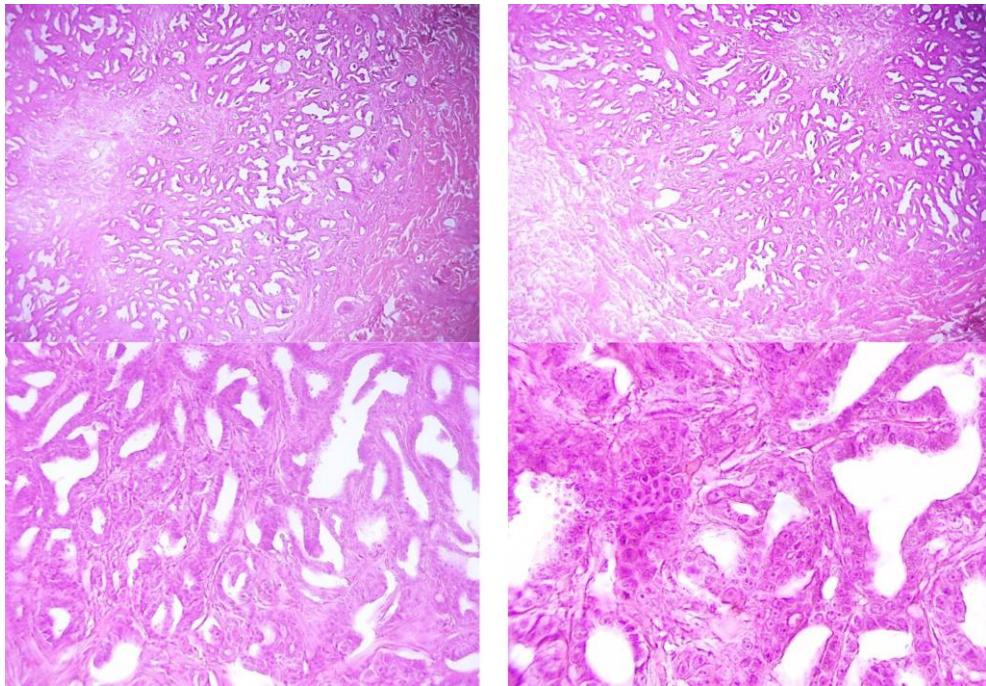


**Рис. 3.14. Карциноми МЗ. Забарвлення: гематоксилін та еозин, толуїдиновий синій. Зб.×100–400**

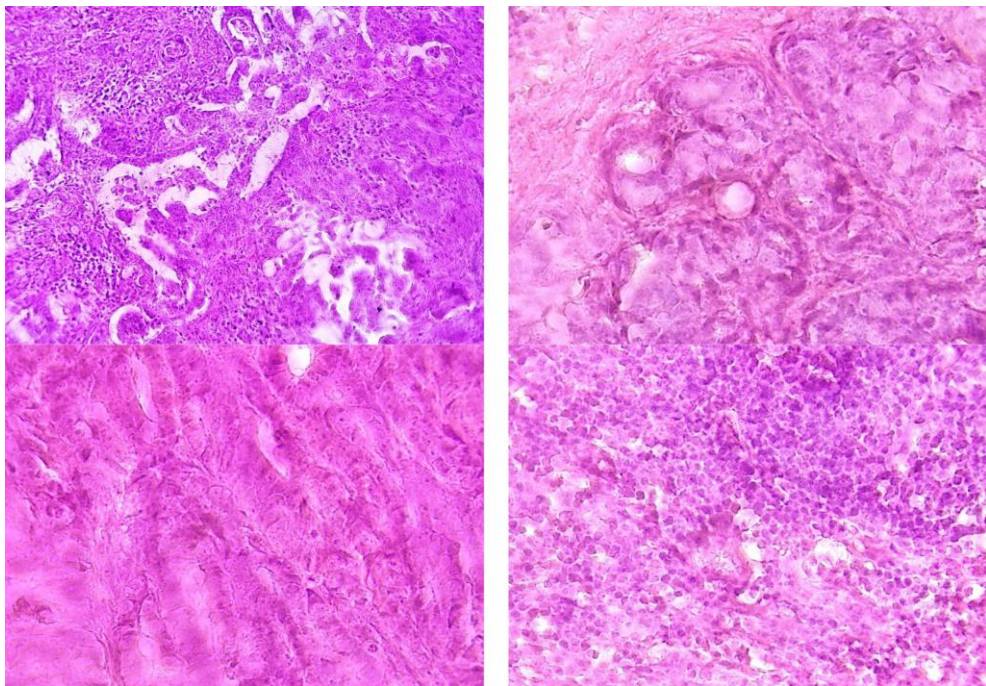
За осередку метастазування пухлини епітеліального генезу в лімфатичні вузли виявляли комплекси атипових поліморфних епітеліальних клітин із гіперхромними ядрами, що формували ракові поля, протокові структури, осередки некрозів та геморагій пухлинної тканини, запальні інфільтрати, кількість мітозів 4–5/10 ПЗВЗ (рис. 3.15, 3.16).

Таким чином, гістопатологічна оцінка первинного неоплазійного осередку, а також тканин в ділянці розташування метастазу, достатньо детально характеризує патоморфологічні зміни тканин МЗ. При цьому необхідно враховувати можливу наявність різних гістологічних типів в складі одного новоутворення. Із недоліків гістопатологічного дослідження можна

відзначити травматичність відбору зразків і пошкодження капсули за тонкоголкової біопсії.



**Рис. 3.15. Метастаз карциноми молочної залози в паренхіму лімфатичного вузла. Забарвлення: гематоксилін та еозин, толуїдиновий синій. Зб.×100–400**



**Рис. 3.16. Метастатичне вогнище в лімфатичному вузлі. Забарвлення: гематоксилін та еозин, толуїдиновий синій. Зб.×100–400**

### 3.1.3. Гематологічні, біохімічні та гемостазіологічні зміни за пухлин молочної залози у кішок

У хворих на рак тварин гематологічні і гемостазіологічні аномалії можуть бути наслідком прямого впливу росту пухлини або паранеопластичних синдромів. Гематологічні розлади, пов'язані з раком, можуть характеризуватися зниженням або збільшенням абсолютної кількості циркулюючих формених елементів крові, порушеннями гемостазу або дискразією білків плазми та можуть слугувати біомаркерами відповіді на терапію раку або статусу ремісії (Childress, 2012). Проте, на відміну від собак, у кішок результати вивчення стану гемостазіологічної системи за онкологічних хвороб представлені в одиничних публікаціях (Conner, 2016), а показники коагуляції крові частіше визначаються за іншої незаразної патології (de Laforcade, 2012; Tzounos et al., 2017; Kakaret al., 2017). Гематологічні і біохімічні показники крові у кішок, хворих на злоякісні новоутворення МЗ, неспецифічні для таких пацієнтів, демонструють наявність запальної реакції та відображають стан основних систем і органів (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

#### Гематологічні показники кішок із злоякісними неоплазіями МЗ (М±m)

Показник	Фізіологічна норма <sup>◇</sup>	Клінічно здорові (n=31)	Онкохворі (n=55)
1	2	3	4
Гемоглобін, Г/л	100–160	135±12	175±24**
Гематокрит, %	34–48	32±9	46±4
Еритроцити, Т/л	5–8	6±2	7±3
МСV (середній об'єм еритроциту), фл (10 <sup>-15</sup> /л)	60–80	70±5	64±6
МСН (середня маса гемоглобіну в еритроциті), пг (10 <sup>-12</sup> /г)	27–31	29±3	27±5

1	2	3	4
МСНС (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті), %	33–73	51±9	55±8
Кольоровий показник, од.	0,86–1,05	0,9±0,03	0,83±0,07
ШОЕ, мм/год.	до 13	8±3	2±1
Тромбоцити, Г/л	150–600	450±34	210±12***
Лейкоцити, Г/л	8,5–10,5	9,1±0,4	14,2±3,1***
Базофіли	0	0	0
Еозинофіли	2–5	3±1	2±1
Нейтрофіли:			
мієлоцити	0	0	0
юні	0	0	0
паличкоядерні	2–6	4±1	9±2***
сегментоядерні	45–70	61±7	73±11
лімфоцити	20–40	29±6	14±6***
моноцити	2–6	3±1	2±1

\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , порівняно із контролем

◇ – дані, опубліковані Карташов & Тимошенко (2010)

Клінічні маркери крові засвідчили, порівняно із клінічно здоровими тваринами, достовірне підвищення рівня гемоглобіну в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ) і лейкоцитів – в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), а також зміни лейкоформули: збільшення в 2,3 раза частки паличкоядерних нейтрофілів ( $p < 0,001$ ) на тлі зниження в 1,8 раза лімфоцитів ( $p < 0,001$ ). Концентрація тромбоцитів була нижчою в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), але знаходилась в межах фізіологічної норми. Всі інші показники коливались в межах референтних значень.

Серед біохімічних показників крові за новоутворень МЗ (табл. 3.13) на тлі відсутності змін концентрації загального білку реєстрували зниження

вмісту альбумінів (в 1,5 раза,  $p < 0,001$ ) і збільшенням глобулінів (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ), що відобразилось зниженням білкового коефіцієнту, відносно здорових тварин, в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ). Рівень  $\alpha$ -амілази був нижчим в онкохворих кішок в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), але не виходив за межі референтних показників.

Таблиця 3.13

**Біохімічний статус кішок за злоякісних пухлин МЗ ( $M \pm m$ )**

Показник	Фізіологічна норма <sup>◇</sup>	Клінічно здорові (n=31)	Онкохворі (n=55)
1	2	3	4
Загальний білок, г/л	55–75	67±7	60±16
Альбуміни, г/л	25–38	29±3	19±2***
Глобуліни, г/л	30–37	35±2	41±2*
Білковий коефіцієнт, од.	0,7–1,1	0,8±0,07	0,5±0,02***
Сечовина, ммоль/л	3,3–5,9	4,2±0,5	4,6±0,6
Креатинін, мкмоль/л	45–135	68±13	62±18
АсАТ, ОД/л	10–50	36±7	24±10
АлАТ, ОД/л	10–55	39±9	65±12
Індекс де Рітиса (АлАТ/АсАТ), Од.	0,5–1,2	0,7±0,04	0,36±0,03
Лужна фосфатаза, ОД/л	до 50	40±6	44±9
$\alpha$ -амілаза	до 2000	1124±38	628±53***
Білірубін загальний, мкмоль/л	1–7	4±2	3±1
Білірубін прямий, мкмоль/л	до 25 %	1±0,3	0,75±0,09
Білірубін непрямий, мкмоль/л	75 %	3±0,2	2,25±0,2
Глюкоза, ммоль/л	3,4–5,65	4,1±0,2	4,2±0,4
Кальцій, ммоль/л	2,2–3	2,5±0,2	2,8±0,3

1	2	3	4
Неорганічний фосфор, ммоль/л	0,9–2	1,2±0,2	1,7±0,4
Ca/P	1,7–2	1,9±0,2	1,6±0,2
Холестерин, ммоль/л	1,6–3,7	2,4±0,5	3,2±0,5
ГГТ, Од/л	до 5	3±1	4±3

\* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , порівняно із контролем

◇ – дані, опубліковані Карташов & Тимошенко (2010)

Приймаючи до уваги недостатню діагностичну інформативність, дослідження крові використовували для визначення супутньої патології перед оперативним втручанням та контролю токсичного впливу за один–два дні до проведення чергового курсу хіміотерапії.

Малоінвазивним інформативним способом оцінки важкості перебігу захворювання в онкохворих кішок є визначення маркерів гемостазіологічного статусу (табл. 3.14).

Первинний гемостаз у кішок із злоякісними неоплазіями МЗ оцінювали за концентрацією тромбоцитів. Пухлинне ураження МЗ зумовлювало зниження у крові вмісту тромбоцитів до  $210 \pm 12$  Г/л, що в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) менше, порівняно із середнім показником клінічно здорових кішок ( $450 \pm 34$  Г/л). Ймовірно, виражена тромбоцитопенія зумовлена прямим токсичним ефектом неоплазії, блокуванням їх синтезу та дефіцитним станом внаслідок інтенсивного використання в механізмах згортання крові.

В будь-якому випадку зниження концентрації тромбоцитів вказує на порушення рівноваги первинного (судинно-тромбоцитарного) гемостазу та є підґрунтям для прогнозування високого ризику кровотеч. Цей фактор необхідно враховувати, тому що хірургічне втручання призводить до посилення дефіциту тромбоцитів.

## Гемостазіологічний статус кішок із злоякісними пухлинами МЗ (M±m)

Коагуляційні маркери		Клінічно здорові (n=31)		Онкохворі (n=55)	
		Lim	середнє значення	Lim	середнє значення
Первинний гемостаз					
Тромбоцити, Г/л		280–590	450±34	160–290	210±12***
Вторинний гемостаз					
I фаза	Активованій частковий тромбопластиновий час, с	20,1–36,0	28,2±3,4	41,8–69,9	59,3±6,7***
II фаза	Протромбіновий індекс, %	85–110	98±7,5	102–127	117±8,6
	Міжнародне нормалізоване відношення (INR)	0,4–1,2	0,9±0,04	0,84–0,95	0,82±0,04
III фаза	Фібриноген, г/л	1,9–4,0	3,1±0,2	3,5–9,3	7,9±0,9***

\*\*\* –  $p < 0,001$ , відносно клінічно здорових тварин

У пацієнтів із новоутвореннями МЗ встановлено порушення вторинного гемостазу. У кішок за пухлин МЗ реєстрували статистично достовірне подовження АЧТЧ (маркера I фази вторинного гемостазу) до  $59,3 \pm 6,7$  с, тоді як у здорових тварин середнє значення цього маркеру становило  $28,2 \pm 3,4$  с. Тобто, швидкість утворення тромбу за наявності злоякісної неоплазії МЗ довша в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), що також характеризує потенційну небезпеку кровотечі.

Середні показники гемостазіологічних маркерів II фази коагуляції під впливом неоплазійного процесу не змінювались. В онкохворих тварин протромбіновий індекс становив  $117 \pm 8,6$  %, міжнародне нормалізоване відношення (INR) –  $0,82 \pm 0,04$ , у клінічно здорових кішок –  $98 \pm 7,5$  % і  $0,9 \pm 0,04$ , відповідно.

III фаза коагуляційного (вторинного) гемостазу характеризувалась інтенсивним утворенням і надлишковим накопиченням у крові фібриногену. Порівняно із здоровими тваринами ( $3,1 \pm 0,2$  г/л), середні показники концентрації фібриногену в онкохворих кішок ( $7,9 \pm 0,9$  г/л) вищі в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ). Слід відзначити подвійне патогенетичне значення гіперфібриногенемії за новоутворень МЗ. Фібриноген трансформується в розчинний фібрин, необхідний організму для ізоляції пухлинного вогнища, тоді як новоутворення утворює з нього зовнішній бар'єр для захисту від імунних клітин, а також використовує його для формування метастатичних осередків.

Отримані результати вказують на посилення коагуляційного потенціалу крові на тлі дефіциту факторів згортання, внаслідок функціональних змін внутрішнього та загального шляхів системи гемостазу. Подовження часу утворення кров'яного згустку на тлі підвищення концентрації фібриногену вказує на хронічний характер перебігу захворювання.

Узагальнюючи результати, представлені в цьому розділі, можна зробити наступні висновки. Проведений аналіз вказує на високий рівень захворюваності кішок на новоутворення МЗ на тлі щорічного збільшення як кількості тварин із даною патологією, так і частки злоякісних типів. Підтверджено вікове підвищення ризику виявлення неоплазій МЗ, насамперед, злоякісних нозологічних форм. Доведено породну схильність, а також провідну етіологічну роль дисгормональних порушень, обумовлених неконтрольованим використанням засобів гормональної контрацепції. Регулярне застосування препаратів для регуляції статевої активності суттєво підвищує ризик розвитку неоплазій МЗ. Абсолютна більшість пухлин МЗ

мали III клінічну стадію ( $T_{1-2}N_1M_0$ ;  $T_3N_{0-1}M_0$ ) та патогістологічно характеризувались множинним ураженням і наявністю інвазії неоплазійних клітин в кровоносні і лімфатичні судини. Патоморфологічно серед злоякісних типів переважали карциноми у складі змішаної пухлини, тубулярні, тубулопапілярні і солідні карциноми, доброякісних – фіброаденоми і доброякісні змішані неоплазії, непухлинних доброякісних уражень – мастопатії. На відміну від гематологічних і біохімічних порушень, які виявились неспецифічними, гемостазіологічні зміни свідчили про наявність гіперкоагуляції та мали перспективу використання у діагностиці та об'єктивній оцінці перебігу захворювання.

### **3.2. Клініко-патогенетичне обґрунтування ефективності післяопераційного застосування захисної клейової пов'язки**

Необхідність пошуку альтернативних способів захисту операційної рани у кішок після екстирпації неоплазій МЗ пов'язана із значним об'ємом хірургічного втручання, складністю недопущення вторинного інфікування (у тому числі спричиненого ослиненням і самопошкодженням самою твариною) на тлі подовження у більшості випадків термінів регенерації. Величина післяопераційної рани у кішок масою тіла 3,5–5 см становила близько 40 см.

У практичній діяльності, як правило, використовується загальноприйнята схема обробки операційної рани, одночасно із захисними тканинними бандажами або післяопераційних пластикових або тканинних комірців. Проте, не завжди такий підхід забезпечує надійний захист післяопераційної рани, тому що тварина може не адекватно реагувати на бандажі та захисні комірці. Виходячи з цього, нами було запропоновано додаткове використання клейової пов'язки, яка призначена для недопущення впливу зовнішніх факторів на операційну рану з метою створення оптимальних умов для її загоєння. Тобто, рідка пов'язка на захист операційну рану використовувалась разом із тканинним бандажем.

### 3.2.1. Порівняння клінічної ефективності різних схем обробки післяопераційних ран

Слід відзначити, що використання клейової пов'язки не призводило до дискомфорту у тварин, порівняно із захисними конструкціями, які часто сприймалися кішками як сторонні предмети із спробами їх позбутися.

Як показав аналіз клінічного перебігу загоєння післяопераційних ран на тлі білатеральної мастектомії за екстирпації неоплазій МЗ у кішок, використання для їх захисту рідкого покриття із медичного клею БФ-6 супроводжувалось скороченням стадій загоєння (табл. 3.15). Тривалість стадії запального набряку, регенерації, початку епітелізації зменшувалась відповідно у 1,5 (з  $5,4 \pm 0,2$  до  $3,5 \pm 0,1$  діб,  $p < 0,001$ ), 1,3 (з  $11,8 \pm 0,5$  до  $8,9 \pm 0,4$  днів,  $p < 0,01$ ) і 1,4 (з  $15,1 \pm 0,7$  до  $10,7 \pm 0,4$  діб,  $p < 0,001$ ) раз, що забезпечувало скорочення загального терміну повного загоєння в 1,4 раз (з  $18,6 \pm 0,5$  до  $13,5 \pm 0,6$  днів,  $p < 0,001$ ). Оптимізація перебігу регенерації ран, на нашу думку, обумовлена недопущенням їх вторинного забруднення, у тому числі слиною.

Проте, у всіх випадках загоєння ран після мастектомії перевищувало загальноприйняті показники у сім–десять діб, які є орієнтиром за оперативних втручань у клінічно здорових тварин (зокрема, оваріогістероектомії). На нашу думку це пов'язано із значним об'ємом висічених тканин та зниженням інтенсивності регенеративних механізмів під впливом неоплазій.

Таблиця 3.15

#### Перебіг загоєння післяопераційних ран за мастектомії

Група	Стадії ранового процесу, доба			
	запальний набряк	регенерація	початок епітелізації	повне загоєння
контроль (n=35)	$5,4 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,5$	$15,1 \pm 0,7$	$18,6 \pm 0,5$
дослід (n=32)	$3,5 \pm 0,1^{***}$	$8,9 \pm 0,4^{**}$	$10,7 \pm 0,4^{***}$	$13,5 \pm 0,6^{***}$

\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , порівняно із контрольною групою

На рис. 3.17–3.21 наведено клінічні випадки застосування захисної клейової пов'язки із БФ-6 за одноетапної білатеральної мастектомії. Значна

величина післяопераційної рани на тлі вираженої больової реакції в післяопераційний період потребує ретельного контролю перебігу загоєння.



**Рис. 3.17. Хірургічні межі за білатеральної мастектомії (розсічення шкіри)**



**Рис. 3.18. Відокремлення МЗ та підшкірної клітковини від нижче розташованих тканин**



**Рис. 3.19. Післяопераційна рана, вкрита клейовою пов'язкою**



**Пухлині ураження МЗ у кішки**



**Післяопераційний шов, захищений  
клейовою пов'язкою**

**Рис. 3.20. Застосування клейової пов'язки після білатеральної мастектомії**



А) неоплазія МЗ



Б) післяопераційна обробка рани  
клеєм БФ-6

Рис. 3.21. Динаміка загоєння післяопераційної рани за використання  
клеюв'язки на тлі білатеральної мастектомії



В) оцінка загоєння рани через 7 діб



Г) загоєння рани через 14 діб після  
операції

Незважаючи на клінічну ефективність використання клейового захисту рани на тлі білатеральної мастектомії реєстрували незначну кількість післяопераційних ускладнень (табл. 3.16; рис.3.22). Окремі з них були зумовлені власне хірургічним втручанням, не залежали від обробки ран і тому їх частота у тварин дослідних і контрольних груп була однаковою. Зокрема, серому діагностували у 12,5 та 14,3 % кішок, набряк задніх кінцівок – 6,3 та 5,7 % пацієнтів, відповідно. В той же час, нанесення на рани захисного покриття БФ-6 знижувало ймовірність їх гнійного запалення в 2,3 раза (з 14,3 до 6,3 %), «розходження» країв із формуванням дефекту в 1,6 раза (з 20 до 12,5 %). Також в одному випадку серед п'ятнадцяти прооперованих кішок, в яких шви обробляли за загальноприйнятою схемою, діагностували розвиток абсцесу. Таким чином, аналіз можливих ускладнень на тлі мастектомії, за різних схем обробки ран, довів доцільність використання медичного клею БФ-6. Рідка пов'язка опосередковано забезпечувала оптимальні умови перебігу загоєння ран, ймовірно, за рахунок недопущення бактеріального забруднення, а також подразнення під впливом зовнішніх факторів.

*Таблиця 3.16*

**Аналіз післяопераційних ускладнень за мастектомії кішок**

Клінічний прояв	Група			
	контроль (n=35)		дослід (n=32)	
	п	%	п	%
гнійне запалення	5	14,3	2	6,3
неспроможність швів	7	20	4	12,5
серома	5	14,3	4	12,5
абсцес	2	5,7	-	-
набряк задніх кінцівок	2	5,7	2	6,3



А) гнійне запалення та неспроможність швів (10 доба)



Б) розсічення тканин шовним матеріалом за сильного натягу або набряку тканин

Рис. 3.22. Післяопераційні ускладнення на тлі мастектомії

### 3.2.2. Гемостазіологічна оцінка перебігу загоєння операційних ран після мастектомії

Ризик післяопераційного порушення коагуляційної рівноваги, зокрема розвиток венозної тромбоемболії, був добре задокументований в гуманній медицині, хоча докази гемостазіологічних змін виникнення у ветеринарії обмежені (Bazzle & Brainard, 2015). У людей відомий вплив хірургічного втручання на гемостатичну реакцію та розвиток підвищеної схильності до утворення тромбів (тобто гіперкоагуляції). Хірургічне втручання та іммобілізація вважаються одними з факторів ризику розвитку гіперкоагуляції та післяопераційних тромбозів (Moik, 2022).

Наразі опубліковано докази того, що більша хірургічна травма призводить до посилення гемостатичної реакції як у собак, так і у людей (Phipps et al., 2020; Kobzeva-Herzog et al., 2024). Крім того, важливість гемостатичної реакції в розвитку післяопераційних ускладнень та прогнозуванні перебігу захворювання значною мірою не визначена (Moldal et al., 2012).

Тобто, об'єктивними прогностичними показниками перебігу захворювання виступає гемостазіологічний статус. Аналіз змін маркерів коагуляції в післяопераційний період дозволив встановити наступні закономірності (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Динаміка концентрації тромбоцитів (Г/л) за різних схемах обробки післяопераційної рани**

Термін спостереження, днів	Група	
	контроль (n=35)	дослід (n=32)
Клінічно здорові	450±34	
перед операцією	210±12 <sup>◇◇</sup>	
3	168±15 <sup>°</sup>	169±11 <sup>°</sup>
7	178±16	225±12
10	239±10	304±16 <sup>*○○</sup>
14	251±14	331±14 <sup>*○○</sup>
21	313±15 <sup>○○</sup>	443±23 <sup>**○○○</sup>

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , порівняно із контролем; ° –  $p < 0,05$ ; ○○○ –  $p < 0,001$ , відносно передопераційних показників; ◇◇ –  $p < 0,001$ , порівняно із клінічно здоровими кішками

Хірургічне втручання у кішок із новоутвореннями МЗ зумовило зниження концентрації тромбоцитів, порівняно із передопераційним рівнем на третю добу в 1,2–1,3 раза ( $p < 0,05$ ) із його відновленням до первинних значень (210±12 Г/л) на сьому добу: у контролі до 178±16 Г/л, досліді – 225±12 Г/л, за

відсутності достовірної різниці між групами. В подальшому, порівняно із показниками кішок до мастектомії, спостерігали більш динамічне збільшення рівня тромбоцитів у крові тварин, в яких використовували клейову пов'язку ( $p < 0,001$ ): на 10-у добу – в 1,4 раза, 14-у добу – 1,6 раза, 21-у добу – 2,1 раза.

У контрольних тварин концентрація тромбоцитів з 7-ої по 14-у добу коливалась в межах передопераційних показників і тільки на 21-й день підвищувалась в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ). Відповідно, встановлено достовірно більш високі показники вмісту тромбоцитів у дослідних кішок, порівняно із контрольними. Перевищення становило на 10-у і 14-у добу – 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), 21-у добу – 1,4 раза ( $p < 0,01$ ).

Передопераційне дослідження встановило достовірне подовження АЧТЧ (табл. 3.18). Хірургічне втручання зумовлювало різке прискорення АЧТЧ до показників, які були нижче, ніж у клінічно здорових тварин в 1,7–1,8 раза ( $p < 0,001$ ) та передопераційних значень – в 3,6–3,7 раза ( $p < 0,001$ ). Низькі показники АЧТЧ в межах  $15,9 \pm 1,4$ – $17,7 \pm 0,9$  с в обох групах утримувалось впродовж 10-и днів післяопераційного періоду. В подальшому у кішок контрольної групи (шви обробляли за загальноприйнятою схемою) не спостерігали тенденції до відновлення АЧТЧ, який на момент завершення спостереження на 21-у добу був нижчим за показники у клінічно здорових тварин в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ). У тварин дослідної групи (використовували клейову пов'язку) відмічали динамічне відновлення тривалості АЧТЧ на 14-у добу після мастектомії. Значення АЧТЧ у дослідних кішок були достовірно більшими ( $p < 0,001$ ), ніж у контрольних пацієнтів на 14-у добу в 1,7 раза, 21-у добу – в 1,5 рази.

Застосування високочастотного електрокоагулятора мінімізувало кровотечу, тому, на нашу думку, такі зміни відображають різку активізацію каскадів згортання крові під впливом значного об'єму травмованих тканин на тлі наявності в організмів достатніх ресурсів (насамперед, кількості субстратів для коагуляції). Крім того, динаміка АЧТЧ відображає інтенсивність та співвідношення декструктивних і регенеративних змін в операційній рані.

Отримані дані щодо показників АЧТЧ в різні часові проміжки свідчить про більш ранню перевагу регенеративних процесів в післяопераційних ранах за їх клейового захисту.

Таблиця 3.18

**Зміни тривалості активованого часткового тромбoplastинового часу (секунди) в післяопераційному періоді**

Термін спостереження, днів	Група	
	контроль (n=35)	дослід (n=32)
клінічно здорові	28,2±3,4	
перед операцією	59,3±6,7 <sup>◇◇</sup>	
3	15,9±0,8 <sup>○○○○◇◇</sup>	16,7±1,2 <sup>○○○○◇◇</sup>
7	16,3±1,1 <sup>○○○○◇◇</sup>	15,9±1,4 <sup>○○○○◇◇</sup>
10	17,7±0,9 <sup>○○○○◇◇</sup>	16,9±1,1 <sup>○○○○◇◇</sup>
14	16,8±0,7 <sup>○○○○◇◇</sup>	28,0±1,2 <sup>○○○○◇◇***</sup>
21	19,2±1,3 <sup>○○○○◇◇</sup>	28,5±1,3 <sup>○○○○◇◇***</sup>

\*\*\* –  $p < 0,001$ , порівняно із контролем; <sup>○○○</sup> –  $p < 0,001$ , відносно передопераційних показників; <sup>◇◇</sup> –  $p < 0,001$ , порівняно із клінічно здоровими кішками

На момент передопераційного обстеженні кішок маркер стану гемостазіологічної рівноваги – міжнародне нормалізоване відношення (INR) відповідало фізіологічній нормі (табл. 3.19). На тлі екстирпації неоплазій МЗ реєстрували його збільшення на 3-ю добу в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), незалежно від способу післяопераційної обробки ран. В подальшому у контрольних тварин INR на 7-у добу залишалось збільшеним в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). Нормалізація INR встановлена у дослідній групі на 7-у добу, контрольній – на 10-у добу. Операційні рани є чинником порушень зовнішнього шляху згортання крові. Тому зазначені результати свідчать про скорочення фаз загоєння операційних ран за використання клею БФ-6.

**Оцінка порушень зовнішнього шляху згортання крові за міжнародним нормалізованим відношенням після мастектомії**

Термін спостереження, днів	Група	
	контроль (n=35)	дослід (n=32)
клінічно здорові	0,9±0,04	
перед операцією	0,82±0,04	
3	1,23±0,07 <sup>ooo</sup>	1,22±0,05 <sup>ooo</sup>
7	1,17±0,04 <sup>ooo</sup>	0,99±0,08
10	0,95±0,08	0,95±0,03
14	0,94±0,05	0,92±0,06
21	0,98±0,07	0,81±0,06

<sup>ooo</sup> –  $p < 0,001$ , відносно передопераційних показників

Хірургічне втручання з видалення новоутворень МЗ у кішок супроводжується підвищенням в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) протромбінового індексу (порівняно із передопераційним значенням): за проведення обробки рани загальноприйнятим способом – протягом перших 7-ми днів, використання клейової пов'язки – перших 3-х днів післяопераційного періоду із подальшою нормалізацією показника в обох групах (табл. 3.20). Більш швидка нормалізація INR свідчить про виражену протизапальну дію мелоксикаму, яка реалізується як місцево (в ділянці операційного шва), так і системно (мінімізує наслідки гострої хірургічної травми та ефектів хіміотерапії на рівні організму). Отримані дані щодо динамічних змін протромбінового індексу узгоджуються із іншими гемостазіологічними маркерами.

У кішок із новоутвореннями МЗ високий рівень фібриногену ( $7,9 \pm 0,9$  г/л, перевищення середнього показника клінічно здорових тварин в 2,5 рази,  $p < 0,001$ ) відображав наявність гіперкоагуляції (табл. 3.21). Після білатеральної мастектомії на 3-ю добу реєстрували зниження концентрації фібриногену у крові: у контролі до  $1,7 \pm 0,05$  г/л, досліді –  $1,8 \pm 0,06$  г/л, що

достовірно нижче середніх показників клінічно здорових кішок в 1,8 і 1,7 рази ( $p < 0,001$ ), онкохворих тварин – 4,6 і 4,4 рази ( $p < 0,001$ ), відповідно.

Таблиця 3.20

**Аналіз протромбінового індексу (%) для різних варіантів обробки післяопераційної рани за мастектомії**

Термін спостереження, днів	Група	
	контроль (n=35)	дослід (n=32)
клінічно здорові	98±7.5	
перед операцією	117±8.6	
3	140±8,2 <sup>°</sup>	142±8,8 <sup>°</sup>
7	137±4,6 <sup>°</sup>	125±6,4
10	128±10,2	121±6,5
14	121±6,7	123±9,1
21	117±8,4	122±9,2

<sup>°</sup> –  $p < 0,05$ ; відносно передопераційних показників

Таблиця 3.21

**Динаміка вмісту фібриногену (г/л) в крові за регенерації післяопераційних ран**

Термін спостереження, днів	Група	
	контроль (n=35)	дослід (n=32)
клінічно здорові	3,1±0,2	
перед операцією	7,9±0,9 <sup>◇◇◇</sup>	
3	1,7±0,05 <sup>○○○○◇◇◇</sup>	1,8±0,06 <sup>○○○○◇◇◇</sup>
7	1,6±0,04 <sup>○○○○◇◇◇</sup>	1,7±0,05 <sup>○○○○◇◇◇</sup>
10	1,5±0,03 <sup>○○○○◇◇◇</sup>	1,6±0,02 <sup>○○○○◇◇◇</sup>
14	1,6±0,04 <sup>○○○○◇◇◇</sup>	1,7±0,03 <sup>○○○○◇◇◇</sup>
21	1,8±0,03 <sup>○○○○◇◇◇</sup>	2,1±0,02 <sup>○○○○◇◇◇*</sup>

\* –  $p < 0,05$  – порівняно із контролем; <sup>○○○</sup> –  $p < 0,001$ , відносно передопераційних показників; <sup>◇◇◇</sup> –  $p < 0,001$ , порівняно із клінічно здоровими кішками

В більш пізній період спостереження концентрація фібриногену не залежно від способу обробки післяопераційних швів залишалась на низькому рівні, на момент закінчення спостереження (21 доба) становила у контролі  $1,8 \pm 0,03$  г/л, досліді –  $2,1 \pm 0,02$  г/л, що було достовірно ( $p < 0,001$ ) нижче, порівняно із клінічно здоровими кішками в 1,7 і 1,5 раза, відповідно. На 21-у добу рівень фібриногену у дослідних пацієнтів перевищував показники контрольних тварин ( $p < 0,05$ ).

В більш пізній період спостереження концентрація фібриногену не залежно від способу обробки післяопераційних швів залишалась на низькому рівні, на момент закінчення спостереження (21 доба) становила у контролі  $1,8 \pm 0,03$  г/л, досліді –  $2,1 \pm 0,02$  г/л, що було достовірно ( $p < 0,001$ ) нижче, порівняно із клінічно здоровими кішками в 1,7 і 1,5 раза, відповідно. На 21-у добу рівень фібриногену у дослідних пацієнтів перевищував показники контрольних тварин ( $p < 0,05$ ).

Клінічна апробація захисту швів за допомогою клейової пов'язки із використанням медичного клею БФ-6 довела її перевагу, порівняно із загальноприйнятою схемою обробки післяопераційної рани, що підтверджено результатами клінічних спостережень і динамікою гемостазіологічних маркерів. Зокрема, встановлено скорочення термінів загоєння післяопераційної рани за рахунок оптимізації перебігу регенеративних механізмів, що знайшло відображення в зменшенні тривалості деструктивних змін одразу після хірургічного втручання та ймовірності ускладнень під час загоєння, а також більш динамічному відновленні гемостазіологічних маркерів, які характеризують інтенсивність запальної реакції. Отримані результати є підґрунтям для рекомендацій щодо практичного застосування клейових пов'язок після білатеральної мастектомії.

### 3.3. Обґрунтування клінічного застосування на тлі мастектомії ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами

#### 3.3.1. Клінічна оцінка ефективності ад'ювантної хіміотерапії за протоколом DC та мелоксикаму

Клінічні результати призначення кішкам мелоксикаму разом із протоколом DC (доцетаксел + циклофосфамід) після мастектомії з приводу злоякісних пухлин МЗ продемонстрували достовірне ( $p < 0,001$ ) подовження середньої тривалості виживання і періоду від закінчення лікування до початку його прогресування (табл. 3.22, рис. 3.23–3.26).

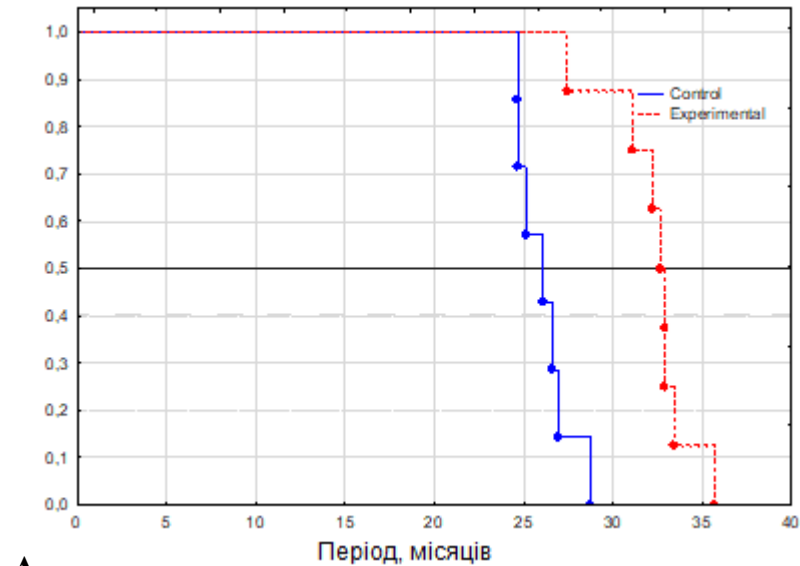
Таблиця 3.22

#### Клінічні показники ефективності різних протоколів лікування кішок із злоякісними пухлинами МЗ

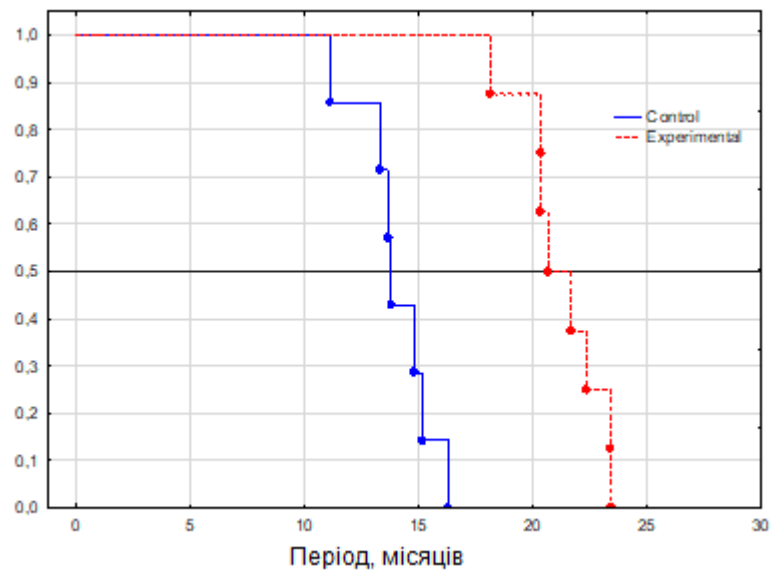
Клінічна стадія	n	Медіана, місяців	
		виживаність	безрецидивний період
1	2	3	4
мастектомія + протокол DC (n=51)			
I (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	7	25,6±2,2	14,0±1,8
II (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	12	17,2±1,7	12,4±1,6
II (T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )	12	12,0±0,6	7,1±0,8
III (T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub> )	20	8,1±1,1	4,3±0,4
мастектомія + протокол DC + мелоксикам (n=54)			
I (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	8	32,7±1,5***	21,1±2,2***
II (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	12	22,9±1,0***	18,1±1,3***
II (T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )	12	17,7±1,1***	14,2±1,2***
III (T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub> )	22	14,1±1,3***	9,3±0,9***

\*\*\* –  $p < 0,001$ , порівняно із контролем

Зазначені показники збільшувались за клінічної стадії  $T_1 N_0 M_0$  – в 1,3 і 1,5;  $T_2 N_0 M_0$  – в 1,3 і 1,5;  $T_{1-2} N_1 M_0$  – в 1,5 і 2;  $T_3 N_{0-1} M_0$  – в 1,7 і 2,2 рази, відповідно. Підвищення клінічної стадії корелювало із ефективністю рекомендованої терапевтичної схеми. Кращі результати отримано за використання мелоксикаму за стадій  $T_{1-2} N_1 M_0$  та  $T_3 N_{0-1} M_0$ .

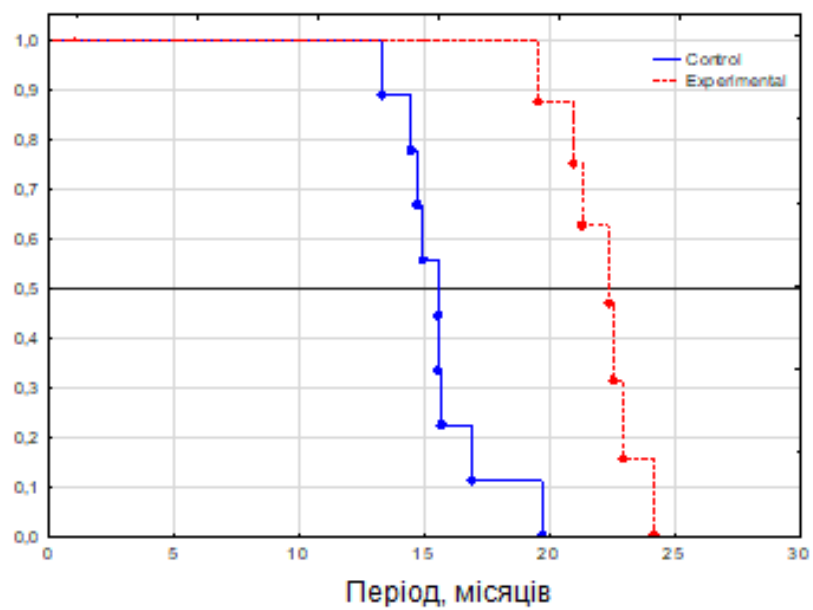


**А**

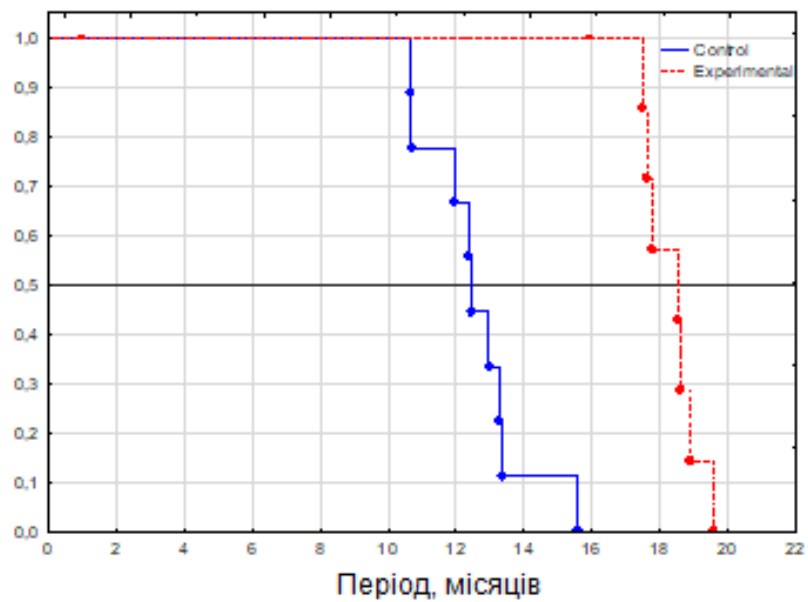


**Б**

Рис. 3.23. Медіана виживання (А) і безрецидивного періоду (Б) за стадії  $T_1 N_0 M_0$

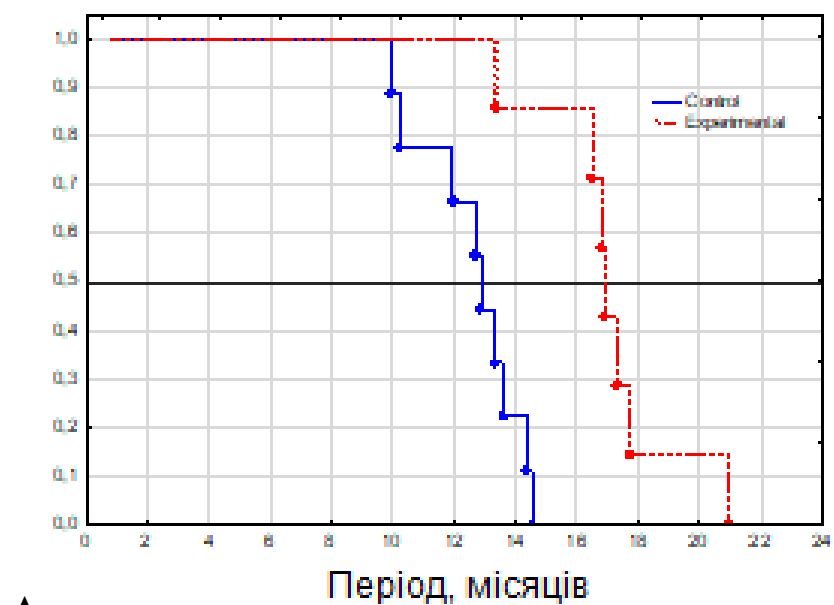


**А**

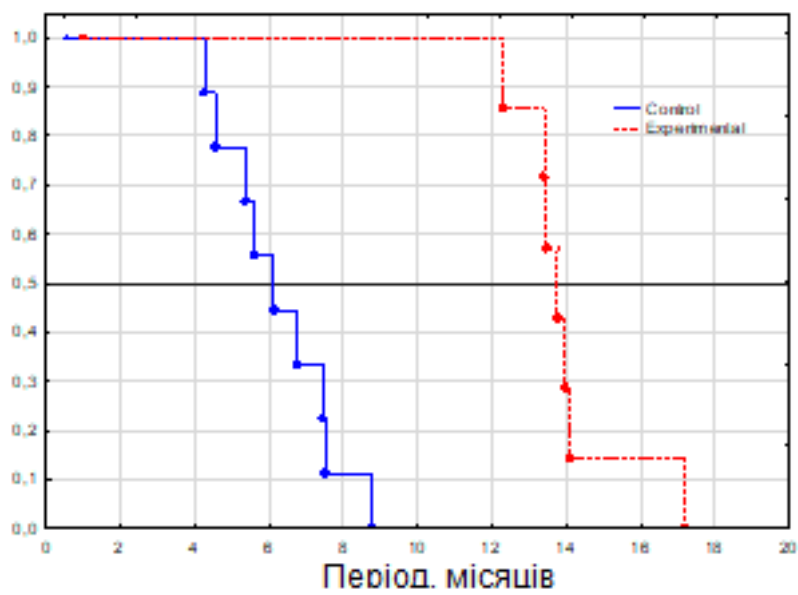


**Б**

**Рис. 3.24. Медіана виживання (А) і безрецидивного періоду (Б) у кішок із злоякісними пухлинами МЗ стадії T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>**

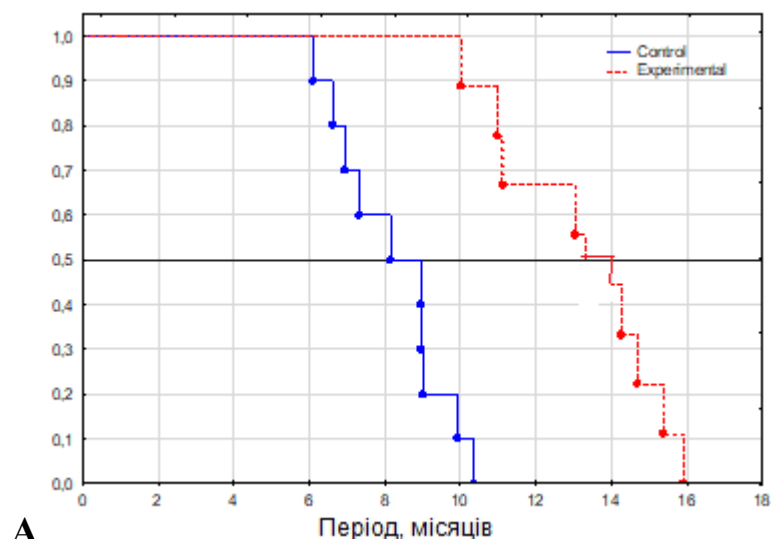


**А**

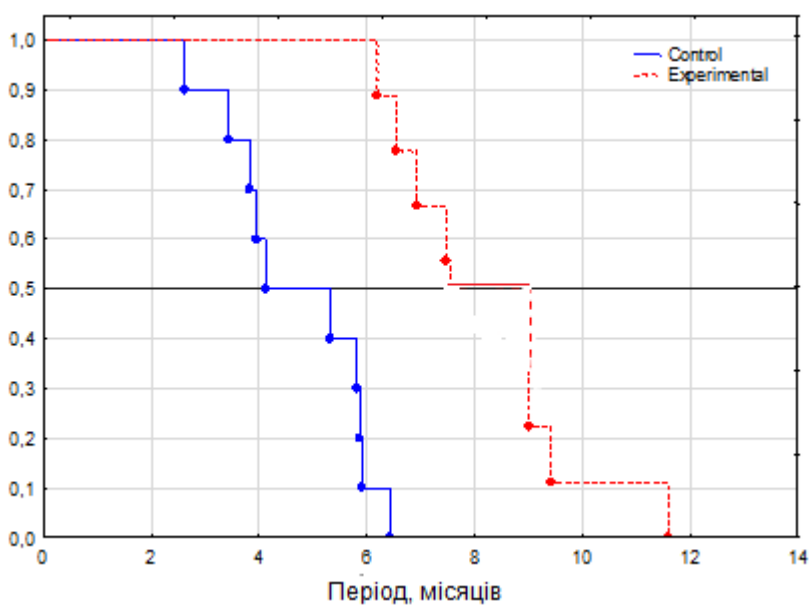


**Б**

**Рис. 3.25. Медіана виживання (А) і безрецидивного періоду (Б) за злюкисних пухлин МЗ стадії T<sub>1-2</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>**



**А**



**Б**

**Рис. 3.26. Медіана тривалість періодів виживання (А) та безрецидивного (Б) за злоякісних неоплазій МЗ стадії T<sub>3</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub>**

Аналіз прогресування захворювання на тлі проведеного лікування, яке включало мастектомію, хіміотерапію за протоколом DC та мелоксикам засвідчив, що включення НПЗЗ дозволило подовжити термін до метастазування (табл. 3.23). Призначення мелоксикаму збільшувало тривалість періоду «без захворювання» більше 12 місяців за стадії T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub> в 1,1 раза, T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub> – 1,5 рази, T<sub>3</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub> – в 1,3 раза. За стадії T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub> частка кішок із прогресуванням захворювання впродовж 6 місяців після застосування рекомендованого протоколу (із мелоксикамом) була меншою в 3 рази, T<sub>3</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub> – 2,2 раза.

У кішок із клінічною стадією  $T_{1-2} N_1 M_0$  використання НПЗЗ зменшувало частку тварин, в яких діагностували метастазування впродовж перших 6 місяців після лікування в 2,7 раза (з 66,7 до 25 %) на тлі збільшення їх кількості в період 6–12 місяців в 7 разів (з 8,3 до 58,3 %). Загалом, використання мелоксикаму супроводжувалось прогресуванням хвороби в більш пізні терміни: зниженням ймовірності метастазування в перші 6 місяців в 2,4 раза (з 49 до 20,4 %) та збільшенням кількості таких тварин в період 6–12 місяців в 1,8 раза (з 25,5 до 46,3 %) та по проходженню 12 місяців – в 1,3 раза (з 25,5 до 33,3 %).

Таблиця 3.23

**Строки прогресування захворювання після лікування залежно від клінічної стадії**

Клінічна стадія	n	Безрецидивний період, місяців					
		менше 6		6–12		> 12	
		n	%	n	%	n	%
мастектомія + протокол DC (n=51)							
I ( $T_1 N_0 M_0$ )	7	-	-	3	42,9	4	57,1
II ( $T_2 N_0 M_0$ )	12	3	25,0	5	41,7	4	33,3
II ( $T_{1-2} N_1 M_0$ )	12	8	66,7	1	8,3	3	25,0
III ( $T_3 N_{0-1} M_0$ )	20	14	70,0	4	20,0	2	10,0
всього	51	25	49,0	13	25,5	13	25,5
мастектомія + протокол DC + мелоксикам (n=54)							
I ( $T_1 N_0 M_0$ )	8	-	-	3	37,5	5	62,5
II ( $T_2 N_0 M_0$ )	12	1	8,3	5	41,7	6	50,0
II ( $T_{1-2} N_1 M_0$ )	12	3	25,0	7	58,3	2	16,7
III ( $T_3 N_{0-1} M_0$ )	22	7	31,8	10	45,5	5	22,7
всього	54	11	20,4	25	46,3	18	33,3

Визначена динаміка прогресування захворювання у кішок різних вікових груп залежно від схеми лікування (табл. 3.24). Включення мелоксикаму у кішок віком до 3 років забезпечувало відсутність прогресування протягом 6 місяців та подовження періоду «без захворювання» довше 12 місяців в 1,8 раза (з 42,8 до 75 % випадках).

Таблиця 3.24

**Ефективність лікування кішок залежно від віку**

Вік кішок, років	n	Безрецидивний період, місяців					
		менше 6		6–12		> 12	
		n	%	n	%	n	%
мастектомія + доцетаксел + циклофосфамід (n=51)							
< 3	7	2	28,6	2	28,6	3	42,8
3–5	12	5	41,7	5	41,7	2	16,6
5–9	19	9	47,4	4	21,1	6	31,6
> 9	13	7	53,8	4	30,8	2	15,4
всього	51	23	45,1	15	29,4	13	25,5
мастектомія + доцетаксел + циклофосфамід + мелоксикам (n=54)							
< 3	8	-	-	2	25,0	6	75,0
3–5	11	3	27,3	5	45,4	3	27,3
5–9	20	4	20,0	8	40,0	8	40,0
> 9	15	3	20,0	9	60,0	3	20,0
всього	54	10	18,5	24	44,4	20	37,1

За віку тварин від 3-х до 5-ти років на тлі використання НПЗЗ частка пацієнтів із розвитком метастазів у перші 6 місяців знижувалась в 1,5 рази (з 41,7 до 27,3 %) на тлі збільшення цього показника після проходження 12 місяців в 1,6 раза (з 16,6 до 27,3 %). У 5–9-річних кішок протокол DC у комбінації із мелоксикамом забезпечував зменшення ймовірності метастазування у віддалені тканини впродовж 6 місяців після закінчення лікування в 2,4 раза (з 47,4 до 20 %) та збільшення таких випадків через 6–12

місяців в 1,9 (з 21,1 до 40 %) разів та більше 12 місяців – 1,3 (з 31,6 до 40 %) разів; тварин старших 9 років – в 2,7 (з 53,8 до 20 %); 1,9 (з 30,8 до 60 %); 1,3 (15,4 до 20 %) разів, відповідно. Загальні показники по всіх групах мають подібну тенденцію: клінічний ефект мелоксикаму проявлявся збільшенням кількості тварин, в яких метастазування розвивалось в більш пізні строки.

У кішок після мастектомії на тлі ад'ювантної хіміотерапії та комбінації її з нестероїдним протизапальним засобом мелоксиветом реєстрували ускладнення післяопераційного періоду: неспроможність швів і гнійне запалення операційної рани, а також серома (табл. 3.25). Отримані результати доводять позитивний вплив мелоксивету на перебіг загоєння операційних ран, що проявлявся, зокрема, зниженням ризику розвитку ускладнень. Доповнення ад'ювантного протоколу ДС мелоксикамом знижувало ймовірність неспроможності швів в 1,8 разів (з 19,6 до 11,1 %), гнійного запалення рани – в 1,9 разів (з 13,7 до 7,4 %), сероми – в 1,6 разів (з 11,8 до 7,4 %). Зменшення ризику ускладнень в післяопераційний період за використання мелоксивету зумовлене його протизапальною дією, що призводить до скорочення тривалості та інтенсивності запальної реакції, тим самим не допускаючи створення умов, сприятливих для розвитку патологічної мікрофлори в ділянці оперативного втручання.

*Таблиця 3.25*

**Післяопераційні ускладнення у кішок за різних ад'ювантних протоколів**

Ускладнення	Групи			
	мастектомія + хіміотерапія (n=51)		мастектомія + хіміотерапія + мелоксикам (n=54)	
	п	%	п	%
неспроможність швів	10	19,6	6	11,1
гнійне запалення рани	7	13,7	4	7,4
серома	6	11,8	4	7,4

Вивчення впливу мелоксикаму в комплексній схемі лікування кішок із новоутвореннями МЗ дозволило встановити зниження побічних ускладнень, пов'язаних із токсичним впливом на організм за використанням хіміотерапевтичних засобів (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

**Побічні ефекти лікування кішок зі злоякісними пухлинами МЗ**

Клінічний прояв	Мастектомія					
	доцетаксел + циклофосфамід (n=51)			доцетаксел + циклофосфамід + мелоксикам (n=54)		
	n	%	95 % ДІ (%)*	n	%	95 % ДІ (%)*
блювота	10	19,6	15–26	6	11,1	8–17
діарея	7	13,7	9–18	5	9,3	5–13
зниження апетиту	12	23,5	17–29	8	14,8	11–19
анорексія	9	17,6	11–25	6	11,1	4–16

\* – довірчий інтервал – вказує на діапазон, в якому можуть міститись реальні результати з ймовірністю 95 %

Післяопераційне призначення НПЗЗ мелоксикам на тлі використання комбінації доцетаксел + циклофосфамід знизило кількість тварин, в яких діагностували блювоту в 1,8 раза (з 19,6 до 11,1 %), діарею – в 1,5 рази (з 13,7 до 9,3 %), зниження апетиту – в 1,6 раза (з 23,5 до 14,8 %), анорексія – в 1,6 раза (з 17,6 до 11,1 %). Позитивний клінічний ефект мелоксикаму, ймовірно, пов'язаний із його здатністю знижувати токсичність хіміотерапевтичних засобів, які використовуються в онкологічній практиці. Зменшення токсичного «навантаження» на організм сприяло більш швидкому відновленню його основних систем і органів, які, зокрема, забезпечують нормалізацію системи гемостазу, імунного захисту, регенеративних механізмів.

Важливим прогностичним фактором, який дозволяє об'єктивно оцінити шанси пацієнта на виживання є рецидивування і метастазування: його частота та локація неоплазійних вогнищ (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

**Особливості розвитку рецидивів і метастазів за раку МЗ у кішок**

Локалізація неоплазійних вогнищ		Група			
		контроль (n=51)		дослід (n=54)	
		n	%	n	%
Місцевий рецидив	в товщі рубця	2	3,9	1	1,9
	поряд із швом	5	9,8	3	5,6
Метастазування	легені	25	49,0	21	38,9
	кістки	10	19,6	8	14,8
	лімфатичні вузли	9	17,6	6	11,1
	інші тканини	7	13,7	6	11,1

Проведені спостереження показали незначну частоту розвитку рецидивів в ділянці хірургічного втручання, що доводить достатню ефективність обраної техніки мастектомії та ад'ювантного лікування. При цьому в 2,5–3 рази ймовірність виявлення вогнища рецидиву в тканинах, розташованих поряд із операційною раною вища, порівняно із їх локалізацією в товщі рубця, а використання мелоксикаму зменшує цей ризик в 1,7–2 рази.

За дисемінації ракових клітин найчастіше метастатичні вогнища верифікували в легенях (38,9–49,0 %), дещо рідше в кістках (14,8–19,6 %) і лімфатичних вузлах, розташованих у ділянках, віддалених від ділянки оперативного втручання (11,1–17,6 %). Комбінація протоколу DC із мелоксикамом зменшувала частоту метастазування в легені і кістки в 1,3 рази, лімфатичні вузли – в 1,6 рази, інші тканини – в 1,2 рази.

Клінічні ознаки метастазування за прогресування захворювання, які реєстрували як у дослідних, так і контрольних тварин, після проведеного курсу

лікування кішок із пухлинами МЗ представлено на рис. 3.27. Розвиток неоплазійних вогнищ внаслідок міграції ракових клітин після лікування часто клінічно проявлявся ознаками дерматиту із вираженими ознаками запалення, у тому числі значним набряком і сильною больовою реакцією.

Також прогресування захворювання супроводжувалось дисемінацією ракових клітин у лімфатичні вузли, віддалені від ділянки оперативного втручання. Уражені поверхневі лімфатичні вузли, які збільшувались у розмірі, візуалізували за клінічного огляду. У випадку локалізації метастазів в глибині тканин, їх виявляли за допомогою рентгенологічно або ультрасонографічного дослідження. Необхідно відзначити, що у випадку метастатичного ураження поверхневих лімфатичних вузлів на тлі прогресування захворювання, ступінь вираження запальної реакції мав індивідуальні особливості: від слабкого до сильного.



**А) ураження віддалених лімфатичних вузлів та серома**



**Б) дерматит на тлі метастазування**

**Рис. 3.27. Клінічні ознаки прогресування захворювання після лікування**

Метастази в грудній порожнині добре візуалізувались за допомогою рентгенографії у вигляді різноманітних за кількістю (поодинокі або множинні), величиною і формою ділянок, що за щільністю та структурою відрізнялись від нормальних тканин легень (рис. 3.28).



**Рис. 3.28. Рентгенологічні ознаки метастазів в грудну порожнину за прогресування захворювання після лікування кішок із неоплазією МЗ**

Зазвичай метастатичні вогнища чітко окреслені, частіше локалізувались у нижніх долях і субплевральній ділянці. Слід відзначити значну різноманітність рентгенологічних ознак метастазів в грудній порожнині: від поодиноких (округлих) тіней до дисемінованих дрібних структурних змін легеневої тканини. Ендобронхіальні метастази, які найчастіше були пов'язані із несприятливим прогнозом, в деяких пацієнтів спричинювали ателектаз. За метастазів у грудній порожнині діагностували збільшення регіонарних лімфатичних вузлів та плевральний випіт. У більшості випадків

рентгенологічне дослідження дозволяло діагностувати метастази без необхідності відбору патологічного матеріалу для гістологічної верифікації. Проте, в сумнівних випадках проводили біопсію для верифікації новоутворення МЗ.

В одному випадку у кішки контрольної групи діагностували метастазування у грудну порожнину та м'які тканини ділянки спини (рис. 3.29).



**Рис. 3.29. Метастазування в грудну порожнину та м'які тканини ділянки спини після мастектомії**

### **3.3.2 Гемостазіологічне обґрунтування ад'ювантного застосування хіміопроколу DC і мелоксикаму**

Дослідження гемостазіологічних показників крові, протягом 14 днів після мастектомії на тлі різних терапевтичних схем, дозволило встановити наступні закономірності (табл. 3.28). У кішок, хворих на злоякісні новоутворення МЗ, реєстрували концентрацію тромбоцитів на рівні нижньої межі референтних значень ( $224 \pm 31$  Г/л), яка була вдвічі нижчою відносно клінічно здорових тварин ( $p < 0,001$ ).

**Динаміка вмісту тромбоцитів у крові (Г/л) залежно від ад'ювантної терапії**

Період спостереження, доба	Група	
	мастектомія + хіміотерапія (n=51)	мастектомія+хіміотерапія + НПЗЗ (n=54)
клінічно здорові (n=15)	450±34	
до операції	224±31***	
3	205±21***	206±33***
7	176±12***	194±16***
10	181±27***	262±24*** <sup>○○</sup>
14	215±20***	323±27*** <sup>◇◇◇○○○</sup>

\*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно середнього показника клінічно здорових кішок; <sup>◇◇◇</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із доопераційними показниками; <sup>○○</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із контролем

У пацієнтів, яким призначали ад'ювантну хіміотерапію, порівняно із первинними даними, вміст тромбоцитів суттєво не змінювався, коливався в межах 176±12–215±20 Г/л. На 14 добу концентрація тромбоцитів у таких тварин була нижчою, ніж у здорових тварин в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). За використання протоколу DC та НПЗЗ, починаючи із 10-ої доби відбувалось підвищення концентрації тромбоцитів та відновлення до значень здорових кішок на 14-у добу (323±27 Г/л). На 10-у і 14-у добу рівень тромбоцитів був більшим ( $p < 0,001$ ) відносно контрольних тварин в 1,4 та 1,5 раза, відповідно.

Злоякісне пухлинне ураження молочної залози у кішок характеризувалось подовженням АЧТЧ (табл. 3.29), показник його середньої тривалості перевищував значення здорових тварин в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ).

**Вплив мелоксикама на АЧТЧ (с) на тлі мастектомії і хіміотерапії за протоколом DC**

Період спостереження, доба	Група	
	мастектомія + хіміотерапія (n=51)	мастектомія+хіміотерапія + НПЗЗ (n=54)
клінічно здорові (n=15)	28,2±3,4	
до операції	52,2±6,1***	
3	16,4±1,5*** <sup>○○</sup>	16,2±1,6*** <sup>○○</sup>
7	17,2±0,7*** <sup>○○</sup>	16,5±1,1*** <sup>○○</sup>
10	17,1±0,6*** <sup>○○</sup>	19,8±1,3*** <sup>○○</sup>
14	18,8±1,2*** <sup>○○</sup>	30,3±1,7 <sup>○○○○</sup>

\*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно середнього показника клінічно здорових тварин; <sup>○○</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із доопераційними показниками; <sup>○○○</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із контролем

На тлі мастектомії та ад'ювантної терапії як в контрольній, так і в дослідній групі реєстрували прискорення АЧТЧ, відносно первинних даних, на 3-ю добу в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ). Протягом 10 днів післяопераційного періоду тривалість АЧТЧ не зазначала суттєвих змін, становила у контрольних кішок  $17,1 \pm 0,6$ – $17,2 \pm 0,7$  с, дослідних –  $16,5 \pm 1,1$ – $19,8 \pm 1,3$  с за середнього показника у здорових тварин  $28,2 \pm 3,4$  с. В цей період відмінності між групами були відсутні. На 14-у добу у кішок, яким на тлі мастектомії проводили хіміотерапію, АЧТЧ становив  $18,8$  с (нижче показника здорових тварин в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), на тлі відновлення його показника за додаткового застосування мелоксикаму ( $30,3 \pm 1,7$  с).

Наявність новоутворень МЗ не впливала на зміну середніх показників протромбінового індексу у кішок (табл. 3.30).

**Значення протромбінового індексу (%) в післяопераційний період за  
різних протоколів лікування**

Період спостереження, доба	Група	
	мастектомія + хіміотерапія (n=51)	мастектомія+хіміотерапія + НПЗЗ (n=54)
клінічно здорові (n=15)	98±7,5	
до операції	124,5±16,7	
3	225,1±23,2*** <sup>◇◇◇</sup>	221,2±19,8*** <sup>◇◇◇</sup>
7	247,8±12,5*** <sup>◇◇◇</sup>	184,8±15,0*** <sup>◇◇◇○○○</sup>
10	231,9±17,3*** <sup>◇◇◇</sup>	175,2±10,3*** <sup>◇◇◇○○○</sup>
14	204,6±11,8*** <sup>◇◇◇</sup>	121,4±11,2 <sup>○○○</sup>

\*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно середнього показника клінічно здорових тварин; <sup>◇◇◇</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із доопераційними показниками; <sup>○○</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>○○○</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із контролем

Хірургічне втручання в обох групах на 3-ю добу призвело до достовірного ( $p < 0,001$ ) збільшення значень протромбінового індексу, порівняно із клінічно здоровими тваринами – в 2,3 раза, онкохворими кішками – в 1,8 раза. Протягом післяопераційного періоду, порівняно із кішками, які отримували тільки хіміотерапію, нестероїдний протизапальний засіб мелоксикам забезпечував більш швидке купування запалення, що проявилось нижчими ( $p < 0,001$ ) показниками протромбінового індексу на 7-му, 10-у і 14-у добу в 1,3; 1,3 і 1,7 раза, відповідно. На 14-у добу спостереження у кішок, яким додатково призначали мелоксикам, показник протромбінового індексу відновлювався, тоді як у пацієнтів, що отримували тільки хіміотерапію він перевищував ( $p < 0,001$ ) значення клінічно здорових тварин в 2,1 раза, онкохворих – 1,6 раза.

Зміни показника INR в післяопераційний період характеризувались наступними закономірностями (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

**Динаміка зміни міжнародного нормалізованого відношення (INR) за ад'ювантного використання протоколу DC і мелоксикаму**

Період спостереження, доба	Група	
	мастектомія + хіміотерапія (n=51)	мастектомія+хіміотерапія + НПЗЗ (n=54)
клінічно здорові (n=15)	0,9±0,04	
до операції	0,9±0,03	
3	1,6±0,03*** <sup>◇◇</sup>	1,5±0,08*** <sup>◇◇</sup>
7	1,9±0,04*** <sup>◇◇</sup>	1,4±0,05*** <sup>◇◇○○</sup>
10	1,7±0,04*** <sup>◇◇</sup>	1,1±0,03*** <sup>◇◇○○</sup>
14	1,4±0,02*** <sup>◇◇</sup>	0,8±0,07 <sup>○○</sup>

\*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно середнього показника клінічно здорових тварин;

<sup>◇◇</sup> -  $p < 0,001$  – порівняно із доопераційними показниками; <sup>○○</sup> –  $p < 0,05$ ;

<sup>○○○</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із контролем

Впродовж перших трьох днів після мастектомії показник INR достовірно ( $p < 0,001$ ) збільшувався в 1,7–1,8 раза за відсутності різниці між групами. Після цього додаткове використання мелоксикаму у комбінації із хіміопрепаратами доцетаксел і циклофосфамід забезпечувало більш динамічне зниження INR із нормалізацією на 14-у добу, тоді як у контрольних кішок відновлення зазначеного показника не реєстрували. На 10-у добу значення INR у дослідних тварин були нижчими, порівняно із контрольними пацієнтами, в 1,4 раза, 10 добу – 1,6 раза, 14 добу – 1,8 раза ( $p < 0,001$ ).

Попередніми дослідженнями встановлено достовірно високий ( $p < 0,001$ ) рівень фібриногену у крові кішок, в яких діагностовано злоякісні неоплазії МЗ (табл. 3.32).

## Зміни вмісту фібриногену (г/л) за різних ад'ювантних схем лікування

Період спостереження, доба	Група	
	мастектомія + хіміотерапія (n=51)	мастектомія+хіміотерапія + НПЗЗ (n=54)
клінічно здорові (n=15)	3,1±0,2	
до операції	7,7±0,69***	
3	1,4±0,03*** <sup>◇◇</sup>	1,6±0,04*** <sup>◇◇○○</sup>
7	1,3±0,04*** <sup>◇◇</sup>	1,7±0,05*** <sup>◇◇○○○○</sup>
10	1,4±0,05*** <sup>◇◇</sup>	2,6±0,17*** <sup>◇◇○○○○</sup>
14	1,6±0,03*** <sup>◇◇</sup>	3,1±0,08 <sup>◇◇○○○○</sup>

\*\*\* –  $p < 0,001$  – відносно середнього показника клінічно здорових тварин;

<sup>◇◇</sup> -  $p < 0,001$  – порівняно із доопераційними показниками; <sup>○○</sup> –  $p < 0,05$ ;

<sup>○○○</sup> –  $p < 0,001$  – порівняно із контролем

Хірургічне втручання протягом перших 3 днів післяопераційного періоду спричинювало різке зниження концентрації фібриногену до показників: в контрольній групі до 1,4±0,03 г/л, дослідній групі – до 1,6±0,04 г/л, що достовірно ( $p < 0,001$ ) нижче, порівняно із первинними показниками в 5,5 і 4,8 раза, відносно значень клінічно здорових тварин – 2,2 і 1,9 раза, відповідно. На 3-ю добу концентрація фібриногену у тварин, яким додатково призначали мелоксикам перевищувала значення контрольних кішок на 14 %.

В подальшому комбінація хіміотерапевтичного протоколу з мелоксикамом забезпечувала кращу динаміку відновлення вмісту фібриногену. Зокрема, концентрація фібриногену у крові дослідних тварин перевищувала відповідні показники контрольних кішок ( $p < 0,001$ ): на 7-у добу – в 1,3 раза, 10-у і 14-у добу – в 1,9 раза. На момент завершення спостережень (14 доба післяопераційного періоду) у кішок, яким застосовували мелоксикам, на відміну від контрольних тварин, відбувалось відновлення рівня

фібриногену. Динаміка вмісту фібриногену доводить його клінічну ефективність, ймовірно, за рахунок протизапальної дії.

### **Висновок до розділу 3**

Встановлено значне поширення пухлин МЗ серед кішок в умовах міст Дніпро та Запоріжжя на тлі щорічного підвищення рівня захворюваності і збільшення частки злоякісних нозологічних форм. Оцінка ефективності лікування таких пацієнтів засвідчила недостатню ефективність протоколів, які наразі використовуються. Визначено фактори ризику розвитку неоплазій МЗ у кішок, зокрема широке застосування засобів гормональної контрацепції.

Встановлено, що неоплазії МЗ у кішок супроводжуються ознаками коагулопатії. Показана можливість використання показників гемостазіологічного статусу в якості предикторів перебігу захворювання.

Клініко-експериментально доведено ефективність використання в післяопераційний період клейової пов'язки, яка забезпечує захист операційних швів від вторинного забруднення, що обумовлює створення оптимальних умов для загоєння рани.

Доведено ефективність у кішок на тлі білатеральної мастектомії з приводу неоплазій МЗ ад'ювантної комбінації протоколу DC, який передбачав використання доцетакселу і циклофосфаміду, та НПЗЗ мелоксикам. Клінічне застосування протоколу DC разом із мелоксикамом забезпечило подовження періоду виживання і терміну безрецидивного перебігу, скорочення частоти післяопераційних ускладнень загоєння ран і побічних ефектів хіміотерапії та відновлення гемостазіологічного статусу (концентрації тромбоцитів і фібриногену, АЧТЧ, протромбінового індексу, INR), який відіграє важливу роль в канцерогенезі. Показано кореляцію клінічної ефективності із клінічною стадією і віком пацієнтів. Приймаючи до уваги отримані результати, доцільно рекомендувати для практичного впровадження, за злоякісних пухлин МЗ у кішок, післяопераційне призначення доцетакселу, циклофосфаміду і мелоксикаму на тлі одноетапної білатеральної мастектомії.

Наведені у розділі 3 результати досліджень відображено в наукових публікаціях: Гергаулов, 2020; Гергаулов & Білий, 2021; Гергаулов & Білий, 2022; Bilyi & Herhaulov (2022); Гергаулов & Білий, 2023; Білий & Гергаулов (2024); Bilyi & Herhaulov (2025).

## РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У кішок злоякісні пухлини МЗ, порівняно із людиною і собаками, характеризуються високим ступенем агресивності. Найбільш поширеним у кішок є «потрійний негативний» фенотип раку МЗ. Крім того, проблема неоплазій МЗ залишається найменш вивченою. Тому зберігається актуальність вивчення варіацій індивідуальної сприйнятливості, а також профілактичних і терапевтичних стратегій (Cannon, 2015).

Аналітичні результати моніторингу онкологічних захворювань кішок і, зокрема пухлин МЗ, відповідають висновкам інших онкологів (Salazar, 2014), які визначають рак як найбільш часту причину захворювань у кішок різного віку та основну причину смерті домашніх тварин, а також визнають (хоча наразі точні епідеміологічні ветеринарні дані щодо раку все ще відсутні) щорічне зростання кількості таких пацієнтів.

Біологічна поведінка цих пухлин характеризується локальною інвазією в судинну систему та навколишні тканини та метастазами у віддалені місця, включаючи дренажні лімфатичні вузли, легені, плевру та печінку, що узгоджується із публікаціями Munson & Moresco (2007) та Shafiee et al. (2013).

Моніторингові дослідження підтвердили значне поширення пухлин МЗ (особливо злоякісних) серед кішок, а також високий рівень метастазування і летальності, що засвідчує агресивність (Hahn et al., 1994). Отримані результати відповідають висновкам інших ветеринарних онкологів, зокрема Giménez et al., 2010, щодо високої частки злоякісних типів (близько 80 %) в структурі новоутворень МЗ, швидкому метастазуванню і наявності таких вогнищ у більшості випадків на момент постановки діагнозу, низької ефективності хірургічного втручання без додаткової хіміотерапії, а також доцільності проведення разом із мастектомією овариогістеректомії.

Наші результати узгоджуються із Giugliano et al. (2024), які повідомляють, що рак МЗ у кішок зустрічається частіше, ніж злоякісні неоплазії м'яких тканин і шкіри. В абсолютній більшості випадків

захворювання діагностується у самок. У нестерилізованих тварини достовірно вищий ризик виникнення пухлин МЗ, порівняно із кішками, в яких проведено оваріогістеректомію.

Показану нами важливість регіональних досліджень пухлин у кішок і необхідність в більшій вибірці даних, яка б включала екологічні, генетичні чинники та фактори способу життя, підтверджує публікація Seung et al. (2024). У тому числі вони вказують на рівень злоякісності за неоплазій МЗ понад 90 %, необхідність їх раннього виявлення, а також вищу частку злоякісних типів у деяких порід на тлі не доведеного факту породної сприйнятливості до захворювання.

Вікова сприйнятливість до неоплазій МЗ узгоджується із загальноприйнятою статистикою – пік захворюваності припадає на тварин середньої і старшої вікових груп, про що повідомляють Zappulli et al. (2015), Ho et al. (2018), Pickard Price et al. (2023).

Породний ризик кішок до неоплазій МЗ наразі об'єктивно оцінити практично неможливо. Подібну точку зору мають ряд інших дослідників, зокрема Graf et al. (2016). Дана ситуація обумовлена різною поширеністю порід в межах певного регіону, значною кількістю метисів та відсутністю можливості виключити додаткові чинники, які ініціюють канцерогенез у МЗ, у кожного з пацієнтів (екологічний статус території, режим годівлі, кратність в'язок/їх відсутність, застосування лікарських засобів, які впливають на гормональний фон тощо).

Отримані нами результати доповнюють подібну інформацію, представлену Filgueira et al. (2015): 82 % пухлин МЗ мають злоякісний характер і лише 10 % – доброякісний; в 75 % випадків над неоплазіями реєстрували дефекти шкіри у вигляді некротичних ділянок, часто із витіканням ексудату; 54 % зразків патологічної тканини за ступенем морфологічної диференціації відносились до II ступеня; у 42 % кішок за гістопатологічним типом верифікували папілярну карциному; на момент встановлення діагнозу у 42 % тварин виявляли локалізовані метастази, для

яких характерна інвазія ракових клітин в кровеносні і лімфатичні судини.

Зроблені нами висновки підтверджуються Seixas et al. (2011), які на прикладі карциноми МЗ довели, що ступінь агресивності суттєво залежав від розміру пухлини ( $p=0,006$ ), клінічної стадії ( $p=0,005$ ), лімфоваскулярної інвазії ( $p<0,0001$ ), мітотичного індексу ( $p<0,0001$ ), мітотичного індексу Ki-67 ( $p=0,001$ ), загального виживання ( $p=0,0001$ ) і виживання без захворювання ( $p<0,0001$ ). Проведений ними багатофакторний аналіз показав, що метастази в регіонарні лімфатичні вузли, лімфо-судинні емболії і гістологічна оцінка є незалежними прогностичними факторами, пов'язаними із загальним виживанням та виживанням без захворювання.

Згідно Srisawat et al. (2024), частка новоутворень МЗ у структурі пухлинної патології кішок становить 37,1 %, серед яких злоякісні становлять 83,3 %, доброякісні – 16,7 % випадків. Відповідно до гістопатологічної класифікації, серед злоякісних типів найчастіше автори верифікували просту карциному, доброякісних – аденому. Високий рівень захворюваності кішок на неоплазії МЗ підтверджує Manuali et al. (2020), згідно даних яких у структурі онкологічної патології пухлини МЗ займають друге місце (11 %) після новоутворень шкіри та м'яких тканин (55,9 %). Серед новоутворень МЗ злоякісні нозологічні форми представлені у 82,9 % випадків.

За оцінкою Graf et al. (2015), частка новоутворень МЗ становить 8,5 % (четверте місце серед онкологічних хвороб), серед яких 43,06 % мають епітеліальне, 27,98 % – мезенхімальне походження. Автори вказали на породну сприйнятливність кішок до пухлин МЗ та достовірну кореляцію між підвищенням ймовірності розвитку неоплазій МЗ та збільшенням віку, яка актуальна для тварин до 16-річного віку.

Оцінка епідеміологічних, клінічних та гістопатологічних характеристик пухлин МЗ відповідає загальним критеріям, визначеним іншими ветеринарними онкологами. Зокрема, Souza et al. (2024) довели, що кішки зі злоякісними новоутвореннями МЗ були старшими за тварин із доброякісними неоплазіями і непухлинними ураженнями. Серед злоякісних типів

максимальну частку складала тубулопапілярна та крибриформна карциноми.

На нашу думку, визначення патогенетичної ролі факторів ризику в ініціації та підтримці канцерогенезу, опис нових особливостей неоплазійних уражень підкреслює важливість моніторингових досліджень серед кішок, для кращого розуміння біологічної поведінки новоутворення та обґрунтовує важливість врахування результатів всіх етапів дослідження онкохворої тварини.

Burrai et al. (2010) в якості факторів ризику розглядали різні форми мастопатії: звичайну протокову гіперплазію та атипичну протокову гіперплазію. Згідно спостережень Torrigiani et al. (2022) доброякісні пухлини МЗ у кішок частіше були представлені різними варіантами гіперпластичних/диспластичних та/або фіброаденоматозних порушень. Повідомлення щодо ролі фіброзно-кістозної хвороби в розвитку пухлин МЗ у кішок зустрічаються вкрай рідко. В клінічній практиці дисгормональні зміни в функціональній тканині молочної залози практично не діагностуються, що підтверджується нашими дослідженнями.

Слід відзначити, що основною проблемою для аналізу гістопатологічної структури пухлин МЗ у кішок, незважаючи на значну кількість публікацій, є відсутність одноманітності в питаннях номенклатури та класифікації (Burrai et al., 2022). Наведені нами дані, пов'язані із патоморфологічними змінами функціональної тканини молочної залози, відповідають оцінці інших авторів. З кожним роком необхідність стандартизації гістопатологічних змін за неоплазій МЗ та визначення їх кореляції з біологічними маркерами набуває все більшої актуальності. Проте, спроби їх проведення наразі не дають очікуваних результатів.

Стосовно вибору протоколу лікування, ми погоджуємось із Henry & Herrera (2013), які акцентують увагу на тому, що цитологічне та/або гістологічне встановлення діагнозу не представляє складності, але відсутність єдиної схеми класифікації та невідповідність у поведінці залежно від анатомічної локалізації роблять прогнозування випадків злоякісних

новоутворень МЗ у кішок проблемним.

Нашими дослідженнями встановлено кореляцію стадії неоплазії із ризиком міграції ракових клітин за межі пухлинної тканини в кровоносні і лімфатичні судини та нижчу ефективність лікування кішок за наявності ангіо- і лімфоінвазії, що обґрунтовує важливу роль ЕМП в прогресуванні захворювання, пов'язаного, зокрема, із метастазуванням. Даний факт слід враховувати за прогнозування перебігу захворювання, їх обґрунтування та розробки сучасних протоколів лікування. Ключовою подією, яку неопластичні епітеліальні клітини використовують для придбання мезенхімального фенотипу, необхідного для міграції, є епітеліально-мезенхімальний перехід (Thiery et al., 2009; Williams et al., 2019). ЕМП наділяє ракові клітини здатністю відокремлюватись від первинної маси пухлини, інтегруватись в навколишні тканини, мігрувати по всьому організму і в кінцевому результаті ставати причиною метастазів у віддалених органах. Крім того, ЕПМ, шляхом регуляції трансформуючого фактора росту (TGF)- $\beta$  в пухлинних клітинах, індукує утворення ракових стовбурових клітин, запобігає апоптозу, старінню та сприяє імуносупресії (Hong et al., 2018). Статистично достовірна кореляція лімфоваскулярної інвазії та надмірної експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF) ( $p=0,007$ ), встановлена Chen et al. (2020), підтверджує високу агресивність злоякісних неоплазій МЗ за міграції ракових клітин у просвіт судин. Тому, на нашу думку, доведене нами та іншими авторами значення ангіо- та лімфоінвазії, яка забезпечується ЕМП, в механізмах інвазії злоякісних новоутворень МЗ (Varga & Greten, 2017; Sammarco et al., 2023; Fontana et al., 2024), слід запроваджувати у клінічну роботу.

Проведена оцінка факторів ризику розвитку і прогресування новоутворень МЗ у кішок підтвердила ведучу роль гормональної терапії, яка застосовувалась у пацієнтів за лікування хвороб різної етіології. Важливість розгляду можливості розвитку злоякісних пухлин МЗ у кішок, які в анамнезі отримували тривале гормональне лікування для гальмування статевої охоти, на прикладі карциноми, підтверджують Rîrvu et al. (2024). Jacobs et al. (2010)

опублікували звіт щодо множинного пухлинного ураження МЗ внаслідок тривалого ін'єкційного застосування медроксипрогестерону ацетату (МРА) та незадовільний результат хірургічного лікування таких тварин із частим рецидивуванням в ділянці оперативного втручання. Автори підкреслюють можливість розвитку новоутворень МЗ у кішок через значний проміжок часу після ін'єкцій МРА. Loretto et al. (2005) описали випадки розвитку фіброепітеліальної гіперплазії навіть після одноразового введення МРА, у відповідності до рекомендованих доз і кратності, молодим інтактним самкам.

Оцінка показників гемостазіологічного статусу у кішок із пухлинами МЗ узгоджується із висновками Cosmi (2021) відносно наявності в онкохворих пацієнтів ризику як тромботичних ускладнень, так і високої ймовірності кровотечі. Ступінь і напрямок порушень рівноваги згортання/лізис крові має індивідуальні особливості та залежить від основного захворювання, супутньої патології та хірургічного втручання.

Приблизно половина всіх хворих на рак і 90 % пацієнтів з метастатичними стадіями захворювання демонструють порушення згортання крові (Kirwan et al., 2020). Наші результати, згідно яким в онкохворих кішок реєстрували тромбоцитопенію на тлі достовірного підвищення вмісту фібриногену і подовженню АЧТЧ, частково співпадають із даними Kirwan et al. (2008), які вказують, що неоплазійні зміни тканин МЗ супроводжуються підвищеним вмістом у крові тромбоцитів, фібриногену, розчинного фібрину, та подовженням АЧТЧ і ПЧ. Зокрема, циркулюючий фібриноген, який перетворюється на фібрин під дією тромбіну, збільшується по мірі прогресування захворювання (Fu et al., 2017). В гуманній медицині тромбоцитоз є клінічно важливою «знахідкою», яку часто виявляють у хворих на рак, але у ветеринарній онкології кількість повідомлень про цей стан незначна (Childress, 2012; Bergman & Clifford, 2019).

Аналіз визначених в післяопераційний період динамічних змін гематологічних і гемостазіологічних маркерів пояснюється тим, що одразу після хірургічного втручання з приводу раку МЗ відбуваються фізіологічні

зміни, які ініціюють ланцюг прозапальних біологічних механізмів, що прямо та опосередковано призводять до зниження протипухлинного захисту (Angka et al., 2017). Крім того, хірургічна травма та супутні процеси загоєння ран викликають місцеві та системні зміни, включаючи порушення цілісності тканин і продукування ангіогенних факторів, що на тлі дисфункції імунного захисту може призводити до посиленого росту або адгезії пухлинних клітин і розвитку рецидивів злоякісних пухлин (Ramirez et al., 2015; Brøchner et al., 2016).

Як повідомляють Bilyi et al., 2021, прогресування неоплазій МЗ супроводжується розвитком синдрому гіперкоагуляції, який характеризується підвищенням фібриногену та розчинного фібрину внаслідок активації зовнішнього та внутрішнього шляхів згортання крові, про що свідчить подовження АЧТЧ та ПЧ. Результати скринінгу можуть бути використані для профілактики та ранньої діагностики захворювання, а також розробки перспективних протоколів лікування (Bilyi et al., 2021).

Дані Peterson et al. (1995) свідчать, що 69 % зразків крові мали порушення показників системи гемостазу. Серед захворювань кішок, які супроводжуються розвитком дисбалансу механізмів згортання і лізису крові, найчастіше реєстрували пухлини, на що вказують і наші результати. Крім того, отримані нами результати подібні зазначеним дослідникам: зазвичай ідентифікуються аномалії, які включали змішаний гемостатичний дефект, сумісний із дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, тромбоцитопенію, подовження тільки АЧТЧ, одночасне подовження АЧТЧ і ПЧ.

Важливу роль в розвитку гіперкоагуляції відіграють прокоагулянтна активність пухлини, запальні реакції організму та зовнішні фактори. Неоплазійні клітини експресують прокоагулянти, тканинний фактор і раковий прокоагулянт, вивільняють запальні цитокіни та фактор росту ендотелію судин, речовини, які посилюють прокоагулянтну активність і ангіогенез. Індукована пухлиною коагуляція невід'ємно пов'язана з ростом пухлини,

ангіогенезом і метастазами (Lee, 2002).

Проте, порівнюються середні показники, які характеризують загальну тенденцію, автори не враховують індивідуальні особливості пацієнтів, коли за однакового типу пухлин і клінічної стадії може розвиватись як гіпер-, так і гіпокоагуляційний стан.

Проведені нами дослідження підтверджують дані Birkbeck et al. (2019) щодо складності діагностики гіперкоагуляції, яка може бути пов'язана із різновекторними факторами, а також одночасною активізацією фібринолітичної системи, направленої на регуляцію гемостазу шляхом запобігання тромбозу: обмеження утворення тромбу в ділянці пошкодження судин і лізису утвореного тромбу. Крім того, визначена динаміка гемостазіологічних показників узгоджується з думкою зазначених авторів відносно високого ризику відтермінованої кровотечі, пов'язаною із гіперфібринолітичними розладами внаслідок наявності онкологічної патології і хірургічного втручання.

Vieira et al. (2017) та Duda et al. (2017) повідомляють про гематологічні, біохімічні та гемостатичні порушення (гіпопроліферативну анемію, нейтрофільний лейкоцитоз, моноцитоз, еозинофілію, тромбоцитоз, гіпоальбумінемію, гіпокальціємію, гіпоглікемію, низький рівень сечовини крові і високий вміст фібриногену) в онкохворих тварин. Ступінь їх вираження залежала від стадії захворювання на тлі відсутності кореляції із клінічними ознаками. Хоча Andreasen et al. (2012) продемонстрували кореляцію аномальних показників крові із типом та клінічною стадією новоутворення МЗ.

Наші результати стосовно кореляції ступеня порушення гемостазіологічної рівноваги та нозологічного профіля пухлин підтверджуються інформацією інших дослідників. Зокрема, Peng et al. (2024) встановили, що коагуляційні тести за злоякісних неоплазій МЗ суттєво відрізняються від показників за доброякісних новоутворень МЗ. У тварин із раком МЗ, порівняно із доброякісними типами, час коагуляції був скорочений

на тлі збільшення індексу коагуляції і вмісту фібриногену ( $p < 0,05$ ). Час коагуляції позитивно корелював активованим частковим тромбoplastиновим часом.

Визначені зміни концентрації тромбоцитів в кішок із злоякісними пухлинами МЗ узгоджуються із результатами Mezouar et al. (2016) стосовно того, що рак впливає на фізіологію тромбоцитів, й активовані тромбоцити приймають участь у кожному етапі розвитку раку, сприяючи росту пухлини, ангиогенезу, метастазуванню і тромбозу.

Подібно нашим результатам, інші науковці (Bely et al., 2018; Ke et al. 2023) довели вплив хірургічного лікування на показники гемостазу та показали, що після проведення екстирпації пухлин відбувалось достовірне зниження, відносно передопераційних значень, рівня фібриногену ( $p < 0,0001$ ).

Обраний напрямок лікування онкохворих кішок та результати її клінічної апробації доповнюють нові ад'ювантні терапевтичні стратегії, направлені на запобігання рецидиву після оперативного втручання, яке залишається необхідним етапом лікування за новоутворень МЗ (van der Bij et al., 2019).

Доведено, що раннє виявлення та правильне лікування кішок за злоякісних неоплазій МЗ покращує загальну виживаність. Однак, на відміну від собак, більшість пухлин МЗ у кішок є злоякісними, мають метастази на момент діагностики, що є підґрунтям для постановки несприятливого прогнозу (Anderson, 2014).

Наші клінічні результати підтверджують опубліковані раніше дані Moore & Frimberger (2009), які зазначають, що хірургічне втручання здатне забезпечити позитивний лікувальний ефект лише за невеликих за розмірами локалізованих новоутворень МЗ. Тому, у зв'язку з високим метастатичним потенціалом злоякісних неоплазій МЗ, хіміотерапія є найбільш оптимальним методом лікування для покращення виживаності, як допоміжний засіб до хірургічного втручання. На думку авторів, після тотальної мастектомії доцільно призначати знеболюючі засоби.

Висновки наших досліджень узгоджуються із результатами досліджень<sup>a</sup> Petrucci et al. (2021), яке включало оцінку сімдесят трьох клінічних випадків метастатичного раку МЗ. Незважаючи на загальний несприятливий прогноз, виживаність окремих кішок перевищувала 6 місяців, що вказує на те, що ад'ювантне лікування може бути варіантом для розгляду за метастатичного перебігу захворювання. При цьому токсичність, за даними авторів, відповідно до режиму хіміотерапії коливалась від 66,7 до 20 %.

Хоча Preziosi et al. (2002) наводить інші статистичні дані щодо ефективності хірургічного лікування: через 24 місяці після проведення мастектомії з приводу карцином МЗ I-II клінічних стадій, відсоток виживання становив 39,4 %, що є надзвичайно високим показником. Серед чинників, які достовірно ( $p < 0,001$ ) впливали на показник середнього виживання автори зазначають: гістологічну стадію (за місцевої інвазії –  $21,83 \pm 7,83$  місяців, інвазії ракових клітин у кровоносні судини та/або лімфатичні шляхи –  $13,38 \pm 8,99$ ,  $p < 0,01$ ), мітотичний індекс (за низького –  $22,43 \pm 88,78$ , високого –  $12,37 \pm 7,49$ ,  $p < 0,001$ ), індекс проліферації AgNOR (nucleolar organizer regions-associated proteins; за низького –  $21,86 \pm 10,68$ , високого –  $13,82 \pm 7,11$ ,  $p < 0,05$ ).

Необхідність оперативного видалення ще на етапі фіброепітеліальної гіперплазії МЗ ґрунтується на негативному клінічному досвіді застосування ін'єкцій прогестину, що у багатьох випадках призводить до більш складної клінічної картини захворювання (de Melo et al., 2021). Авторами позитивно оцінено перспективи оваріогістеректомії в якості складової профілактичних і лікувальних протоколів за неоплазій МЗ у кішок. За стійкого росту пухлин МЗ на тлі оваріогістеректомії рекомендовано застосування антипрогестинів.

Вибір хірургічної техніки для видалення пухлин МЗ змінюється залежно від локалізації неоплазійного вогнища і його величини, стадії і консистенції, статусу пацієнта, індивідуальних характеристик. За однакового гістопатологічного типу новоутворення можуть бути обрані різні хірургічні підходи. Зазвичай хірургу доводиться обирати між лампектомією, простою мастектомією, регіонарною мастектомією, односторонньою або

двосторонньою мастектомією (Novosad et al., 2006; Neamțu et al., 2021). На нашу думку, у кішок на відміну від сук, оптимальним варіантом хірургічного втручання є одно- або двоетапна білатеральна мастектомія із екстирпацією регіонарних лімфатичних вузлів, а зазначені чинники у більшому ступені будуть враховані за вибору хіміотерапевтичного протоколу.

Наразі вибір методу мастектомії залишається дискусійним. Більшість дослідників схиляють до думки, що двоетапна методика білатеральної мастектомії, порівняно із одноетапною, має переваги за рахунок кращих показників виживаності без прогресування (PFSI) і виживаності залежно від хвороби (DSS), але характеризується більшою частотою післяопераційних ускладнень (Viste et al., 2002; Seixas et al., 2011; Kessler et al., 2014; Cunha et al., 2017). Отримані нами результати дають підстави рекомендувати одноетапну білатеральну мастектомію: високий рівень виживання тварин і значна тривалість безрецидивного періоду поєднувались із низькою частотою післяопераційних ускладнень.

Ito et al. (1996) повідомляють, що післяопераційний прогноз достовірно пов'язаний із розміром пухлини МЗ, але не залежав від типу обраної техніки операції та ад'ювантної хіміотерапії. Без проведення лікування рівень виживаності через один і два роки після встановлення діагнозу становив 31,8% і 17,7%, відповідно, тривалість періоду виживання була пов'язана з розміром пухлини та клінічною стадією. Авторами не була доведена прогностична значимість таких факторів, як порода, вік і стать. Наявність у кішок легеневих метастазів обумовлювали загибель тварин як правило протягом 5 місяців після їх виявлення.

Застосування в наших дослідженнях високочастотного електрокоагулятора узгоджується із намірами вирішити проблему високого рівня (від 5 до 30 %) рецидивів за злоякісних новоутворень МЗ. Радикальне хірургічне втручання є основним підходом до лікування неоплазій МЗ, однак, прогресування хвороби, низька ефективність лікування, утворення виразок, розвиток кровотечі, лімфедми і психологічного стресу значно погіршують

якість життя пацієнта (Sersa et al., 2012).

Одноетапна білатеральна мастектомія передбачає висічення значної кількості тканин та, відповідно, утворення великого за довжиною операційного шва. Як правило найбільшою проблемою є його захист від інфікування. Крім того, найчастіше використовуються безперервні внутрішньошкірні шви, міцності яких не завжди достатньо для утримання країв рани у «правильному» положенні. Аналіз реферативних баз засвідчив про відсутність публікацій щодо клінічного застосування у кішок медичного клею БФ-6, у тому числі після мастектомії.

Показані нами переваги застосування медичного клею БФ-6 після мастектомії фактично є однією із небагатьох публікацій з даної тематики. Відсутність негативного впливу рідкої клейової пов'язки на перебіг загоєння операційних ран у кішок після мастектомії підтверджено публікаціями інших авторів. Зокрема, результати, отримані Valomenos et al. (2023), засвідчили відсутність ультрасонографічної і морфологічної різниці регенерації хірургічних ран за використання клею, порівняно із внутрішньошкірними швами і скобами.

Отримане нами клінічне підтвердження захисних властивостей клейової пов'язки узгоджується із використанням медичного клею на експериментальних моделях мишей для фіксації країв рани і недопущення їх вторинного забруднення (Tykhvynskaya et al., 2017; Rogulska et al., 2019).

Біологічна «нейтральність» по відношенню до тканин підтверджена використанням медичного клею БФ-6 у гуманній медицині в якості адгезивного покриття шовного матеріалу (Azhahia Manavalan & Mukhopadhyay, 2008) і тканинних захисних пов'язок (Li et al., 2024).

Важливим аспектом післяопераційного ведення тварин є застосування НПЗЗ, що дозволяє контролювати ступінь запальної реакції, яка впливає на ризик ускладнень загоєння ран та ймовірність розвитку рецидивів. У кішок, насамперед після білатеральної мастектомії, мінімізація рівня больової реакції вкрай необхідна. Тотальна мастектомія спричинює сильний післяопераційний

біль у котів, запалення, набряк та масивну ноцицептивну стимуляцію (Cicirelli et al., 2021). Післяопераційна аналгезія важлива, тому що біль є причиною порушення відновлення пацієнта після хірургічного втручання, уповільнення загоєння ран, зниження якості життя (Walder & Tramèr, 2004; Hansen, 2005). З цією метою можна використовувати провідникову, інфільтраційну анестезію та/або місцеві засоби (Moreira et al., 2021).

Перебіг регенерація операційної рани за білатеральної мастектомії у кішок в окремих випадках супроводжувався таким ускладненням, як неспроможність швів. Найбільш проблемною була ділянка грудної стінки, що обумовлено сильним натягом шкіри в цій зоні. Зокрема, Amorim et al. (2006) вказують на кореляцію множинного ураження і великого розміру із підвищеною ймовірністю локальних метастазів, а серед ускладнень після екстирпації новоутворень МЗ у кішок вони виділяють неспроможність швів із розходженням країв рани та ознаки мікроскопічної інвазії в інших МЗ. Враховуючи сильний натяг шкіри та мікробне забруднення поверхні, подальше лікування передбачало обробку «відкритої» рани без накладання швів. Такої тактики дотримується більшість хірургів, проте його тривалість була суттєво збільшена. Зокрема, згідно Wulandari et al. (2020) термін загоєння операційної рани може становити до 50 діб. При цьому Nambal et al. (2018) повідомляють про незначний ризик післяопераційних ускладнень на тлі мастектомії та загоєння ран у більшості молодих тварин (до 1,5-річного віку) впродовж 7–10 діб.

Для мінімізації ймовірності «розходження» швів Miyazaki et al. (2018) запропонували перед хірургічним втручанням «розтягувати» шкіру для зменшення натягу після видалення пухлин МЗ. Для цього за 2–4 дні до операції на ділянку шкіри, прилеглу до молочних залоз, накладали розтягувачі шкіри. Натяг регулювали кожні 6–8 годин, щоб збільшити об'єм шкіри та досягти первинного закриття операційної рани при проведенні одноетапної двосторонньої мастектомії без натягу.

Визначена ефективність застосування доцетакселу у кішок із

новоутвореннями МЗ мала суттєві коливання (від 23 до 82 %), залежно від схеми (моно- або комбінація з іншим хіміотерапевтичним засобом), клінічної стадії, дози і режиму введення препаратів, що узгоджується із публікацією Figgitt & Wiseman (2000). За доклінічного дослідження комбінованого застосування доцетакселу і циклофосфаміду, шляхом інфузії один раз на три тижні, у пацієнтів із аденокарциномою МЗ Valero (1997) об'єктивну відповідь отримав у 69 %.

Подібну клінічну ефективність отримали за лікування доцетакселом і циклофосфамідом пацієнтів із неоплазіями МЗ Werner et al. (2002): повну відповідь мали 65,2 %, часткову – 34,7 % особин на тлі зниження кількості лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів, а також зниження гемоглобіну в середньому протягом 8 днів.

За інформацією Gullo et al. (2019) хіміотерапевтичний протокол, до складу якого входили доцетаксел і циклофосфамід, у пацієнтів, пухлини яких мали рецептори до гормонів (HR+) загальна виживаність перевищувала відповідні показники за тричі негативного раку в 2 рази, середній час до рецидиву та 5-річна виживаність – у 1,5 рази.

Доцетаксел, який відноситься до таксанів, за включення до ад'ювантного протоколу DC кішкам, хворим на неоплазії МЗ, не викликав гострих реакцій гіперчутливості. Частота та інтенсивність прояву зареєстрованих небажаних ефектів були незначними та описані іншими авторами (Banerji et al., 2002; McEntee et al., 2006; Shiu et al., 2011; Kim et al., 2015). Зокрема, серед токсичних ефектів діагностували шлунково-кишкові розлади (блювота, діарея), лихоманку, нейтропенію.

Оцінка ситуації щодо застосування НПЗЗ показала підвищення інтересу з боку практикуючих лікарів ветеринарної медицини до їх використання після хірургічного втручання. Це пов'язано із доведеною клінічною безпечністю лікарських засобів даної фармакологічної групи, зокрема, мелоксикама (Carroll & Simonson, 2005).

НПЗЗ реалізує свою дію головним чином через блокування синтезу

простагландинів, які є ключовими факторами багатьох клітинних процесів, зокрема цитопротекції шлунково-кишкового тракту, гемостаз і тромбоз, запалення, ниркова гемодинаміка, обмін хряща та ангиогенез (Gunaydin & Bilge, 2018).

Підвищення ефективності комбінованого лікування кішок із неоплазіями МЗ підтверджується даними інших дослідників (Lavalle et al., 2012; Arenas et al., 2016), які довели, що ад'ювантні методи лікування інгібіторами ЦОГ-2, пов'язані з хірургічним втручанням, призвели до статистично значущого довшого загального виживання і періоду до прогресування хвороби, порівняно з лише оперативним видаленням пухлин.

Позитивні результати використання мелоксикаму разом з протоколом DC подібні даним Bishop & Ngo (2018), які продемонстрували потенціал НПЗЗ як допоміжної терапії для лікування деяких видів раку у домашніх тварин (збільшення середнього часу виживання та покращення якості життя тварин).

Тривале застосування мелоксикаму в рекомендованій дозі 0,2 мг/кг добре переносилось кішками на тлі білатеральної мастектомії, що відповідає результатам, опублікованим Carpenter et al. (2009). Хоча для досягнення оптимального ефекту в окремих випадках може знадобитися більш висока доза.

Протизапальний ефект мелоксикаму знайшов відображення у більш динамічній нормалізації гематологічних, біохімічних і гемостазіологічних показників, що узгоджується із Ingwersen et al. (2012).

За проведення експерименту нами не встановлено побічних ефектів мелоксикаму, пов'язаних із шлунково-кишковим трактом. Численні дані плацебо-контрольованих досліджень і мета-аналізів, проведені в гуманній медицині, свідчать на шлунково-кишкові, серцево-судинні, печінкові, ниркові, церебральні та легеневі ускладнення внаслідок несприятливого впливу НПЗЗ. Незважаючи на з'ясовані механізми, що лежать в основі клінічної небезпеки НПЗЗ, жоден огляд не зміг детально зіставити результати щодо різноманітної поліорганної токсичності цих препаратів (Bindu et al., 2020).

Незважаючи на інтенсивне використання НПЗЗ впродовж останніх десяти років, наразі відсутні переконливі докази їх негативного впливу на слизову оболонку шлунку і кишечника, а також впливу короткочасних курсів НПЗП на рецидив раку після великої операції (Cata et al., 2017).

Відсутність ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту у дослідних кішок за багаторазового використання обумовлене збереженням профілю ЦОГ-1 (Giraudel et al., 2005; Goodman et al., 2010). Встановлена ниркова безпечність підтверджена публікаціями ряду ветеринарних онкологів (Slingsby et al., 2002; Benito-de-la-Víborra et al., 2008; Gowan et al., 2011).

Прогнозовані НПЗЗ-опосередковані ниркові побічні ефекти в післяопераційному періоді можуть бути результатом неадекватної підтримуючої терапії пацієнта, включаючи відсутність належного моніторингу або внутрішньовенної підтримки рідиною (Lascelles et al., 2007; Robertson, 2008).

Ключову роль у розвитку артеріального тромбозу за новоутворень відіграють тромбоцити, а антитромбоцитарні препарати є наріжним каменем у лікуванні онкохворих пацієнтів і профілактиці захворювання у тварин із групи ризику. Проте, у ветеринарній медицині не було проведено жодного правильно рандомізованого клінічного випробування будь-якого антитромбоцитарного препарату у собак чи кішок, і, отже, лікування є емпіричним і головним чином базується на експертній думці або даних експериментальних досліджень. Тому, поки не будуть отримані дані про ефективність добре спланованих досліджень, антитромботична терапія повинна складатися з ретельного моніторингу, якісної підтримуючої терапії та розумного емпіричного застосування антиагрегантів (Wiinberg et al., 2012).

Відновлення гемостазіологічного балансу у кішок після мастектомії на тлі хіміотерапії обґрунтовується фармакологічними властивостями НПЗЗ мелоксикаму. Визначені динамічні зміни тромбоцитів пояснюються тим, що НПЗЗ впливають на систему гемостазу, концентрацію тромбоцитів та епітелій судин. Агрегація тромбоцитів після активації (під впливом арахідонової

кислоти, колагену, тромбіну або аденозиндифосфату) залежить від утворення тромбоксану A2 з арахідонової кислоти в кожному активованому тромбоциті (Lascelles et al., 2007).

Динамічні зміни концентрації тромбоцитів узгоджуються із результатами аналізу літературних джерел Mege et al. (2019), які детально описують значення тромбоцитів для канцерогенезу. Тромбоцити приймають участь у прогресуванні злоякісних новоутворень і, навпаки, рак впливає на їх кількість й активність. Тромбоцити відіграють одну із ключових ролей у прогресуванні та метастазуванні новоутворень через проангіогенні (фактори росту та сигнальні шляхи) та антиангіогенні фактори (ангіостатин, ендостатин, тромбоспондин-1), та ММП. Крім того, вони приймають участь в пухлин-залежній гіперкоагуляції, а отже, активації тромбоцитів, спричиненій пухлинними клітинами, через аніонні фосфоліпіди на їх поверхні, вивільнені розчинні фактори (P-селектин, ліганд CD40, тромбоцитарний фактор 4, бета-тромбоглобулін, тканинний фактор, активатор плазміногену урокіназного типу активатор, інгібітор активатора плазміногену типу) і мікрочастинки. Тому, тромбоцити можуть бути потенційною терапевтичною мішенню, зокрема для інгібіторів ЦОГ-2.

Мелоксикам, зокрема, інгібує ЦОГ-2, яка у тромбоцитах каталізує цю реакцію, тим самим знижуючи ступінь гіперкоагуляції, а також експресію ММП – одного із основних чинників для міграції раковин клітин (Tsoupras et al., 2024).

Протилежні результати отримали Cathcart et al. (2012) – згідно їх даних мелоксикам не спричинював суттєвого впливу на тромбоксан, який забезпечує активацію однієї із ланок активації тромбоцитів.

За використання НПЗЗ існує ризик побічних ефектів з боку серцево-судинної системи (Schjerning et al., 2020), але таких небажаних ефектів ми не реєстрували.

Наше бачення перспектив покращення ефективності протоколів відрізняється від Novosad (2003), який вважає, що успіх лікування кішок за

злюкисних новоутворень МЗ обумовлений агресивною терапією на тлі удосконаленої ранньої діагностики. Ми вважаємо, що результати хіміотерапії у стандартному режимі навіть за початкових стадій розвитку пухлин будуть недостатньо ефективними через високу токсичність. Більш прийнятним варіантом лікування, на нашу думку, є проведення хіміотерапії у метрономному режимі, або комбінація протипухлинних засобів із НПЗЗ.

Представлена робота є складовою сучасних досліджень, які на думку Wуріj et al. (2006) зосереджені на розмежуванні біологічних шляхів, пов'язаних із злюкисною трансформацією, з метою визначення нових профілактичних, діагностичних та терапевтичних можливостей для онкохворих кішок.

Наші рекомендації щодо обов'язкового пожиттєвого контролю за кішками навіть після білатеральної мастектомії обґрунтовуються, зокрема, Toydemir et al. (2014), які повідомили про розвиток дифузних легеневих метастазів на тлі вторинної пухлини МЗ у кішки, прооперованої з приводу запальної карциноми МЗ чотири роки тому.

Незважаючи на клінічні успіхи в лікуванні деяких ранніх стадій раку, незаперечним є той факт, що для боротьби з раком необхідні нові інноваційні підходи. Цільова терапія, зокрема використання НПЗЗ, пропонує бажану властивість пухлинної специфічності, зберігаючи при цьому здорові тканини, тим самим мінімізуючи побічні ефекти. Однак рівень успішності переведення цих методів лікування з доклінічних умов в онкологічну практику надзвичайно низький. Практика порівняльного онкологічного підходу може вирішити деякі поточні проблеми шляхом введення тварин-компаньйонів зі спонтанними пухлинами в лінійні програми розробки ліків. Таким чином, тварини з ветеринарної клініки отримують доступ до інноваційних методів лікування, недоступних інакше, одночасно генеруючи надійні дані, щоб допомогти вдосконалити терапію та підвищити ефективність її використання (Hernández et al., 2021).

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі клініко-експериментально обґрунтована схема лікування кішок із новоутвореннями МЗ, яка включає одноетапну білатеральну мастектомію та ад'ювантну хіміотерапію доцетакселом і циклофосфамідом у комбінації із НПЗЗ мелоксикамом. Скорочення термінів регенерації післяопераційних ран, зменшення частоти ускладнень впродовж періоду їх загоєння на тлі більш швидкої нормалізації маркерів коагуляції обґрунтували доцільність використання захисної пов'язки з медичного клею БФ-6. Ефективність розробленого протоколу підтверджена подовженням середньої тривалості виживання кішок та безрецидивного періоду, зниженням ризику післяопераційних ускладнень, небажаних ефектів хіміотерапії і прогресування захворювання, а також більш динамічним відновленням гемостазіологічної рівноваги.

1. Рівень захворюваності кішок на спонтанні неоплазії в умовах міст Дніпро і Запоріжжя впродовж 2018–2023 років підвищився у 2 рази. В структурі онкологічної патології частка новоутворень МЗ збільшилась в 2,2 раза (з 19,5 до 43,5 %), щорічно реєстрація таких тварин зростає на 20–30 %. Одночасно серед неоплазій МЗ частка злоякісних типів, відносно до доброякісних пухлин, збільшилась в 5,3 раза.

2. Факторами ризику розвитку новоутворень МЗ у кішок є віковий фактор, породна сприйнятливність, гормональна дисфункція, множинність ураження та судинна інвазія. Найчастіше новоутворення МЗ діагностують у тварин віком від 8 до 9 (22 %) і від 10 до 11 (23,1 %) років. Мінімальна ймовірність пухлин МЗ – у кішок до однорічного віку. Віковий ризик розвитку неоплазій МЗ прямо корелює із збільшенням частки злоякісних нозологічних форм у тварин старшої вікової групи, порівняно із молодими, у 8 разів. Схильними до неоплазій МЗ є кішки британської, шотландської, перської і сіамської порід, серед яких захворювання діагностовано в 9,5; 9,1; 8,6 і 8,2 % випадків. Відсутність або поодинокі в'язки та регулярне використання засобів гормональної контрацепції, які спричиняють неоплазії МЗ в 33,4 і 41,5 %

випадків, одночасно збільшують ризик розвитку злоякісних гістологічних типів в 1,9 та 1,5 раза, відповідно. Найчастіше доброякісні пухлини верифікують за ураження одного пакета МЗ (84,9 %), злоякісні – двох (41,9 %). Збільшення кількості патологічних осередків підвищує ризик ангіо- та лімфоінвазії в 2,1–4,2 раза, метастазування у регіонарні лімфатичні вузли – в 3,8–9 разів.

3. Серед нозологічних форм злоякісних пухлин МЗ у кішок найчастіше діагностують тубулопапілярну карциному (16,4 %) і солідну карциному (12 %); особливих типів злоякісних неоплазій – карциному у змішаній пухлині (35,5 %) і тубулярну карциному (31,9 %); доброякісних новоутворень – фіброаденому (34,6 %) і доброякісну змішану пухлину (29,6 %); непухлинних доброякісних уражень МЗ – фіброаденоматозні зміни (42,2 %).

4. Розвиток пухлини в МЗ супроводжується змінами окремих гематологічних, біохімічних і гемостазіологічних маркерів. За неоплазій підвищується концентрація гемоглобіну (в 1,3 раза,  $p < 0,01$ ) та лейкоцитів (в 1,5 рази,  $p < 0,001$ ) на тлі збільшення частки в лейкоформулі паличкоядерних нейтрофілів (в 2,3 раза,  $p < 0,001$ ) і зниження – лімфоцитів (в 1,8 раза,  $p < 0,001$ ). У кішок з неоплазіями МЗ знижується білковий коефіцієнт в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ): за рахунок гіпоальбумінемії ( $p < 0,001$ ) на тлі гіперглобулінемії ( $p < 0,05$ ). Неоплазійний процес у МЗ характеризується ознаками гіперкоагуляційного стану, який реалізується через внутрішній шлях активації згортання крові: зниженням до мінімальної межі фізіологічного рівня концентрації тромбоцитів ( $210 \pm 12$  Г/л), збільшенням рівня фібриногена (в 2,5 рази,  $p < 0,001$ ) і тривалості АЧТЧ (в 2,1 раза,  $p < 0,001$ ).

5. За проведення одноетапної білатеральної мастектомії захисна клейова пов'язка забезпечує оптимізацію перебігу регенерації післяопераційних ран, що підтверджується скороченням періоду загоєння в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) на тлі зниженням частоти ускладнень (гнійного запалення – в 2,3 раза, неспроможності швів – в 1,6 раза), кращою динамікою відновлення маркерів системи гемостазу. За використання пов'язки із медичного клею БФ-6, на

відміну від загальноприйнятої схеми обробки післяопераційних ран, відновлюються тривалість АЧТЧ (на 14 добу) і концентрація тромбоцитів (на 21 добу). Одночасно скорочується період нормалізації показників протромбінового індексу та INR (на 4 доби), вміст фібриногену на момент завершення спостереження (21 доба) перевищує контрольні значення ( $p < 0,05$ ), хоча в обох групах залишається на низькому рівні.

6. Поєднання на тлі одноетапної білатеральної мастектомії ад'ювантної хіміотерапії доцетакселом і циклофосфамідом із мелоксикамом у метронному режимі подовжує ( $p < 0,001$ ) середні показники тривалості виживання і періоду до прогресування захворювання, залежно від клінічної стадії в 1,3–1,7 і 1,5–2,2 рази, відповідно. Включення мелоксикаму до ад'ювантного протоколу, залежно від стадії хвороби: збільшує частку кішок із метастазуванням через 6–12 місяців після закінчення лікування в 1,8 рази, пізніше 12 місяців – в 1,3 рази, скорочує ризик прогресування в перші 6 місяців в 2,4 рази; від віку тварин: в 1,5; 1,5 та 2,4 рази, відповідно. Водночас знижується ризик післяопераційних ускладнень (сероми в 1,6 рази, гнійного запалення рани – в 1,9 рази, неспроможності швів – в 1,8 рази), побічних ефектів хіміотерапії (блювоти в 1,8 рази, діареї – в 1,5 рази, зниження апетиту й анорексії – в 1,6 рази), метастазування (в легені і кістки в 1,3 рази, лімфатичні вузли – в 1,6 рази, інші тканини – в 1,2 рази). Мелоксикам забезпечує скорочення термінів нормалізації гемостазіологічних показників (вмісту тромбоцитів і фібриногену, АЧТЧ, протромбінового індексу і INR) на 14 добу післяопераційного періоду.

## ПРАКТИЧНІ ПРОПОЗИЦІЇ

1. Результати проведених клініко-експериментальних досліджень рекомендовані для включення в навчальні програми дисциплін хірургічного та онкологічного профілю за підготовки здобувачів другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти спеціальності 211 – Ветеринарна медицина, тематичні плани курсів підвищення кваліфікації та науково-практичних семінарів і тренінгів для практикуючих лікарів ветеринарної медицини, а також можуть бути використані у науково-дослідній роботі закладів вищої освіти і наукових установ, у тому числі за підготовки навчальних і науково-практичних посібників, монографій, наукових статей.

2. Для удосконалення ранньої діагностики неоплазій МЗ у кішок, моніторингу перебігу захворювання та оцінки ефективності лікування, у тому числі доклінічної верифікації метастазування, доцільно визначати гемостазіологічні маркери (вміст тромбоцитів, фібриногену; АЧТЧ, протромбіновий індекс, INR).

3. За злоякісних неоплазій МЗ у кішок рекомендована наступна схема лікування:

- одноетапна білатеральна мастектомія із використання високочастотного електрохірургічного коагулятора ЕХВЧ-120РХ «Надія-4»;
- підтримуюча терапія (одразу після операції), яка передбачає внутрішньовенне введення 40 % розчину глутаргіну (доза 0,15–0,2 мл/кг) в стерофундині ISO (загальний об'єм 100–140 мл, швидкість 20 мл/год.);
- захист післяопераційних ран рідкою пов'язкою із медичного клею БФ-6 впродовж періоду їх загоєння із поновленням один раз на три доби;
- ад'ювантна хіміотерапія за протоколом DC (внутрішньовенно доцетаксел у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> і циклофосфамід у дозі 200 мг/м<sup>2</sup>, 4–6 курсів із інтервалом 3 тижні) у комбінації із мелоксикамом у метрономному режимі (перорально, один раз на добу у дозі 0,2 мг/кг протягом 4–6 місяців).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Білий, Д., & Гергаулов, М. (2023). Інгібітори циклооксигенази-2 в терапії кішок із пухлинами молочної залози (короткий огляд). *Аграрний вісник Причорномор'я*, 108, 111–117. <https://doi.org/10.37000/abbsl.2023.108.17>
2. Білий, Д., & Гергаулов, М. (2024). Оптимізація лікувальних заходів за злоякісних неоплазій молочної залози у кішок. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 112, 11–21. <https://doi.org/10.37000/abbsl.2024.112.02>
3. Гергаулов, М. В. (2020). Клінічні особливості перебігу пухлин молочної залози у кішок в умовах м. Дніпро. У І. В. Кирпичова, Л. І. Пархоменко, С. М. Мічківський, А. М. Поляков, Д. С. Сопов, С. В. Цвяткова, Д. Г. Руднік (Ред.), *Актуальні проблеми та наукові звершення молоді на початку третього тисячоліття* (355–357). Луганський національний аграрний університет.
4. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2021) Прогностичне значення судинної інвазії за карцином молочної залози у кішок. У О.А. Шуст, О.М. Варченко, С.В. Мерзлов, Т.М. Димань, В.В. Сахнюк, Р.В. Шаганенко, І.О. Ластовська, О.Г. Олешко (Ред.), *Сучасний розвиток ветеринарної медицини* (48–50). Білоцерківський національний аграрний університет.
5. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2022). Оцінка підходів до електрохірургічної мастектомії у кішок. У М. І. Цвіліховський, С. І. Голопура, Н. Г. Грушанська, П. В. Шарандак, Т. В. Немова, Т. А. Палюх (Ред.), *«Єдине здоров'я–2022»* (23–25). Національний університет біоресурсів і природокористування України.
6. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2023). Застосування нестероїдних протизапальних засобів за пухлин молочної залози у кішок. In T. Narbaev, N. Mykhalitska, D. Goltsman, K. Richard, A. Bashirov, S. Novak, K. Tanaka, M. Wagner, E. Bant, R. Brouillet, K. Əliyeva, D. Marchenko, S. Lykholat, V. Yanchenko, A. Rakhmonov, M. Vereskliya, A. Yaneva, V. Gorak, P. Vuitsik, A. Schieler, G. McGrown, V. Sultanly (Ed.), *Science, education, innovation: topical issues and modern aspects* (120–122). Scientific Collection «InterConf», (168).

7. Карташов, М. І., & Тимошенко, О. П. (За ред.) (2010). Ветеринарна клінічна біохімія. Харків: *Еспада*.
8. Катюха, С. М., Магрело, Н. В., Сус, Г. В., & Вус, У. М. (2020). Аналіз розподілення захворювань у собак і котів за віком. *Ветеринарна біотехнологія*, 36, 86–92. [https://doi.org/10.31073/vet\\_biotech36-08](https://doi.org/10.31073/vet_biotech36-08)
9. Корейба, Л., Масюк, Д., Склярів, П. & Лещова, М. (2024). Органопатологія молочної залози самок м'ясоїдних: сучасний стан проблем дослідження. *Науковий вісник ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Ветеринарні науки*, 26 (113), 132–139. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11320>
10. Коренєва, Ж. Б., Крикун, В. М., Голованова, А. І., & Ходжикян, Д. Р. (2019). Морфологічні особливості розвитку пухлин молочних залоз у дрібних тварин. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 93, 240–244.
11. Коренєва Ж., Ушаков О., Хіміч М., Найдіч О. (2020). Паранеопластичні синдроми та ускладнення після хіміотерапії у дрібних тварин. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 96, 14–24. <https://doi.org/10.37000/abbsl.2020.96.02>
12. Лещова М., Шулешко О. & Балчугов В. (2018). Захворюваність та структура новоутворень тварин у м. Дніпро. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 6(2), 30–37.
13. Ліщук, С. Г., Ковальова, О. М., & Добровольський, В. А. (2023). Морфолого-гістологічна діагностика новоутворень молочної залози в кішок. *Подільський вісник: сільське господарство, техніка, економіка*, (40), 113-117. <https://doi.org/10.37406/2706-9052-2023-3.17>
14. Логвінова, В., & Кравцова, М. (2023). Діагностика новоутворень молочної залози у кішок. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 107, 69–75. <https://doi.org/10.37000/abbsl.2023.107.10>
15. Ляшенко Ю. В., Куцак Р. С., Самойлюк В. В., Козій М. С. (2007). Спосіб експрес-діагностики неоплазій у м'ясоїдних. *Патент України на*

корисну модель. A61D 7/00. № 20234; <https://ua-patents.com/2-2-0234-sposib-eks-pres-diagn-ostik-i-nov-outvo-ren-u-myas-odnik-h.html>

16. Максимович, В. & Мисак, А. (2024). Поширення пухлин молочних залоз кішок в умовах м. Львова та в приміській зоні обласного центру *Науковий вісник ЛНУ ветеринарної медицини та біотехнологій. Серія: Ветеринарні науки*, 26(114), 184–189. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11427>

17. Поліах, Л. В. (2024). Фізіолого-біохімічний стан організму за умов розвитку новоутворень. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 1(64), 58–63. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2024.1.9>

18. Рубленко, С. В., & Єрошенко, О. В. (2012). Моніторинг ветеринарної допомоги і структура хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин в умовах міської клініки. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 1, 150–154.

19. Adeg, F., Borges, A., & Chaves, R. (2016). Cat mammary tumors: Genetic models for the human counterpart. *Veterinary sciences*, 3(3), 17. <https://doi.org/10.3390/vetsci3030017>

20. Ameer, T. (2023). Overview of feline mammary tumors. *Biological Times*, 2, 15–16.

21. Amorim, F. V., Souza, H. J., Ferreira, A. M., & Fonseca, A. B. (2006). Clinical, cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(6), 379–388. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.04.004>

22. Andreasen, E. B., Tranholm, M., Wiinberg, B., Markussen, B., & Kristensen, A. T. (2012). Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. *Acta veterinaria Scandinavica*, 54(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-54-3>

23. Anderson, D. (2014). Mammary tumours in the dog and cat (part 2): surgical management. *Companion Animal*, 19(12), 648–653. <https://doi.org/10.12968/coan.2014.19.12.648>

24. Angka, L., Khan, S. T., Kilgour, M. K., Xu, R., Kennedy, M. A., & Auer, R. C. (2017). Dysfunctional natural killer cells in the aftermath of cancer surgery. *International journal of molecular sciences*, *18*(8), 1787. <https://doi.org/10.3390/ijms18081787>
25. Arenas, C., Peña, L., Granados-Soler, J. L., & Pérez-Alenza, M. D. (2016). Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. *The Veterinary record*, *179*(5), 125. <https://doi.org/10.1136/vr.103398>
26. Arora, S., Narayan, P., Osgood, C. L., Wedam, S., Prowell, T. M., Gao, J. J., ... & Beaver, J. A. (2022). US FDA drug approvals for breast cancer: a decade in review. *Clinical Cancer Research*, *28*(6), 1072–1086. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2600>
27. Assis, M. M. Q., Sala, P. L., Ceranto, A. C. S., Borges, T. B., Leitzke, A. V. S., Belettini, S. T., ... Quessada, A. M. (2023). Alterações macroscópicas nas glândulas mamárias de gatas hípidas após administração de progestágeno. *Semina: Ciências Agrárias*, *44*(3), 1059–1066. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2023v44n3p1059>
28. Azhahia Manavalan, R., & Mukhopadhyay, A. (2008). Surgical sutures: Performance, development and use. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Tissue Engineering*, *1*, 1–36. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JBBTE.1.1>
29. Balomenos, D. B., Gouletsou, P. G., & Galatos, A. D. (2023). Evaluation of incisional wound healing in dogs after closure with Staples or tissue glue and comparison to intradermal suture pattern. *Animals*, *13*(3), 426. <https://doi.org/10.3390/ani13030426>
30. Banerji, N., Li, X., Klausner, J. S., Kapur, V., & Kanjilal, S. (2002). Evaluation of in vitro chemosensitivity of vaccine-associated feline sarcoma cell lines to vincristine and paclitaxel. *American journal of veterinary research*, *63*(5), 728–732. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.728>
31. Basualdo Junior, T., Cedron Benetti, E. M., Lanfredi Tonin, J., Figueiredo da Silva, M. V., de Araújo, J. M., & Eguchi, G. U. (2020). Clinical,

Laboratorial and Image Aspects of a Perforated Pyloric Ulcer Secondary to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Use in a Cat. *Acta Scientiae Veterinariae*, 48. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.99456>

32. Bazzle, L. J., & Brainard, B. M. (2015). Postoperative Hemostasis Monitoring and Management. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 45(5), 995–1011. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.04.008>

33. Bely, D. D., Rublenko, M. V., Rublenko, S. V., Yevtushenko, I. D., Suslova, N. I., & Samoyuluk, V. V. (2018). Pharmacological correction of the hemostasis system for the surgical treatment of bitches with tumours of the mammary gland. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9(3), 353–362.

34. Benito-de-la-Víborá, J., Lascelles, B. D., García-Fernández, P., Freire, M., & de Segura, I. A. (2008). Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35(6), 501–510. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00407.x>

35. Bergman, P. J., & Clifford, C. (2019). Cancer in Companion Animals, An Issue of Veterinary Clinics of North America. *Small Animal Practice*, 49 (5). [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(19\)30094-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(19)30094-4)

36. Bilyi, D., Rublenko, M., Kovalova, L., Sliusarenko, D., Haluzina, L., Stotskyi, O., & Maslikov, S. (2021). Clinical and hemostasis predictors of mammary gland tumors in bitches. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 45(4), 609–620. <https://doi.org/10.3906/BE-T-2011-8>

37. Bilyi, D. D., & Herhaulov, M. V. (2022). Effective adhesive bandage for treating total mastectomy in cats: a case study. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 10(1), 27–34. <https://doi.org/10.32819/2022.10004>

38. Bilyi, D. & Herhaulov, M. (2025). Clinical evaluation of the effectiveness of meloxicam in the complex treatment of cats with mammary gland carcinoma. *Veterinarska stanica*, 56(1), 83–94. <https://doi.org/10.46419/vs.56.1.5>

39. Bilyi, D., Hierdieva, A., Herhaulov, M., & Vakulyk, V. (2020). Analysis of prognostic factors for feline mammary tumours (overview information). *Scientific Horizons*, 23(10), 99–109. [https://doi.org/10.48077/scihor.23\(10\).2020.99-109](https://doi.org/10.48077/scihor.23(10).2020.99-109)
40. Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
41. Birkbeck, R., Humm, K., & Cortellini, S. (2019). A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *The Journal of small animal practice*, 60(11), 641–655. <https://doi.org/10.1111/jsap.13068>
42. Bishop, B. F., & Ngo, S. N. (2018). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs as Chemopreventive Agents: Evidence from Cancer Treatment in Domestic Animals. *Annual Research & Review in Biology*, 26(1), 1–13.
43. Brøchner, A. C., Mikkelsen, S., Hegelund, I., Hokland, M., Mogensen, O., & Toft, P. (2016). The immune response is affected for at least three weeks after extensive surgery for ovarian cancer. *Danish medical journal*, 63(6), A5243.
44. Bruchim, Y., Aroch, I., Saragusty, J., & Waner, T. (2008). Disseminated intravascular coagulation. *Compendium*, 3(10), 1–16.
45. Borrego, J. F., Cartagena, J. C., & Engel, J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007). *Veterinary and comparative oncology*, 7(4), 213–221. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00194.x>
46. Bulman-Fleming, J. C., Turner, T. R., & Rosenberg, M. P. (2010). Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(4), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.09.007>
47. Burbury, K., & MacManus, M.P. (2018). The coagulome and the oncomir: impact of cancer-associated haemostatic dysregulation on the risk of

metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*, 35(4), 237–246. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9875-0>.

48. Burrai, G. P., Mohammed, S. I., Miller, M. A., Marras, V., Pirino, S., Addis, M. F., Uzzau, S., & Antuofermo, E. (2010). Spontaneous feline mammary intraepithelial lesions as a model for human estrogen receptor- and progesterone receptor-negative breast lesions. *BMC cancer*, 10, 156. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-156>

49. Burrai, G. P., Baldassarre, V., Brunetti, B., Iussich, S., Maniscalco, L., Mariotti, F., Sfacteria, A., Cocumelli, C., Grieco, V., Millanta, F., Paciello, O., Papparella, S., Rasotto, R., Romanucci, M., & Zappulli, V. (2022). Canine and feline in situ mammary carcinoma: A comparative review. *Veterinary pathology*, 59(6), 894–902. <https://doi.org/10.1177/03009858221105060>

50. Campbell, B. G. (2006). Dressings, bandages, and splints for wound management in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(4), 759-791. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.03.002>

51. Cannon, C. M. (2015). Cats, cancer and comparative oncology. *Veterinary sciences*, 2(3), 111–126. <https://doi.org/10.3390/vetsci2030111>

52. Carpenter, J. W., Pollock, C. G., Koch, D. E., & Hunter, R. P. (2009). Single and multiple-dose pharmacokinetics of meloxicam after oral administration to the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 40(4), 601-606. <https://doi.org/10.1638/2007-0115.1>

53. Carroll, G. L., & Simonson, S. M. (2005). Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(6), 347-354. <https://doi.org/10.5326/0410347>

54. Cassali, G. D., Campos, C. B. D., Bertagnolli, A. C., Lima, A. E., Lavalle, G. E., Damasceno, K. A., ... & Nakagaki, K. Y. R. (2018). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 55, 1–17. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2018.135084>

55. Cassali, G. D., Jark, P. C., Gamba, C., Damasceno, K. A., Lima, A. E., Nardi, A. B. D., ... & Nakagaki, K. Y. (2020). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, *13*, 555–574.
56. Cata, J. P., Guerra, C. E., Chang, G. J., Gottumukkala, V., & Joshi, G. P. (2017). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the oncological surgical population: beneficial or harmful? A systematic review of the literature. *British journal of anaesthesia*, *119*(4), 750–764. <https://doi.org/10.1093/bja/aex225>
57. Cathcart, C. J., Brainard, B. M., Reynolds, L. R., Al-Nadaf, S., & Budsberg, S. C. (2012). Lack of inhibitory effect of acetylsalicylic acid and meloxicam on whole blood platelet aggregation in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *22*(1), 99–106. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00681.x>
58. Chan, C. M., Rassnick, K. M., Frimberger, A. E., Nguyen, S. M., & Moore, A. S. (2020). Phase I dose escalating study of oral cyclophosphamide in tumour-bearing cats. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, *258*, 105450. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105450>
59. Charlton, A. N., Benito, J., Simpson, W., Freire, M., & Lascelles, B. D. (2013). Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, *15*(8), 678–690. <https://doi.org/10.1177/1098612X12473994>
60. Chen, B., Lin, S. J. H., Li, W. T., Chang, H. W., Pang, V. F., Chu, P. Y., ... & Jeng, C. R. (2020). Expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in feline mammary gland carcinomas: association with pathological characteristics and clinical outcomes. *BMC veterinary research*, *16*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02338-y>
61. Cheng, X., Zhang, H., Hamad, A., Huang, H., & Tsung, A. (2022). Surgery-mediated tumor-promoting effects on the immune microenvironment. *Seminars in cancer biology*, *86*(3), 408–419. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.01.006>

62. Childress M. O. (2012). Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 42(1), 123–155. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.09.009>
63. Chocteau, F., Abadie, J., Loussouarn, D., & Nguyen, F. (2019). Proposal for a Histological Staging System of Mammary Carcinomas in Dogs and Cats. Part 1: Canine Mammary Carcinomas. *Frontiers in veterinary science*, 6, 388. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00388>
64. Chocteau, F., Mordelet, V., Dagher, E., Loussouarn, D., Abadie, J., & Nguyen, F. (2021). One-year conditional survival of dogs and cats with invasive mammary carcinomas: A concept inspired from human breast cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(1), 140–151. <https://doi.org/10.1111/vco.12655>
65. Cicirelli, V., Debidda, P., Maggio, N., Caira, M., Mrenoshki, D., Aiudi, G. G., & Lacalandra, G. M. (2021). Use of spinal anaesthesia with anaesthetic block of intercostal nerves compared to a continuous infusion of sufentanyl to improve analgesia in cats undergoing unilateral mastectomy. *Animals*, 11(3), 887. <https://doi.org/10.3390/ani11030887>
66. Clark T. P. (2006). The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 36(5), 1061–1067. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.07.001>
67. Cominetti, M. R., Altei, W. F., & Selistre-de-Araujo, H. S. (2019). Metastasis inhibition in breast cancer by targeting cancer cell extravasation. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 165–178. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S166725>
68. Conner, B. (2016). Disorder of hemostasis. *Clinical medicine of dog and cat. CRC Press, India*, 745–767.
69. Coruzzi, G., Venturi, N., & Spaggiari, S. (2007). Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 78(2), 96–110.
70. Cosmi, B. (2021). An update on the efficacy and safety of novel anticoagulants for cancer associated thrombosis. *Expert Opinion on*

- Pharmacotherapy*, 22(5), 583–594.  
<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1847273>
71. Costa, J., & Araújo, A. (2021). Cancer-Related Venous Thromboembolism: From Pathogenesis to Risk Assessment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 47(6), 669–676. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718926>
72. Cunha, S., Corgozinho, K., Justen, H., Silva, K., Leite, J., & Ferreira, A. M. (2016). Survival and disease-free interval of cats with mammary carcinoma treated with chain mastectomy. *Acta Scientiae Veterinariae*, 44, 1–8.
73. Cunha, S. C. D. S., Corgozinho, K. B., De Souza, H. J. M., Da Silva, K. V. G. C., Leite, J. D. S., De Mello, M. F. V., & Ferreira, A. M. R. (2017). Retrospective study on survival time of cats with mammary carcinomas undergoing surgery alone or with adjuvant chemotherapy. *World's Veterinary Journal*, 1, 30–35. <http://dx.doi.org/10.5455/wvj.20170291>
74. Cunha, J. G. F. D. (2023). *Regulation of Taxane-treatment response in highly invasive Triple Negative Breast Cancer Organoids* (Master's thesis). <https://hdl.handle.net/10316/113544>
75. Dagher, E., Abadie, J., Loussouarn, D., Campone, M., & Nguyen, F. (2019). Feline invasive mammary carcinomas: prognostic value of histological grading. *Veterinary pathology*, 56(5), 660–670. <https://doi.org/10.1177/0300985819846870>
76. da Silva Soares, E., Rocha, C. C., Valente, F. L., Dos Anjos, L. R. A., de Oliveira, F. L. D., de Oliveira Loures, C., ... & Borges, A. P. B. (2023). Platelet count and MCHC as independent prognostic markers for feline mammary carcinomas. *Research in Veterinary Science*, 164, 105024. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.105024>
77. de Groot, D. J., de Vries, E. G., Groen, H. J., & de Jong, S. (2007). Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Critical reviews in oncology/hematology*, 61(1), 52–69. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.07.001>

78. de Melo, E. H., Câmara, D. R., Notomi, M. K., Jabour, F. F., Garrido, R. A., Nogueira, A. C., ... & de Souza, F. W. (2021). Effectiveness of ovariectomy on feline mammary fibroepithelial hyperplasia treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(4), 351–356.

79. de Laforcade, A. (2012). Diseases associated with thrombosis. *Topics in companion animal medicine*, 27(2), 59–64. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.07.002>

80. deLaforcade, A., Bacek, L., Blais, M. C., Boyd, C., Brainard, B. M., Chan, D. L., Cortellini, S., Goggs, R., Hoareau, G. L., Koenigshof, A., Li, R., Lynch, A., Ralph, A., Rozanski, E., & Sharp, C. R. (2022). 2022 Update of the Consensus on the Rational Use of Antithrombotics and Thrombolytics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) Domain 1- Defining populations at risk. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex.: 2001)*, 32(3), 289–314. <https://doi.org/10.1111/vec.13204>

81. Del Portillo Miguel, I., Blackwood, L., Maiques, E., Pérez Roger, I., Poch Jiménez, E., & Borrego, J. (2024). Evaluation of the efficacy and safety of toceranib phosphate in cats with macroscopic mammary adenocarcinoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 26(8), 1098612X241256473. <https://doi.org/10.1177/1098612X241256473>

82. de Menine, N. P. M., Araújo, G. G. A. D. S., & Wulff, M. D. L. (2021). Mammary cribriform carcinoma in a feline patient: case report. de Menine, N. P. M., Araújo, G. G. A. D. S., & Wulff, M. D. L. (2021). Mammary cribriform carcinoma in a feline patient: case report. *PUBVET*, 15(9), MC4924

83. Dombrowski, V. C. (2018). Maternity colonies of *Myotis brandtii* in the Polesie State Radiation-Ecological Reserve. *Theriologia Ukrainica*, (16), 91–94.

84. Doré M. (2011). Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary pathology*, 48(1), 254–265. <https://doi.org/10.1177/0300985810379434>

85. Duda, N. C., Valle, S. D. F., Matheus, J. P., Angeli, N. C., Vieira, L. C., Oliveira, L. O., ... & González, F. H. (2017). Paraneoplastic hematological,

biochemical, and hemostatic abnormalities in female dogs with mammary neoplasms. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(05), 479–484.

86. Ellis, G. A., & Blake, D. R. (1993). Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping. *Annals of the rheumatic diseases*, 52(3), 241–243. <https://doi.org/10.1136/ard.52.3.241>

87. Fecker, L. F., Stockfleth, E., Nindl, I., Ulrich, C., Forschner, T., & Eberle, J. (2007). The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *The British journal of dermatology*, 156 Suppl 3, 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07856.x>

88. Ferreira, T., Faustino-Rocha, A. I., Gaspar, V. M., Medeiros, R., Mano, J. F., & Oliveira, P. A. (2024). Contribution of non-steroidal anti-inflammatory drugs to breast cancer treatment: In vitro and in vivo studies. *Veterinary World*, 17(5), 1052–1072 doi: [www.doi.org/10.14202/vetworld.2024.1052-1072](http://www.doi.org/10.14202/vetworld.2024.1052-1072)

89. Figgitt, D. P., & Wiseman, L. R. (2000). Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs*, 59(3), 621–651. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059030-00015>

90. Filgueira, K. D., Macêdo, L. D., Oliveira, I. D. M., Pimentel, M. M. L., Reis, P. D. C., & Reche Júnior, A. (2015). Histopathological features of mammary gland tumors in native domestic female cats from the state of Rio Grande do Norte, Brazil. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2015, 43, 1304.

91. Fritz, April G., ed. *International classification of diseases for oncology: ICD-O*. World Health Organization, 2000.

92. Flisikowski, K., Flisikowska, T., Sikorska, A., Perkowska, A., Kind, A., Schnieke, A., & Switonski, M. (2017). Germline gene polymorphisms predisposing domestic mammals to carcinogenesis. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 289–298. <https://doi.org/10.1111/vco.12186>

93. Fontana, R., Mestre-Farrera, A., & Yang, J. (2024). Update on Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression. *Annual review of pathology*, *19*, 133–156. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051222-122423>
94. Frénel, J. S., & Nguyen, F. (2023). Mammary carcinoma: Comparative oncology between small animals and humans-New therapeutic tools. *Reproduction in Domestic Animals*, *58*, 102–108. <https://doi.org/10.1111/rda.14408>
95. Fu, S., Yun, Z. Y., Cui, M. M., Meng, H., Qian, C., Liu, T., Liu, Z. P., Wang, R. T., & Yu, K. J. (2017). Cancer antigen 15-3, platelet distribution width, and fibrinogen in combination to distinguish breast cancer from benign breast disease in non-conclusive mammography patients. *Oncotarget*, *8*(40), 67829–67836. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18870>
96. <sup>a</sup>Gameiro, A., Almeida, F., Nascimento, C., Correia, J., & Ferreira, F. (2021). Tyrosine Kinase Inhibitors Are Promising Therapeutic Tools for Cats with HER2-Positive Mammary Carcinoma. *Pharmaceutics*, *13*(3), 346. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030346>
97. <sup>b</sup>Gameiro, A., Nascimento, C., Correia, J., & Ferreira, F. (2021). VISTA Is a Diagnostic Biomarker and Immunotherapy Target of Aggressive Feline Mammary Carcinoma Subtypes. *Cancers*, *13*(21). <https://doi.org/10.3390/cancers13215559>
98. Gemignani, F., Mayhew, P. D., Giuffrida, M. A., Palaigos, J., Runge, J. J., Holt, D. E., ... & Burton, J. H. (2018). Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma: 107 cases (1991–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *252*(11), 1393–1402. <https://doi.org/10.2460/javma.252.11.1393>
99. Giménez, F., Hecht, S., Craig, L. E., & Legendre, A. M. (2010). Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of feline medicine and surgery*, *12*(3), 214–224. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.01.004>

100. Giraudel, J. M., Toutain, P. L., & Lees, P. (2005). Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. *American journal of veterinary research*, 66(4), 700–709. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.700>
101. Giugliano, R., Dell'Anno, F., De Paolis, L., Crescio, M. I., Ciccotelli, V., Vivaldi, B., & Razzuoli, E. (2024). Mammary gland, skin and soft tissue tumors in pet cats: findings of the feline tumors collected from 2002 to 2022. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1320696. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1320696>
102. Graf, R., Grüntzig, K., Hässig, M., Axhausen, K. W., Fabrikant, S., Welle, M., Meier, D., Guscetti, F., Folkers, G., Otto, V., & Pospischil, A. (2015). Swiss Feline Cancer Registry: A Retrospective Study of the Occurrence of Tumours in Cats in Switzerland from 1965 to 2008. *Journal of comparative pathology*, 153(4), 266–277. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.08.007>
103. Graf, R., Grüntzig, K., Boo, G., Hässig, M., Axhausen, K. W., Fabrikant, S., ... & Pospischil, A. (2016). Swiss Feline Cancer Registry 1965–2008: the influence of sex, breed and age on tumour types and tumour locations. *Journal of comparative pathology*, 154(2–3), 195–210. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.01.008>
104. Granados-Soler, J. L., Junginger, J., Hewicker-Trautwein, M., Bornemann-Kolatzki, K., Beck, J., Brenig, B., ... & Nolte, I. (2018). TiHo-0906: a new feline mammary cancer cell line with molecular, morphological, and immunocytological characteristics of epithelial to mesenchymal transition. *Scientific Reports*, 8(1), 13231. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31682-1>
105. Gregório, H., Magalhães, T. R., Pires, I., Prada, J., Carvalho, M. I., & Queiroga, F. L. (2021). The role of COX expression in the prognostication of overall survival of canine and feline cancer: A systematic review. *Veterinary Medicine and Science*, 7(4), 1107–1119. <https://doi.org/10.1002/vms3.460>
106. Grudé, P., Guittard, J., Garcia, C., Daoulas, I., Thoulon, F., & Ebner, T. (2010). Excretion mass balance evaluation, metabolite profile analysis and metabolite identification in plasma and excreta after oral administration of [14C]-

meloxicam to the male cat: preliminary study. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 33(4), 396–407. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01157.x>

107. Goodman, L. A., Brown, S. A., Torres, B. T., Reynolds, L. R., & Budsberg, S. C. (2009). Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *American journal of veterinary research*, 70(7), 826–830. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.7.826>

108. Goodman, L. A., Torres, B. T., Reynolds, L. R., & Budsberg, S. C. (2010). Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin administration on eicosanoid production in target tissues of healthy cats. *American journal of veterinary research*, 71(9), 1067–1073. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.9.1067>

109. Gowan, R. A., Lingard, A. E., Johnston, L., Stansen, W., Brown, S. A., & Malik, R. (2011). Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of feline medicine and surgery*, 13(10), 752–761. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.06.008>

110. Guimarães, J. C., Petrucci, G., Prada, J., Pires, I., & Queiroga, F. L. (2024). Immunohistochemical Expression and Prognostic Value of COX-2 and Alpha-Smooth Muscle Actin-positive Cancer-associated Fibroblasts in Feline Mammary Cancer. *In vivo*, 38(2), 598–605. <https://doi.org/10.21873/invivo.13478>

111. Gullo, G., Eustace, A. J., Canonici, A., Collins, D. M., Kennedy, M. J., Grogan, L., ... & Crown, J. (2019). Pilot study of bevacizumab in combination with docetaxel and cyclophosphamide as adjuvant treatment for patients with early stage HER-2 negative breast cancer, including analysis of candidate circulating markers of cardiac toxicity: ICORG 08–10 trial. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11, 1758835919864236. <https://doi.org/10.1177/1758835919864236>

112. Gunaydin, C., & Bilge, S. S. (2018). Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. *The Eurasian journal of medicine*, 50(2), 116–121. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>

113. Gunew, M. N., Menrath, V. H., & Marshall, R. D. (2008). Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01-0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, *10*(3), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.10.007>
114. Hahn, K. A., Bravo, L., & Avenell, J. S. (1994). Feline breast carcinoma as a pathologic and therapeutic model for human breast cancer. *In vivo (Athens, Greece)*, *8*(5), 825–828.
115. Hambal, M., Ayuni, R., Vanda, H., & Sabri, M. (2018). Mammary Gland Tumor In Cat And Therapeutic Approach: A Case Report. *The International Journal of Tropical Veterinary and Biomedical Research*, *3*(1), 60–63.
116. Hansen, B. D. (2005). Analgesia and sedation in the critically ill. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *15*(4), 285-294. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00166.x>
117. Harris R. C. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *The American journal of cardiology*, *89*(6A), 10–17. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02232-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02232-4)
118. Harris, A. R., Perez, M. J., & Munson, J. M. (2018). Docetaxel facilitates lymphatic-tumor crosstalk to promote lymphangiogenesis and cancer progression. *BMC cancer*, *18*, 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4619-8>
119. Hassan, M. H., El-Beshbishy, H. A., Aly, H., Attia, S. M., Bahashwan, S. A., & Ghobara, M. M. (2014). Modulatory effects of meloxicam on cardiotoxicity and antitumor activity of doxorubicin in mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *74*, 559–569. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2544-3>
120. Hayes, A. (2007). Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs—can we combine all three? *Veterinary and comparative oncology*, *5*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2006.00111.x>
121. Henry, C., & Herrera, C. (2013). Mast cell tumors in cats: clinical update and possible new treatment avenues. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *15*(1), 41–47.

122. Hernández, I. B., Kromhout, J. Z., Teske, E., Hennink, W. E., van Nimwegen, S. A., & Oliveira, S. (2021). Molecular targets for anticancer therapies in companion animals and humans: what can we learn from each other?. *Theranostics*, *11*(8), 3882.

123. Hiřovská, L., Jendřelovský, R., & Fedoročko, P. (2015). Potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemotherapy. *Molecular and clinical oncology*, *3*(1), 3–12. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.446>

124. Ho, N. T., Smith, K. C., & Dobromylskyj, M. J. (2018). Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in the UK: 2006–2013. *Journal of feline medicine and surgery*, *20*(2), 128–134. <https://doi.org/10.1177/1098612X17699477>

125. Hong, D., Fritz, A. J., Zaidi, S. K., van Wijnen, A. J., Nickerson, J. A., Imbalzano, A. N., Lian, J. B., Stein, J. L., & Stein, G. S. (2018). Epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells contribute to breast cancer heterogeneity. *Journal of cellular physiology*, *233*(12), 9136–9144. <https://doi.org/10.1002/jcp.26847>

126. Hong, J., Lee, J. M., Lee, J. Y., Lee, H. J., Lee, D. K., Song, J. H., & Song, K. H. (2023). Surgery and Metronomic Chemotherapy in a Pet Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) with Mammary Gland Adenocarcinoma. *Journal of veterinary clinics*, *40*(6), 445–451. <https://doi.org/10.17555/jvc.2023.40.6.445>

127. Horta, R. S., Figueiredo, M. S., Lavalle, G. E., Costa, M. P., Cunha, R. M., & Araújo, R. B. (2015). Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *57*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13028-015-0121-3>

128. Huber, D., Severin, K., Vlahović, D., Kriřanac, S., Mofardin, S., Buhin, I. M., Zagradiřnik, L. M., Šořtarić-Zuckermann, I. C., Kurilj, A. G., Artuković, B., & Hohřteter, M. (2024). Cancer morbidity in Croatian cats: Retrospective study on spontaneously arising tumors (2009-2019). *Topics in companion animal medicine*, *58*, 100841. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2023.100841>

129. Hughes, K., & Dobson, J. M. (2012). Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, *194*(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.008>
130. Ingwersen, W., Fox, R., Cunningham, G., & Winhall, M. (2012). Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. *The Canadian Veterinary Journal*, *53*(3), 257.
131. Ito, T., Kadosawa, T., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., & Sasaki, N. (1996). Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *Journal of veterinary medical Science*, *58*(8), 723–726. <https://doi.org/10.1292/jvms.58.723>
132. Jacobs, T. M., Hoppe, B. R., Poehlmann, C. E., Ferracone, J. D., & Sorenmo, K. U. (2010). Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006). *Journal of feline medicine and surgery*, *12*(2), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.08.004>
133. Jark, P. C., Raposo-Ferreira, T. M., Terra, E. M., Sierra Matiz, O. R., Anai, L. A., Fonseca-Alves, C. E., ... & De Nardi, A. B. (2015). Paraneoplastic neutrophilic leukocytosis syndrome in a cat with recurrent mammary carcinoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, *1*(2), 2055116915608202. <https://doi.org/10.1177/2055116915608202>
134. Jesus, J. R. D. (2020). *Characterization and evaluation of prognostic factors of feline spontaneous malignant mammary tumors* (Doctoral dissertation).
135. Keepman, S. J., & Pellin, M. A. (2022). Low dose meloxicam is safe and tolerable when combined with toceranib phosphate in cancer-bearing cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *24*(12), 1187–1194. <https://doi.org/10.1177/1098612X211067023>
136. Kakar, N., Daniel, G., Fellman, C., de Laforcade, A., & Webster, C. R. (2021). Thromboelastography in cats with cholestatic liver disease. *Journal of feline medicine and surgery*, *23*(2), 160–167. <https://doi.org/10.1177/1098612X20939828>
137. Kassab, A. E., & Gedawy, E. M. (2024). Recent Advancements in Refashioning of NSAIDs and their Derivatives as Anticancer Candidates. *Current*

*pharmaceutical design*, 30(16), 1217–1239.  
<https://doi.org/10.2174/0113816128304230240327044201>

138. Ke, C. H., Liu, C. C., Wang, S. L., & Lin, C. S. (2023). Paired Analysis of D-Dimer and Its Correlated Hemostatic Parameters in 30 Dogs with Neoplasms after Tumorectomy. *Animals: an open access journal from MDPI*, 13(6), 969.  
<https://doi.org/10.3390/ani13060969>

139. Kessler, M., Kühnel, S., Kurz, J., & Wimmer, N. (2014). Mammary carcinoma in the cat-clinical findings and treatment in 34 patients. *Kleintierpraxis*, 59 (5), 245–251.

140. Kim, J., Doerr, M., & Kitchell, B. E. (2015). Exploration of paclitaxel (Taxol) as a treatment for malignant tumors in cats: a descriptive case series. *Journal of feline medicine and surgery*, 17(2), 186–190.  
<https://doi.org/10.1177/1098612X14534436>

141. Kim, S. B., Sayeed, A., Villalon, A. H., Shen, Z. Z., Shah, M. A., Hou, M. F., & Nguyen Ba, D. (2016). Docetaxel-based adjuvant therapy for breast cancer patients in Asia-Pacific region: Results from 5 years follow-up on Asia-Pacific Breast Initiative-I. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 12(2), 125–132.  
<https://doi.org/10.1111/ajco.12454>

142. Kirwan, C. C., McDowell, G., McCollum, C. N., Kumar, S., & Byrne, G. J. (2008). Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. *British journal of cancer*, 99(7), 1000–1006.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604620>

143. Kirwan, C. C., Descamps, T., & Castle, J. (2020). Circulating tumour cells and hypercoagulability: a lethal relationship in metastatic breast cancer. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 22(6), 870–877.  
<https://doi.org/10.1007/s12094-019-02197-6>

144. Khan, K. A., Ponce de León, J. L., Benguigui, M., Xu, P., Chow, A., Cruz-Muñoz, W., ... & Kerbel, R. S. (2020). Immunostimulatory and anti-tumor

metronomic cyclophosphamide regimens assessed in primary orthotopic and metastatic murine breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 6(1), 29.

145. Kobzeva-Herzog, A. J., Ravandur, A., Wilson, S. B., Rosenkranz, P., Talutis, S. D., Macht, R., Cassidy, M. R., Siracuse, J. J., & McAneny, D. (2024). Sustained success of a Caprini postoperative venous thromboembolism prevention protocol over one decade. *American journal of surgery*, 235, 115783. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.115783>

146. Koolen, S. L. W., Beijnen, J. H., & Schellens, J. H. M. (2010). Intravenous-to-oral switch in anticancer chemotherapy: a focus on docetaxel and paclitaxel. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(1), 126–129. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.233>

147. Krekis, A., King, J. N., D'Arcy-Howard, D., Stapleton, N., Elliott, J., & Pelligand, L. (2024). Effect of meloxicam or robenacoxib administration timing on renal function and postoperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy: A randomized, blinded, controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 47(3), 175–186. <https://doi.org/10.1111/jvp.13427>

148. Lai, H., Liu, Y., Wu, J., Cai, J., Jie, H., Xu, Y., & Deng, S. (2022). Targeting cancer-related inflammation with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Perspectives in pharmacogenomics. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1078766. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1078766>

149. Langsenlehner, U., Gerger, A., Weitzer, W., & Krippel, P. (2007). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic for molecular markers. *Breast cancer research and treatment*, 101(2), 247. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9291-z>

150. Lascelles, B. D., Court, M. H., Hardie, E. M., & Robertson, S. A. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 34(4), 228–250. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x>

151. Lawson, J. S., & Glenn, W. K. (2024). The viral origins of breast cancer. *Infectious Agents and Cancer*, 19(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13027-024-00595-2>
152. Lavallo, G. E., De Campos, C. B., Bertagnolli, A. C., & Cassali, G. D. (2012). Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In vivo (Athens, Greece)*, 26(3), 375–379.
153. Lee A. Y. (2002). Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer treatment reviews*, 28(3), 137–140. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(02\)00044-0](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(02)00044-0)
154. Lefort, S., Thuleau, A., Kieffer, Y., Sirven, P., Bieche, I., Marangoni, E., Vincent-Salomon, A., & Mechta-Grigoriou, F. (2017). CXCR4 inhibitors could benefit to HER2 but not to triple-negative breast cancer patients. *Oncogene*, 36(9), 1211–1222. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.284>
155. Leo, C., Stell, A., Borrego, J., Martinez de Merlo, E., Ruess-Melzer, K., & Lara-Garcia, A. (2014). Evaluation of low-dose metronomic (LDM) cyclophosphamide toxicity in cats with malignant neoplasia. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(8), 671–678. <https://doi.org/10.1177/1098612X13518938>
156. Li, F., Miao, L., Xue, T., Qin, H., Mondal, S., Thompson, P. R., ... & Zhang, X. (2019). Inhibiting PAD2 enhances the anti-tumor effect of docetaxel in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1404-8>
157. Li, H., Zhou, W., Jian, B., Shen, X., Lorenzo, R., & Ashraf, M. (2024). Experimental evaluation on the axial crushing performance of BFRP-bamboo winding composite hollow components. *Sustainable Structures*, 4(2), 000053 <https://doi.org/10.54113/j.sust.2024.000053>
158. Lin, J., Kouznetsova, V. L., & Tsigelny, I. F. (2021). Molecular mechanisms of feline cancers. *OBM Genetics*, 5(2), 1–29. <https://doi.org/10.21926/obm.genet.2102131>

159. Lo, T. Y., Feng, Y. C., Yang, Y. P., Liao, J. W., & Chang, S. C. (2019). With surgical removal or adjuvant chemotherapy increase the two-year survival and associated clinicopathologic factors in cats with mammary carcinomas. *Taiwan Veterinary Journal*, *45*(03), 57–66. <https://doi.org/10.1142/S1682648519500021>
160. Loretti, A. P., Ilha, M. R., Ordás, J., & Martín de las Mulas, J. (2005). Clinical, pathological and immunohistochemical study of feline mammary fibroepithelial hyperplasia following a single injection of depot medroxyprogesterone acetate. *Journal of feline medicine and surgery*, *7*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.05.002>
161. Lunsford, K. V., & Mackin, A. J. (2007). Thromboembolic therapies in dogs and cats: an evidence-based approach. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *37*(3), 579–609. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.01.010>
162. Madondo, M. T., Quinn, M., & Plebanski, M. (2016). Low dose cyclophosphamide: mechanisms of T cell modulation. *Cancer treatment reviews*, *42*, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.11.005>
163. Manuali, E., Forte, C., Vichi, G., Genovese, D. A., Mancini, D., De Leo, A. A. P., Cavicchioli, L., Pierucci, P., & Zappulli, V. (2020). Tumours in European Shorthair cats: a retrospective study of 680 cases. *Journal of feline medicine and surgery*, *22*(12), 1095–1102. <https://doi.org/10.1177/1098612X20905035>
164. Masi, I., Caprara, V., Bagnato, A., & Rosanò, L. (2020). Tumor cellular and microenvironmental cues controlling invadopodia formation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*, 584181. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.584181>
165. Matos, A. J., Baptista, C. S., Gärtner, M. F., & Rutteman, G. R. (2012). Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: the need for standardized procedures. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, *193*(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.12.019>
166. Maurício, G. N. P. (2022). A clinical perspective on feline mammary carcinomas: insights into new treatment approaches and prognostic factors. <http://hdl.handle.net/10348/11694>

167. McEntee, M. C., Rassnick, K. M., Bailey, D. B., Balkman, C. E., Flanagan, J. L., Beaulieu, B. B., Zgola, M. M., Lewis, L. D., & Page, R. L. (2006). Phase I and pharmacokinetic evaluation of the combination of orally administered docetaxel and cyclosporin A in tumor-bearing cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(6), 1370–1375. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1370:piapeo\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1370:piapeo]2.0.co;2)

168. McNeill, C. J., Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., Gibeon, L., Durham, A. C., Barber, L. G., Baez, J. L., & Overley, B. (2009). Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(1), 123–129. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x>

169. Mege, D., Aubert, M., Lacroix, R., Dignat-George, F., Panicot-Dubois, L., & Dubois, C. (2019). Involvement of platelets in cancers. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 45 (6), 569–575. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693475>

170. Mezouar, S., Frère, C., Darbousset, R., Mege, D., Crescence, L., Dignat-George, F., Panicot-Dubois, L., & Dubois, C. (2016). Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thrombosis research*, 139, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.01.006>

171. Millanta, F., Citi, S., Della Santa, D., Porciani, M., & Poli, A. (2006). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast cancer research and treatment*, 98(1), 115–120. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9138-z>

172. Millanta, F., Asproni, P., Canale, A., Citi, S., & Poli, A. (2016). COX-2, mPGES-1 and EP2 receptor immunohistochemical expression in canine and feline malignant mammary tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 14(3), 270–280. <https://doi.org/10.1111/vco.12096>

173. Mills, S. W., Musil, K. M., Davies, J. L., Hendrick, S., Duncan, C., Jackson, M. L., Kidney, B., Philibert, H., Wobeser, B. K., & Simko, E. (2015). Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a

retrospective survival analysis. *Veterinary pathology*, 52(2), 238–249.  
<https://doi.org/10.1177/0300985814543198>

174. Miyazaki, Y., Aikawa, T., Shimatsu, T., Nishimura, M., & Sadahiro, S. (2018). Use of skin stretchers for single-stage bilateral mastectomies in a dog and a cat. *Veterinary Surgery*, 47(3), 454–458. <https://doi.org/10.1111/vsu.12748>

175. Moik, F., & Ay, C. (2022). Hemostasis and cancer: Impact of haemostatic biomarkers for the prediction of clinical outcomes in patients with cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 20(12), 2733–2745. <https://doi.org/10.1111/jth.15880>

176. Moldal, E. R., Kristensen, A. T., Peeters, M. E., Nødtvedt, A., & Kirpensteijn, J. (2012). Hemostatic response to surgical neutering via ovariectomy and ovariohysterectomy in dogs. *American journal of veterinary research*, 73(9), 1469–1476. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.9.1469>

177. Monteiro, B., Steagall, P. V. M., Lascelles, B. D. X., Robertson, S., Murrell, J. C., Kronen, P. W., ... & Yamashita, K. (2019). Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: from controversy to optimism. *Journal of Small Animal Practice*, 60(8), 459–462. <https://doi.org/10.1111/jsap.13012>

178. Moreira, C. M., Oliveira, R. L., Costa, G. A., Corgozinho, K. B., Luna, S. P., & Souza, H. J. (2021). Evaluation of tumescent local anesthesia in cats undergoing unilateral mastectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 48(1), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.08.006>

179. Morris, J. (2013). Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(5), 391–400. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483237>

180. Morrison, W. B. (2012). Inflammation and cancer: a comparative view. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(1), 18–31. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00836.x>

181. Moore, A. S., & Frimberger, A.E. (2009). Mammary Carcinoma in Cats. In book: *Oncology for Veterinary Technicians and Nurses*, 269–272. <https://doi.org/10.1002/9781119264903.ch34>
182. Moore, A. S., Frimberger, A. E., & Chan, C. M. (2018). Dosage escalation of intravenous cyclophosphamide in cats with cancer. *The Veterinary Journal*, 242, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.10.003>
183. Mykhalenko, N., & Voitsekhovych, D. (2017). Organ tumor in small animals of different species. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 19(77), 162–165. <https://doi.org/10.15421/nvlvet7735>
184. Munday, J. S., Odom, T., Dittmer, K. E., Wetzel, S., Hillmer, K., & Tan, S. T. (2022). Multimodal Blockade of the Renin-Angiotensin System Is Safe and Is a Potential Cancer Treatment for Cats. *Veterinary Sciences*, 9(8), 411. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080411>
185. Munson, L., & Moresco, A. (2007). Comparative pathology of mammary gland cancers in domestic and wild animals. *Breast disease*, 28(1), 7-21. <https://doi.org/10.3233/BD-2007-28102>
186. Nadolski, A. C., Markovich, J. E., Jennings, S. H., & Mahony, O. M. (2016). Mammary development, hyperestrogenemia, and hypocortisolemia in a male cat with an adrenal cortical carcinoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 57(10), 1077.
187. Naito, E., Yuki, M., Hirano, T., Kainuma, D., & Aoyama, R. (2021). Prognostic utility of preoperative neutrophil–lymphocyte ratio in cats with malignant mammary tumors. *Research in Veterinary Science*, 135, 349–354. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.10.015>
188. Nascimento, C., Gameiro, A., Ferreira, J., Correia, J., & Ferreira, F. (2021). Diagnostic value of VEGF-A, VEGFR-1 and VEGFR-2 in feline mammary carcinoma. *Cancers*, 13(1), 117. <https://doi.org/10.3390/cancers13010117>

189. Neamțu, A., Burtan, L., & Drugociu, D. G. (2021). Mastectomy in cats and dogs-a review. *Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara*, 54(3), 104–114.
190. Nelson, L. L. (2011). Surgical site infections in small animal surgery. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(5), 1041–1056. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.05.010>
191. Nordin, M. L., Osman, A. Y., Shaari, R., Arshad, M. M., Kadir, A. A., & Reduan, M. F. H. (2017). Recent overview of mammary cancer in dogs and cats: classification, risk factors and future perspectives for treatment. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science (IOSR-JAVS)*, 10, 64–69. <https://doi.org/10.9790/2380-1008026469>
192. Novosad, C. A. (2003). Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clinical techniques in small animal practice*, 18(2), 107–109. <https://doi.org/10.1053/svms.2003.36625>
193. Novosad, C. A., Bergman, P. J., O'Brien, M. G., McKnight, J. A., Charney, S. C., Selting, K. A., ... & Gieger, T. L. (2006). Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(2), 110–120. <https://doi.org/10.5326/0420110>
194. Owen, L. N. (1980). TNM Classification of tumors in domestic animals. Geneva: *World Health Organization*, 53.
195. Papich M. G. (2008). An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 38(6), 1243. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.002>
196. Parisi, F., Freer, G., Mazzanti, C. M., Pistello, M., & Poli, A. (2022). Mouse Mammary Tumor Virus (MMTV) and MMTV-like Viruses: An In-depth Look at a Controversial Issue. *Viruses*, 14(5), 977. <https://doi.org/10.3390/v14050977>
197. Patsikas, M. N., Papadopoulou, P. L., Charitanti, A., Kazakos, G. M., Soultani, C. B., Tziris, N. E., Tzegas, S. I., Jakovljevic, S., Savas, I., & Stamoulas,

K. G. (2010). Computed tomography and radiographic indirect lymphography for visualization of mammary lymphatic vessels and the sentinel lymph node in normal cats. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 51(3), 299–304. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01657.x>

198. Peng, Q., Zhu, J., & Ren, X. (2024). Thromboelastogram and coagulation function index: relevance for female breast cancer. *Frontiers in oncology*, 14, 1342439. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1342439>

199. Pereira, M. A., Campos, K. D., Gonçalves, L. A., dos Santos, R. S., Flôr, P. B., Ambrósio, A. M., ... & Fantoni, D. T. (2021). Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyron at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 48(1), 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.10.004>

200. Peterson, J. L., Couto, C. G., & Wellman, M. L. (1995). Hemostatic disorders in cats: a retrospective study and review of the literature. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), 298-303. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb01088.x>

201. <sup>a</sup>Petrucci, G., Henriques, J., Gregório, H., Vicente, G., Prada, J., Pires, I., ... & Queiroga, F. (2021). Metastatic feline mammary cancer: prognostic factors, outcome and comparison of different treatment modalities—a retrospective multicentre study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(6), 549–556. <https://doi.org/10.1177/1098612X20964416>

202. <sup>b</sup>Petrucci, G. N., Henriques, J., Lobo, L., Vilhena, H., Figueira, A. C., Canadas-Sousa, A., ... & Queiroga, F. L. (2021). Adjuvant doxorubicin vs metronomic cyclophosphamide and meloxicam vs surgery alone for cats with mammary carcinomas: A retrospective study of 137 cases. *Veterinary and comparative oncology*, 19(4), 714-723. <https://doi.org/10.1111/vco.12660>

203. Pickard Price, P., Stell, A., O'Neill, D., Church, D., & Brodbelt, D. (2023). Epidemiology and risk factors for mammary tumours in female cats. *Journal of Small Animal Practice*, 64(5), 313-320. <https://doi.org/10.1111/jsap.13598>

204. Pinello, K., Amorim, I., Pires, I., Canadas-Sousa, A., Catarino, J., Faisca, P., Branco, S., Peleteiro, M. C., Silva, D., Severo, M., & Niza-Ribeiro, J. (2022). Vet-OncoNet: Malignancy Analysis of Neoplasms in Dogs and Cats. *Veterinary sciences*, *9*(10), 535. <https://doi.org/10.3390/vetsci9100535>
205. Phipps, W. E., de Laforcade, A. M., Barton, B. A., & Berg, J. (2020). Postoperative thrombocytosis and thromboelastographic evidence of hypercoagulability in dogs undergoing splenectomy for splenic masses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *256*(1), 85–92. <https://doi.org/10.2460/javma.256.1.85>
206. Pîrvu, A. M., Cappelleri, A., Sala, L., Banco, B., Giudice, C., Stefanello, D., Militaru, M., & Grieco, V. (2024). Mammary carcinoma in a male cat following long-term medroxyprogesterone acetate treatment: case report and review of the literature. *Veterinary research communications*, *48*(6), 4021–4028. <https://doi.org/10.1007/s11259-024-10553-3>
207. Preziosi, R., Sarli, G., Benazzi, C., Mandrioli, L., & Marcato, P. S. (2002). Multiparametric survival analysis of histological stage and proliferative activity in feline mammary carcinomas. *Research in veterinary science*, *73*(1), 53–60. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00042-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00042-5)
208. Radi Z. A. (2009). Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicologic pathology*, *37*(1), 34–46. <https://doi.org/10.1177/0192623308329474>
209. Ralph, A. G., & Brainard, B. M. (2012). Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it. *Topics in companion animal medicine*, *27*(2), 65–72. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.06.004>
210. Ramirez, M. F., Ai, D., Bauer, M., Vauthey, J. N., Gottumukkala, V., Kee, S., Shon, D., Truty, M., Kuerer, H. M., Kurz, A., Hernandez, M., & Cata, J. P. (2015). Innate immune function after breast, lung, and colorectal cancer surgery. *The Journal of surgical research*, *194*(1), 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.10.030>

211. Ramirez, D. A., Collins, K. P., Aradi, A. E., Conger, K. A., & Gustafson, D. L. (2019). Kinetics of cyclophosphamide metabolism in humans, dogs, cats, and mice and relationship to cytotoxic activity and pharmacokinetics. *Drug Metabolism and Disposition*, *47*(3), 257–268. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.083766>
212. Ramos, R. D. S., Volpato, R., & Lopes, M. D. (2010). The contribution of coxibs therapy in small animals oncology. *Veterinária e Zootecnia*, *17*(4), 461–468.
213. Robertson S. A. (2008). Managing pain in feline patients. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *38*(6), 1267–1275. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.008>
214. Rodrigues-Jesus, J., Canadas-Sousa, A., Oliveira, P., Figueira, A. C., Marrinhas, C., Petrucci, G. N., ... & Dias-Pereira, P. (2024). Distribution of Inflammatory Infiltrate in Feline Mammary Lesions: Relationship With Clinicopathological Features. *Veterinary and Comparative Oncology*. <https://doi.org/10.1111/vco.12987>
215. Rogulska, O., Tykhvynska, O., Revenko, O., Grischuk, V., Mazur, S., Volkova, N., ... & Petrenko, Y. (2019). Novel Cryopreservation Approach Providing Off-the-Shelf Availability of Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cells for Clinical Applications. *Stem Cells International*, *2019*(1), 4150690. <https://doi.org/10.1155/2019/4150690>
216. Salazar, V. (2014). Neoplastic disease. *Canine and Feline Anesthesia and Co-Existing Disease*, 264–298. <https://doi.org/10.1002/9781118834305.ch15>
217. Sammarco, A., Gomiero, C., Beffagna, G., Cavicchioli, L., Ferro, S., Michieletto, S., Orvieto, E., Patruno, M., & Zappulli, V. (2023). Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Phenotypic Marker Evaluation in Human, Canine, and Feline Mammary Gland Tumors. *Animals: an open access journal from MDPI*, *13*(5), 878. <https://doi.org/10.3390/ani13050878>
218. Santos, S., Baptista, C. S., Abreu, R. M., Bastos, E., Amorim, I., Gut, I. G., Gärtner, F., & Chaves, R. (2013). ERBB2 in cat mammary neoplasias disclosed a positive correlation between RNA and protein low expression levels: a model for

erbB-2 negative human breast cancer. *PloS one*, 8(12), e83673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083673>

219. Sarli, G., Sassi, F., Brunetti, B., Rizzo, A., Diracca, L., & Benazzi, C. (2007). Lymphatic vessels assessment in feline mammary tumours. *BMC cancer*, 7, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-7>

220. Sayasith, K., Sirois, J., & Doré, M. (2009). Molecular characterization of feline COX-2 and expression in feline mammary carcinomas. *Veterinary pathology*, 46(3), 423–429. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0161-D-FL>

221. Schjerning, A. M., McGettigan, P., & Gislason G. (2020). Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 574–584. doi: 10.1038/s41569-020-0366-z

222. Schuette, W., Nagel, S., Blankenburg, T., Lautenschlaeger, C., Hans, K., Schmidt, E. W., Dittrich, I., Schweisfurth, H., von Weikersthal, L. F., Raghavachar, A., Reissig, A., & Serke, M. (2005). Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(33), 8389–8395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.3739>

223. Seixas, F., Palmeira, C., Pires, M. A., Bento, M. J., & Lopes, C. (2011). Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 187(1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.030>

224. Sersa, G., Cufer, T., Paulin, S. M., Cemazar, M., & Snoj, M. (2012). Electrochemotherapy of chest wall breast cancer recurrence. *Cancer treatment reviews*, 38(5), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.07.006>

225. Seung, B. J., Bae, M. K., & Sur, J. H. (2024). Regional Variations in and Key Predictors of Feline Tumor Malignancy: A Decade-Long Retrospective Study in Korea. *Animals: an open access journal from MDPI*, 14(20), 2989. <https://doi.org/10.3390/ani14202989>

226. Shafiee, R., Javanbakht, J., Atyabi, N., Bahrami, A., Kheradmand, D., Safaei, R., ... & Hosseini, E. (2013). Comparative value of clinical, cytological, and

histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer. *Diagnostic pathology*, 8, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-136>

227. Sherry, K., & Gallagher, B. (2022). Coagulation testing: what to do and how to do it. *In Practice*, 44(5), 270–283. <https://doi.org/10.1002/inpr.93>

228. Shiu, K. B., McCartan, L., Kubicek, L., & Vail, D. M. (2011). Intravenous administration of docetaxel to cats with cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 916–919. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0734.x>

229. Simeonov, R., & Grozeva, I. (2023). Epidemiological retrospective studies of feline mammary gland tumours in Bulgaria. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 1311–1477. <https://doi.org/10.15547/bjvm.2023-0040>

230. Simon, D., Schoenrock, D., Baumgärtner, W., & Nolte, I. (2006). Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(5), 1184–1190. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1184:patimm\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1184:patimm]2.0.co;2)

231. Slingsby, L. S., & Waterman-Pearson, A. E. (2002). Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *The Journal of small animal practice*, 43(7), 286–289. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2002.tb00074.x>

232. Srisawat, W., Pringproa, K., Prachasilchai, W., Thongtharb, A., & Sthitmatee, N. (2024). Epidemiology and classification for canine and feline mammary gland tumors: a histopathological survey of 437 mammary gland tumor biopsies performed in a secondary care hospital in Chiang Mai, Thailand from 2012 to 2019. *PeerJ*, 12, e17077. <https://doi.org/10.7717/peerj.17077>

233. Sobchuk, M. V., & Sliusarenko, D. V. (2021). Поширення і структура новоутворень молочної залози кішок (оглядова стаття). *Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування*, 7, 141–145. <https://doi.org/10.31890/vttp.2021.07.21>

234. Sorenmo, K. U., Worley, D. R., & Goldschmidt, M. H. (2013). Tumors of the mammary gland. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*, 538–556.
235. Souza, F. R., Moreira, I. S., Dariva, A. A., Nakagaki, K. Y., Abreu, C. C., Balabram, D., & Cassali, G. D. (2024). Epidemiologic and Clinicopathological Characterization of Feline Mammary Lesions. *Veterinary Sciences*, 11(11), 549. <https://doi.org/10.3390/vetsci11110549>
236. Stoencheva, S. S., Popov, V. G., Grudeva-Popova, Z. G., & Deneva, T. I. (2023). Markers of activation of coagulation in cancer patients. *Bratislavské lekárske listy*, 124(1), 29–35. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2023\\_004](https://doi.org/10.4149/BLL_2023_004)
237. Sparkes, A. H., Heiene, R., Lascelles, B. D. X., Malik, R., Real, L., Robertson, S., ... & Taylor, P. (2010). ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(7), 521–538. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.05.004>
238. Szabo, S., Haislip, A. M., & Garry, R. F. (2005). Of mice, cats, and men: is human breast cancer a zoonosis? *Microscopy research and technique*, 68(3-4), 197–208. <https://doi.org/10.1002/jemt.20232>
239. Szweda, M., Rychlik, A., Babińska, I., & Pomianowski, A. (2020). Cyclooxygenase-2 as a Biomarker with Diagnostic, Therapeutic, Prognostic, and Predictive Relevance in Small Animal Oncology. *Journal of veterinary research*, 64(1), 151–160. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0018>
240. Ter, N., Yavuz, M., Aydogdu, S., & Biçer, E. K. (2015). The effect of 2 adhesive products on skin integrity used for fixation of hip and knee surgical dressings: a randomized controlled trial. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, 42(2), 145–150. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000112>
241. Thiery, J. P., Acloque, H., Huang, R. Y., & Nieto, M. A. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 139(5), 871–890. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>
242. Tinholt, M., Stavik, B., Tekpli, X., Garred, Ø., Borgen, E., Kristensen, V., ... & Iversen, N. (2020). Coagulation factor V is a marker of tumor-infiltrating

immune cells in breast cancer. *Oncoimmunology*, 9(1), 1824644.  
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1824644>

243. Tomaskovic-Crook, E., Thompson, E. W., & Thiery, J. P. (2009). Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer. *Breast cancer research: BCR*, 11(6), 213. <https://doi.org/10.1186/bcr2416>

244. Torres, L. E. C., Lopez, A. E. G., Prado, R. G. S., Arévalo, G. M. A., & Pires, C. R. D. S. (2023). Squamous cell carcinoma in a cat-treatment with metronomic chemotherapy. *Acta Scientiae Veterinariae*, 51(1), 856. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.126467>

245. Torrigiani, F., Moccia, V., Brunetti, B., Millanta, F., Valdivia, G., Peña, L., Cavicchioli, L., & Zappulli, V. (2022). Mammary Fibroadenoma in Cats: A Matter of Classification. *Veterinary sciences*, 9(6), 253. <https://doi.org/10.3390/vetsci9060253>

246. Toydemir, T. S., Erdoğan, Ö., Karaçam, E., Öztürk, G. Y., & Kırşan, İ. (2014). Secondary Inflammatory Mammary Carcinoma in a Cat? Clinical and Cytological Findings. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 41(1), 109–112. <https://doi.org/10.16988/iuvfd.2015.71535>

247. Tsoupras, A., Gkika, D. A., Siadimas, I., Christodoulopoulos, I., Efthymiopoulos, P., & Kyzas, G. Z. (2024). The Multifaceted Effects of Non-Steroid and Non-Opioid Anti-Inflammatory and Analgesic Drugs on Platelets: Current Knowledge, Limitations, and Future Perspectives. *Pharmaceuticals*, 17(5), 627. <https://doi.org/10.3390/ph17050627>

248. Tsuji, S., Tsujii, M., Kawano, S., & Hori, M. (2001). Cyclooxygenase-2 upregulation as a perigenetic change in carcinogenesis. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 20(1), 117–129.

249. Tykhvynskaya, O. A., Rogulska, O. Y., Volkova, N. A., Revenko, E. B., Mazur, S. P., Volina, V. V., ... & Petrenko, Y. A. (2017). The effect of human adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells in the fibrin gel on the healing of full-thickness skin excision wounds in mice. *Cell and Organ Transplantation*, 5(1), 14–20. <https://doi.org/10.22494/cot.v5il.65>

250. Tzounos, C. E., Tivers, M. S., Adamantos, S. E., English, K., Rees, A. L., & Lipscomb, V. J. (2017). Haematology and coagulation profiles in cats with congenital portosystemic shunts. *Journal of feline medicine and surgery*, *19*(12), 1290–1296. <https://doi.org/10.1177/1098612X17693490>
251. Walder, B., & Tramèr, M. R. (2004). Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss medical weekly*, *134*(23–24), 333–346. <https://doi.org/10.4414/smw.2004.10319>
252. Wang, P., Pu, Y., Ren, Y., Liu, S., Yang, R., Tan, X., ... & Chi, B. (2022). Bio-inspired hydrogel-based bandage with robust adhesive and antibacterial abilities for skin closure. *Science China Materials*, *65*(1), 246–254. <https://doi.org/10.1007/s40843-021-1724-8>
253. Werner, T. L., Ray, A., Lamb, J. G., VanBrocklin, M., Hueftle, K., Cohen, A. L., ... & Khong, H. T. (2017). A phase I study of neoadjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in patients with stage II to III breast cancer. *Clinical breast cancer*, *17*(7), 503–509.
254. Wiinberg, B., Jessen, L. R., Tarnow, I., & Kristensen, A. T. (2012). Diagnosis and treatment of platelet hyperactivity in relation to thrombosis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *22*(1), 42–58. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00708.x>
255. Williams, E. D., Gao, D., Redfern, A., & Thompson, E. W. (2019). Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis. *Nature reviews. Cancer*, *19*(12), 716–732. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0213-x>
256. Wirata, I. W., & Wandia, I. N. (2020). Mammary gland adenoma tumor excision (simple mastectomy) in cat. *Indonesia Medicus Veterinus*, *9*(2), 281–294. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.9.2.281>
257. Wood, C. J., Chu, M. L., Selmic, L. E., Mayhew, P. D., Holt, D. E., Martano, M., ... & Liptak, J. M. (2021). Effect of perioperative desmopressin in cats with mammary carcinoma treated with bilateral mastectomy. *Veterinary and Comparative Oncology*, *19*(4), 724–734. <https://doi.org/10.1111/vco.12636>

258. Wulandari, W., Wirata, I. W., & Wandia, I. N. (2020). Mammary gland adenoma tumor excision (simple mastectomy) in cat. *Indonesia Medicus Veterinus*, 9 (2), 281–294.
259. Wypij, J., Fan, T. M., & de Lorimier, L. (2006). Malignant mammary tumors: Biologic behavior, prognostic factors, and therapeutic approach in cats. *Veterinary Medicine-Bonner Springs then Edwardsville*, 101(6), 352.
260. Valero V. (1997). Combination docetaxel/cyclophosphamide in patients with advanced solid tumors. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 11(8), 34–36.
261. van der Bij, G. J., Oosterling, S. J., Beelen, R. H., Meijer, S., Coffey, J. C., & van Egmond, M. (2009). The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. *Annals of surgery*, 249(5), 727–734. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a3ddbd>
262. Varga, J., & Greten, F. R. (2017). Cell plasticity in epithelial homeostasis and tumorigenesis. *Nature cell biology*, 19(10), 1133–1141. <https://doi.org/10.1038/ncb3611>
263. Vieira, C., Oliveira, L. O., Sonne, L., & González, F. H. (2017). Paraneoplastic hematological, biochemical, and hemostatic. *Brazilian Journal of Veterinary Research*, 37(5), 479–484.
264. Viegas, C., de Matos, A. J., Leite-Martins, L. R., Viegas, I., Ferreira, R. R. F., Gregório, H., & Santos, A. A. (2020). Determination of urokinase-type plasminogen activator serum levels in healthy and oncologic cats. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 84(1), 60–66.
265. Viste, J. R., Myers, S. L., Singh, B., & Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *The Canadian Veterinary Journal*, 43(1), 33.
266. Volakis, L. I., Li, R., Ackerman, W. E., 4th, Mihai, C., Bechel, M., Summerfield, T. L., Ahn, C. S., Powell, H. M., Zielinski, R., Rosol, T. J., Ghadiali, S. N., & Kniss, D. A. (2014). Loss of myoferlin redirects breast cancer cell motility towards collective migration. *PloS one*, 9(2), e86110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086110>

267. Voorwald, F. A., Lopes, C., Silveira, G. C., Lima, D. T., Silva, M. D. F. C. D., Andreão, N. B., & Toniollo, G. H. (2021). Severe mammary fibroepithelial hyperplasia due to single injection of medroxyprogesterone acetate in two male cats. *Ciência Rural*, 51, e20200171. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20200171>
268. Yilmaz, M., & Christofori, G. (2009). EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer and Metastasis Reviews*, 28, 15–33.
269. Yoo, J. H., & Kim, O. (2017). A simultaneous occurrence of feline mammary carcinoma and uterine cystic endometrial hyperplasia in a cat. *Korean Journal of Veterinary Research*, 57(4), 245–248. <https://doi.org/10.14405/kjvr.2017.57.4.245>
270. Zappavigna, S., Cossu, A. M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G. A., Nicoletti, G. F., Filosa, R., & Caraglia, M. (2020). Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>
271. Zappulli, V., De Zan, G., Cardazzo, B., Bargelloni, L., & Castagnaro, M. (2005). Feline mammary tumours in comparative oncology. *Journal of Dairy Research*, 72(S1), 98–106. doi:10.1017/S0022029905001263
272. Zappulli, V., Rasotto, R., Caliarì, D., Mainenti, M., Peña, L., Goldschmidt, M. H., & Kiupel, M. (2015). Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: a review of the literature. *Veterinary pathology*, 52(1), 46–60. <https://doi.org/10.1177/0300985814528221>

## ДОДАТКИ

Додаток А. Список праць, опублікованих за темою дисертації

Додаток Б. Відомості щодо апробації матеріалів дисертації

Додаток В. Акти впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес і науково-дослідну роботу

Додаток Г. Акти впровадження результатів дисертації в практичну діяльність

Додаток Д. Висновок біоетичної експертизи

**Додаток А. Список праць, опублікованих за темою дисертації**  
**Наукові праці, які відображають основні наукові результати дисертації:**

**Статті у наукових виданнях,**

**включених до наукометричної бази даних Scopus:**

1. Bilyi, D., Hierdieva, A., **Herhaulov, M.**, & Vakulyk, V. (2020). Analysis of prognostic factors for feline mammary tumours (overview information). *Scientific Horizons*, 23(10), 99–109. [https://doi.org/10.48077/scihor.23\(10\).2020.99-109](https://doi.org/10.48077/scihor.23(10).2020.99-109) (Дисертантом проведено аналіз публікацій, присвячених прогностичним факторам за неоплазій молочної залози у кішок, оформлено статтю до публікації).

2. Bilyi, D. & **Herhaulov, M.** (2025). Clinical evaluation of the effectiveness of meloxicam in the complex treatment of cats with mammary gland carcinoma. *Veterinarska stanica*, 56(1), 83–94. <https://doi.org/10.46419/vs.56.1.5> (Здобувачем організовано та здійснено клінічну апробацію розробленого протоколу лікування кішок із пухлинами молочної залози, визначено його ефективність, підготовлено рукопис до друку).

**Статті у наукових фахових виданнях України:**

3. Bilyi, D. D., & **Herhaulov, M. V.** (2022). Effective adhesive bandage for treating total mastectomy in cats: a case study. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 10(1), 27–34. <https://doi.org/10.32819/2022.10004> (Здобувачем проведено клінічну оцінку післяопераційного застосування захисної клейової пов'язки на тлі білатеральної мастектомії у кішок, проаналізовано отримані дані, підготовлено рукопис до друку).

4. Білий, Д., & **Гергаулов М.** (2023). Інгібітори циклооксигенази-2 в терапії кішок із пухлинами молочної залози (короткий огляд). *Аграрний вісник Причорномор'я*, 108, 111–117. <https://doi.org/10.37000/abbsl.2023.108.17> (Дисертантом оцінено наявні напрацювання щодо використання нестероїдних протизапальних засобів (зокрема, мелоксикаму) за пухлин молочної залози у кішок, оформлено рукопис до друку).

5. Білий, Д., & Гергаулов М. (2024). Оптимізація лікувальних заходів за злякисних неоплазій молочної залози у кішок. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 112, 11–21. <https://doi.org/10.37000/abbs1.2024.112.02> (Здобувачем організовано проведення клінічного експерименту щодо визначення ефективності розробленого протоколу, проаналізовано результати, підготовлено статтю до публікації).

## **Додаток Б. Відомості щодо апробації матеріалів дисертації**

6. Гергаулов, М. В. (2020). Клінічні особливості перебігу пухлин молочної залози у кішок в умовах м. Дніпро. У І. В. Кирпичова, Л. І. Пархоменко, С. М. Мічківський, А. М. Поляков, Д. С. Сопов, С. В. Цвяткова, Д. Г. Руднік (Ред.), *Актуальні проблеми та наукові звершення молоді на початку третього тисячоліття* (355–357). Луганський національний аграрний університет.

7. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2021) Прогностичне значення судинної інвазії за карцином молочної залози у кішок. У О.А. Шуст, О.М. Варченко, С.В. Мерзлов, Т.М. Димань, В.В. Сахнюк, Р.В. Шаганенко, І.О. Ластовська, О.Г. Олешко (Ред.), *Сучасний розвиток ветеринарної медицини* (48–50). Білоцерківський національний аграрний університет. *(Здобувачем оцінено прогностичне значення інвазії ракових клітин в лімфатичні і кровоносні судини, оформлено тези до публікації)*.

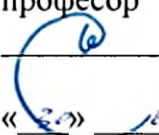
8. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2022). Оцінка підходів до електрохірургічної мастектомії у кішок. У М. І. Цвіліховський, С. І. Голопура, Н. Г. Грушанська, П. В. Шарандак, Т. В. Немова, Т. А. Палюх (Ред.), «Єдине здоров'я–2022» (23–25). Національний університет біоресурсів і природокористування України. *(Дисертантом в клінічних умовах вивчено ефективність мастектомії із використанням електрокоагулятора, проаналізовано отримані дані, оформлено рукопис до друку)*.

9. Гергаулов, М. В. & Білий, Д. Д. (2023). Застосування нестероїдних протизапальних засобів за пухлин молочної залози у кішок. In T. Narbaev, N. Mykhalitska, D. Goltsman, K. Richard, A. Bashirov, S. Novak, K. Tanaka, M. Wagner, E. Bant, R. Brouillet, K. Əliyeva, D. Marchenko, S. Lykholat, V. Yanchenko, A. Rakhmonov, M. Vereskliia, A. Yaneva, V. Gorak, P. Vuitsik, A. Schieler, G. McGrown, V. Sultanly (Ed.), *Science, education, innovation: topical issues and modern aspects* (120–122). Scientific Collection «InterConf», (168). *(Здобувачем проведено дослідження щодо ад'ювантного застосування мелоксикаму кішкам на тлі мастектомії, підготовлено до друку тези)*.

**Додаток В. Акти впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес і науково-дослідну роботу**

«Затверджую»

Перший проректор –  
проректор з навчальної роботи,  
професор

 Дмитро ОНОПРІЄНКО

« 27 » 2024 р.

«Погоджено»

Проректор з наукової та  
інноваційної діяльності, професор

 Юрій ТКАЛІЧ

« 30 » 2024 р.



**Акт впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес та науково-дослідну роботу**

Матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки здобувачів другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти з дисциплін «Загальна і спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби собак і котів», «Клінічна онкологія», а також наукових дослідженнях на кафедрі ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету (протокол № 1 від 28.08.2024 р.).

Декан факультету ветеринарної  
медицини Дніпровського державного  
аграрно-економічного університету, доцент



Іван БІБЕН

Завідувач кафедри ветеринарної  
хірургії і репродуктології Дніпровського державного  
аграрно-економічного університету,  
професор



Дмитро БІЛИЙ



Затверджую»

Горьсто, освітньої, виховної  
та ліцензійної діяльності  
Білоцерківського національного  
аграрного університету,  
024987-12 наук, професор

Тетяна ДИМАНЬ

« 05 » вересня 2024 р.

## АКТ

### про впровадження результатів у освітній процес

Даним актом стверджується, що матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки здобувачів другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти з дисциплін «Клінічна онкологія», «Сучасні клініко-інструментальні методи діагностики, лікування і профілактики хвороб тварин», «Хірургічні хвороби дрібних тварин з анестезіологією та реаніматологією», а також наукових дослідженнях на кафедрі ветеринарної хірургії та анестезіології Білоцерківського національного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри ветеринарної хірургії та анестезіології Білоцерківського національного аграрного університету (протокол № 4 від 4 вересня 2024 р.)

Декан факультету ветеринарної  
медицини Білоцерківського національного  
аграрного університету,  
доктор ветеринарних наук, доцент

Світлана ВЛАСЕНКО

Завідувач кафедри ветеринарної  
хірургії та анестезіології,  
доктор ветеринарних наук, професор,  
академік НААНУ

Михайло РУБЛЕНКО

«Погоджено»  
Проректор з наукової роботи  
та інноваційної діяльності,  
професор

  
Оксана ТОНХА

«25» жовтня 2024 р.

«Затверджую»  
Проректор з науково-педагогічної роботи  
та цифрової трансформації,  
професор

  
Олена ПАЗУНОВА

«23» жовтня 2024 р.

### Акт

#### про впровадження результатів дисертації у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок», що представлена на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарія» та спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» виконаної аспірантом кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергауловим Максимом Володимировичем, розглянуто на засіданні кафедри ветеринарної хірургії імені акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 5 від 16 жовтня 2024 року).

Результати досліджень впроваджено в навчальну програму кафедри для викладання дисциплін «Хвороби собак і котів», «Загальна і спеціальна хірургія», «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії, анестезіологія» під час підготовки фахівців ОС «Магістр» із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» у Національному університеті біоресурсів і природокористування України.

Декан факультету ветеринарної  
медицини, доктор біологічних наук,  
професор, академік НААН України



Микола ЦВІЛХОВСЬКИЙ

Завідувач кафедри ветеринарної  
хірургії імені академіка І.О. Поваженка,  
доктор ветеринарних наук, професор



Микола МАЛЮК

«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної та  
навчальної роботи, професор



Мargarita ЛИШЕНКО

2024 р..

Акт

**впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у  
навчальний процес та науково-дослідну роботу**

Даним актом стверджується, що матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки здобувачів другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти з дисциплін «Загальна і спеціальна хірургія», «Ветеринарні хірургічні технології», «Хірургічні хвороби тварин», «Оперативна хірургія з топографічною анатомією», а також наукових дослідженнях на кафедрі акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри акушерства та хірургії Сумського національного аграрного університету (протокол № 12 від 28.08.2024 р.).

Декан факультету ветеринарної  
медицини Сумського національного  
аграрного університету, професор

Людмила НАГОРНА

Завідувач кафедри акушерства та хірургії  
Сумського національного аграрного  
університету, професор

Оксана ШКРОМАДА

«Затверджую»  
Проректор з науково-педагогічної  
та методичної роботи, доцент

  
Інна Малецька

« 30 » листопада 2024 р.

«Погоджено»  
Проректор з наукової роботи та  
міжнародних зв'язків, старший  
дослідник

  
Тетяна НЕБОГА

« 30 » листопада 2024 р.

### Акт

#### впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес та науково-дослідну роботу

Даним актом стверджується, що матеріали дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» використовуються в навчальному процесі за програмою підготовки здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти освітньої програми «Ветеринарна медицина» спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» в освітніх компонентах «Загальна і спеціальна хірургія», «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіології», «Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин» та здобувачів вищої освіти третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти освітньо-наукової програми «Ветеринарна медицина» спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» при викладанні освітнього компоненту варіативної складової «Експериментальна хірургія хвороб дрібних тварин», а також наукових дослідженнях на кафедрі хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин Одеського державного аграрного університету.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин Одеського державного аграрного університету (протокол № 5 від 28.10.2024 р.).

В. о. декана факультету ветеринарної  
медицини Одеського державного  
аграрного університету, доцент



  
Катерина РОДІОНОВА

В. о. завідувача кафедри хірургії,  
акушерства та хвороб дрібних тварин  
Одеського державного аграрного  
університету, доцент



Микола МОРОЗОВ

## Додаток Г. Акти впровадження результатів наукових досліджень в практичну діяльність

Приватна лікарня ветеринарної медицини «VetVille»  
м. Дніпро, пр. Богдана Хмельницького, 41

### АКТ

#### ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Складений в тому, що в умовах лікарні ветеринарної медицини «VetVille» міста Дніпра проведено моніторинг поширення пухлин серед кішок і сук, встановлено особливості їх клінічного прояву та вплив на систему гемостазу.

Спеціалістами клініки запроваджено в практичну діяльність результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» щодо застосування електрокоагуляції пухлин молочної залози у кішок та післяопераційне призначення цим пацієнтам схеми фармакологічної корекції системи гемостазу, яка включає мелоксикам. Клінічна апробація запропонованої комплексної схеми лікування у онкохворих пацієнтів, в порівнянні із хіміотерапевтичними протоколами, свідчить про її вищу клінічну ефективність (зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати, термінів регенерації операційних ран, ймовірності розвитку рецидивів і метастазів, подовження тривалості життя) та нормалізацію коагуляційних процесів в ранній післяопераційний період.

Директор приватної ветеринарної  
лікарні «VetVille», спеціаліст  
ветеринарної медицини

Юлія ГЕРГАУЛОВА



Приватна лікарня ветеринарної медицини «Ветсервіс»

м. Дніпро, вул. Калинова, 53

**АКТ**

**ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ  
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ**

Складений в тому, що на базі приватної ветеринарної лікарні «Ветсервіс» міста Дніпро в період з 2018 по 2024 роки проводився моніторинг пухлинних уражень у дрібних домашніх тварин, а також дослідження особливостей клінічного перебігу, гематологічних і гемостазіологічних показників у кішок із неоплазіями молочної залози.

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» використовуються в практичній діяльності лікарні ветеринарної медицини: в післяопераційний за новоутворень молочної залози у кішок на тлі ад'ювантної хіміотерапії застосовується фармакологічна корекція системи гемостазу мелоксикамом, що дозволяє покращити виживаність тварин, якість життя та знизити відсоток метастазів і рецидивів.

Директор приватної ветеринарної  
клініки «Ветсервіс», магістр  
ветеринарної медицини

Сергій МАТЮШЕНКО



Приватна лікарня ветеринарної медицини «Best»  
м. Запоріжжя, вул. Петра Сагайдачного, буд. 52

**АКТ**  
**ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**  
**НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ**

Складений в тому, що в умовах приватної лікарні ветеринарної медицини «Best» міста Запоріжжя проведено моніторинг поширення пухлин молочної залози серед кішок, встановлено особливості їх клінічного прояву, прогностичні маркери перебігу захворювання та оцінки ефективності лікування, а також клінічну апробацію розробленого протоколу лікування.

Спеціалістами клініки запроваджено в практичну діяльність результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» щодо застосування тотальної мастектомії та ад'ювантної хіміотерапії (доцетаксел+ендоксан) у комбінації із інгібіторами циклоксигенази-2 (мелоксикам). Клінічна апробація запропонованої комплексної схеми лікування у онкохворих пацієнтів, в порівнянні із хіміотерапевтичними протоколами, свідчить про її вищу клінічну ефективність (термінів регенерації операційних ран, ймовірності розвитку рецидивів і метастазів, подовження тривалості життя) та нормалізацію коагуляційних процесів в ранній післяопераційний період.

Директор приватної лікарні ветеринарної  
медицини «Бест»



Юлія ГЛУЩЕНКО

**Навчально-науково-виробничий центр факультету ветеринарної  
медицини ДДАЕУ  
м. Дніпро, вул. Космічна, 16Б**

**АКТ  
ВПРОВАДЖЕННЯ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ  
ДІЯЛЬНІСТЬ**

Складений у тому, що в умовах Навчально-науково-виробничого центру факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ протягом 2018-2023 років проведено моніторингові дослідження поширення неоплазій молочної залози у кішок, аналіз особливостей їх перебігу, а також клінічна апробація удосконаленого діагностичного протоколу та хірургічного методу їх лікування. Отримані клініко-експериментальні результати використовуються за верифікації та комплексного лікування кішок із злоякісними новоутвореннями молочної залози.

Протоколи діагностики і лікування, розроблені аспірантом кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергауловим Максимом Володимировичем за виконання дисертаційної роботи «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» забезпечують доклінічну діагностику новоутворень молочної залози у кішок та об'єктивну оцінку ефективності лікування. Застосування ад'ювантної терапії доцетакселом і циклофосфамідом у комбінації із мелоксикамом дозволяють подовжити виживаність і тривалість безрецидивного періоду на тлі скорочення ризику післяопераційних ускладнень хірургічного лікування та побічних ефектів хіміотерапії.

Головний лікар ветеринарної медицини  
Навчально-науково-виробничого центру  
факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ



Валерія ПЯТИБРАТ

**Державна лікарня ветеринарної медицини Шевченківського та  
Соборного районів міста Дніпро  
Дніпропетровська обл., Дніпровський р-н, с. Дослідне,  
вул. Наукова, 67**


**АКТ  
ВПРОВАДЖЕННЯ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ  
ДІЯЛЬНІСТЬ**

Складений у тому, що в умовах державної лікарні ветеринарної медицини Шевченківського та Соборного районів м. Дніпро проведено комплексне дослідження щодо поширення та особливостей перебігу новоутворень молочної залози у кішок, а також клінічну апробацію удосконалених схем діагностики і лікування захворювання.

Результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок» використовуються за надання спеціалізованої допомоги кішкам за пухлин молочної залози. Рекомендоване визначення гемостазіологічних показників дозволяє оцінити ступінь ураження та контролювати перебіг захворювання. Застосування білатеральної мастектомії із використанням захисної клейової пов'язки та ад'ювантної терапії доцетакселом, циклофосфамідом і мелоксикамом покращує клінічні результати і знижує ризик метастазування.

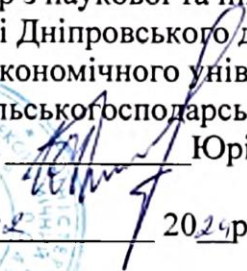
Завідувач державної лікарні ветеринарної  
медицини Шевченківського та  
Соборного районів м. Дніпро, к.вет.н.



  
Ігор ТКАЧУК

## Додаток Д. Висновок біоетичної експертизи

«Затверджую»

Проректор з наукової та інноваційної діяльності Дніпровського державного аграрно-економічного університету, доктор сільськогосподарських наук, професор  Юрій ТКАЛІЧ

«26» 12 2024р.

### ВИСНОВОК З БІОЕТИЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

Дніпровського державного аграрно-економічного університету щодо експериментальних досліджень аспіранта кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Гергаулова Максима Володимировича, викладених у дисертаційній роботі на здобуття ступеня доктор філософії (PhD) «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок»

Комісія з біоетики Дніпровського державного аграрно-економічного університету в складі: голови комісії, доктора ветеринарних наук, професора Склярова П.М., заступника голови комісії, доктора ветеринарних наук, професора Сосницького О.І., членів комісії: кандидата ветеринарних наук, доцента Бібена І.А., кандидата ветеринарних наук, доцента Зажарського В.В., та секретаря комісії, кандидата ветеринарних наук, доцента Чумака В.О., розглянула матеріали досліджень дисертаційної роботи Гергаулова Максима Володимировича, викладених у дисертаційній роботі на здобуття ступеня доктор філософії (PhD) «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у кішок»

**Висновок комісії:** експериментальні дослідження аспіранта факультету ветеринарної медицини Дніпровського державного аграрно-економічного університету Гергаулова Максима Володимировича, викладених у дисертаційній роботі на здобуття ступеня доктор філософії (PhD) «Клініко-експериментальне обґрунтування ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами за неоплазій молочної залози у

кішок» проведені з урахуванням «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах», схвалених на Національному конгресі з біоетики (м. Київ, 2001 р.), дотриманням міжнародних вимог Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних і інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) та відповідають Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (м. Київ, 2006 р.). За проведення діагностики та лікування кішок дотримувались основних принципів біоетики, оперативні втручання здійснювали із застосуванням адекватного загального і місцевого знеболювання.

Голова комісії,  
д.вет.н., професор

Павло СКЛЯРОВ

Заступник голови комісії,  
д.вет.н., професор

Олександр СОСНИЦЬКИЙ

Члени комісії:  
к.вет.н., доцент

Іван БІБЕН

к.вет.н., доцент

Володимир ЗАЖАРСЬКИЙ

секретар комісії,  
к.вет.н., доцент

Владислав ЧУМАК

Підписи професорів Павла Склярова, Олександра Сосницького, доцентів Владислава Чумака, Івана Бібена, Володимира Зажарського «Завіряю»:

Начальниця відділу кадрів  
Дніпровського державного  
аграрно-економічного університету



Юлія КАРАМУШКА