

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ХОМУТЕНКО ВІКТОРІЯ ЛЕОНІДІВНА

УДК 636.7:619:618.19-002-071-08

**ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СУК ЗА
МАСТОПАТІЇ**

Спеціальність 211 «Ветеринарна медицина»
Галузь знань 21 «Ветеринарія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

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

Дніпро-2025

АНОТАЦІЯ

Хомутенко В.Л. **Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії.** – 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 комплексного підходу до діагностики та лікування мастопатії у собак. Дослідження базується на аналізі кореляційних зв'язків між анамнестичними даними, результатами візуальної діагностики, патоморфологічними та імуногістохімічними змінами, що призводять до порушення гомеостазіологічної рівноваги. Ці аспекти сформували основу для розроблення патогенетичного протоколу лікування, що передбачає використання перепрофільованого антигіперглікемічного препарату метформіну, що спрямований на збереження репродуктивного здоров'я та покращення якості життя собак уникаючи необхідності хірургічного втручання.

Наукова новизна даного дослідження полягає в тому, що вперше було проведено комплексний аналіз захворюваності собак на пухлини молочної залози, та експериментально обґрунтовано роль мастопатії, як передракового стану. У рамках роботи визначено поширеність захворювання, виявлені фактори ризику та спрогнозовано біологічну поведінку мастопатії на основі даних ветеринарних лікарень міст Дніпра і Запоріжжя.

Експериментально доведено вплив надлишкової маси тіла на ендокринну систему організму та процеси метаболізму, що в свою чергу сприяє розвитку різних патологій молочної залози, в тому числі і мастопатій.

Отримані результати дисертації впроваджено в освітній процес підготовки здобувачів другого (магістерського) і третього (освітньо-

наукового) рівнів вищої освіти за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина», а також використовуються в наукових дослідженнях кафедр хірургічного спрямування ДДАЕУ, БНАУ, НУБіП України, СНАУ, ОДАУ та практичній діяльності лікарів ветеринарної медицини (ветеринарні лікарні “VetVille”, “Ветсервіс”, місто Дніпро, та “Best”, міста Запоріжжя).

Актуальність теми новоутворень молочної залози у сук, підтверджується результатами моніторингу поширеності цієї патології в умовах міст Дніпро та Запоріжжя. Трирічний моніторинг захворюваності (2021-2023 рр.) показує, що в обох містах спостерігається тенденція до стійкого зростання кількості пухлин молочних залоз, та відмічено коливання співвідношення виявлення доброякісних та злоякісних пухлин, яке склало 38,5% – злоякісних, 36,4% – доброякісних.

Частка мастопатії в структурі новоутворень молочної залози є досить високою, та в середньому становить 25% від загальної кількості доброякісних новоутворень.

Ризик виникнення новоутворень молочної залози у собак максимальний у віці 4 – 8 років (32%), тоді як у тварин віком від 9 до 12 років цей показник складає 26%, а у собак старше 12 років – 23%. Найменша частка хворих спостерігається у тварин до 3 років (19%). Статеві відмінності також мають значення: частота виявлення новоутворень у сук становить 97,6%, тоді як у псів – лише 2,4%.

Дослідження показує залежність між віком тварини та типом мастопатії. Фібroadенома є найпоширенішою формою мастопатії, виявляючись переважно у тварин віком від 4 до 8 років та старше. Фібroadеноматоз зазвичай діагностується у молодих собак (2–4 роки) та характеризується дифузним ураженням без чітких меж. Кістозно-фіброзні зміни частіше виявляються у собак старше 7 років, хоча можуть спостерігатися і у молодих, але менш поширено. Дисплазія молочної залози, яка є передраковим станом, може виникати як у молодих, так і у старших собак, але частіше зустрічається у тварин середнього та старшого віку, з підвищенням ризику її розвитку з

віком. Частота виникнення папілом не має чіткої вікової залежності, проте може бути більш поширеною у собак із зниженим імунітетом, що спостерігається в середньому та старшому віці.

Аденоми молочних залоз переважно реєструються у собак середнього та старшого віку (6 років і старше) та меншою мірою у молодих, часто асоціюючись зі змінами гормонального фону. Ця вікова залежність підкреслює важливість врахування віку тварини при діагностиці та виборі схеми лікування.

Згідно із гістологічною класифікацією найбільш поширеними серед доброякісних новоутворень молочної залози виявилась фіброаденоми (117 випадків, 20,6%, 95% СІ: 19–23%), доброякісні змішані пухлини (102 випадки, 18,0%, 95% СІ: 17–19%) та внутрішньопотокова папілярна аденома (101 випадок, 17,8%, 95% СІ: 16–20%).

Аналіз частоти реєстрації у сук фіброзно-кістозної хвороби протягом 2021 – 2023 років засвідчив збільшення випадків захворювання вузловою формою в 1,3 рази. При цьому впродовж 2021 – 2023 років реєстрували більшу частоту реєстрації всіх форм дифузної мастопатії: залозистої – в 1,5 рази, фіброзної – 2, кістозної – 1,6, змішаної – 1,4 рази.

Наявність надлишкової маси тіла збільшувала ризик розвитку спочатку доброякісних пухлин, а також їх подальшу трансформацію в злоякісні неоплазії в двічі. Результати клінічного дослідження свідчили про те, що 80 % самок із мастопатією були із надмірною масою тіла та мали нерегулярний статевий цикл із частими несправжніми щеностями, захворювання репродуктивної і сечовивідної систем.

Трирічний ретроспективний аналіз захворюваності на мастопатію у сук виявив суттєву частку пацієнок з підвищеною кондицією тіла. Загалом 30,7% (95% СІ: 25–36%) тварин з мастопатією, мали надмірну масу тіла. Особливо важливо відзначити, що за останні три роки спостерігалось значне збільшення частки ожирілих сук серед хворих на мастопатію, яке зросло в 2,2 рази: з 18,8

% (95 % CI: 16–22 %) у 2020 році до 41,0 % (95% CI: 38–44 %) у 2022 році. Паралельно, частка тварин з оптимальною масою тіла зменшилася в 1,5 рази.

Збільшення частки сук з ожирінням, у послідовному ланцюжку «мастопатія - доброякісна пухлина - злоякісна неоплазія» свідчить про те, що ожиріння сприяє прогресуванню патологічних змін у функціональній тканині молочної залози. Ці результати підкреслюють важливість контролю маси тіла у собак для попередження розвитку онкологічних захворювань.

Ультрасонографічне дослідження дозволяє встановити наступні ознаки фіброзно-кістозної хвороби молочної залози у сук: потовщення паренхіми (фіброгранулярної тканини); розширення, потовщення і гіперехогенність стінок протоків (дуктектазію), нерівномірну змінену ехогенність тканин молочної залози; наявність кіст, їх локацію, кількість і розмір. Ступінь змін тканин молочної залози (збільшення об'єму і щільності сполучної і залозистої тканини, кількості і величини кіст) корелює із вираженістю клінічних ознак.

При проведенні рентгенографії візуалізують фіброзні зміни у тканинах молочної залози – у вигляді щільних сполучнотканинних тяжів, розміщених вздовж часточок із нерівним контуром. За переважання залозистого компоненту визначаються неправильні за формою дрібні вогнищеві тіні, які дають збільшені часточки. Кісти на рентгенівських знімках представляють собою округло-овальні ділянки просвітлення.

Гематологічні та біохімічні показники не мали специфічності відносно наявності мастопатії, та у більшому ступені відображали порушення гомеостазу.

При аналізі основних гематологічних показників крові у сук відмічено достовірне ($p < 0,001$) підвищення ШОЕ в 1,7 разів при дифузній формі та в 2,3 - при вузловій формі мастопатії, що свідчить про наявність активних процесів запалення. Було виявлено незначне зниження рівня гемоглобіну, у порівнянні з клінічно здоровими тваринами ($p < 0,01$), проте перевищення референтних значень не відмічалось. Кількість еритроцитів у собак з мастопатією

достовірно знижується в 1,4 та 1,5 разів для дифузної та вузлової форм відповідно.

Оцінка змін гормонального фону у сук за кістозно-фіброзної хвороби вказує на його дисбаланс, який проявлявся достовірним підвищенням рівня: фолікулостимулюючого гормону в 1,6 раза, пролактину – в 1,4–1,6, естрадіолу – в 1,5–1,8, на тлі зниження вмісту прогестерону в 1,7–2 рази.

Оцінка рівня онкомаркерів у сук за патології молочної залози дозволила встановити наступні закономірності експресії карциноембріонального і ракового антигенів: у клінічно здорових тварин експресія СЕА становила $0,14 \pm 0,03$ ng/ml, СА 15-3 – $3,65 \pm 0,48$ IU/ml. При мастопатії їх рівень достовірно не змінювався, у тварин із одночасною наявністю фіброзно-кістозної хвороби перевищували референтні значення: СЕА – в 3,9 рази, СА 15-3 – 2,5 разів. У сук з мастопатією та злоякісними новоутвореннями молочної залози, експресія СЕА була вищою, відносно клінічно здорових тварин – в 20,6 разів, собак із мастопатією – 13,8, фіброзно-кістозною хворобою і доброякісними неоплазіями – в 5,3, СА 15-3 – в 3,6, 2,5 та 1,4 рази, відповідно.

Отримані результати засвідчили можливість використання онкомаркерів СЕА та СА 15-3 з метою ранньої діагностики пухлин, за одночасного перебігу з мастопатіями.

Клінічна та патоморфологічна оцінка проведеного лікування собак із фіброзно-кістозною хворобою вказує на те, що включення до терапевтичного протоколу метформіну обумовлювала підвищення його ефективності на 9 %, на тлі скорочення термінів видужання. Зокрема, додаткове призначення метформіну дозволило збільшити кількість тварин що одужали: протягом перших 4 тижнів на 8 % (з 5 до 13), других 4 тижнів – на 10 % (з 47 до 57 %). Загалом, вже через 2 місяці лікування позитивний ефект досягнули у 70 % собак, тоді як у тварин контрольної групи – 53 %. Подальше спостереження за пацієнтами протягом 6 місяців засвідчило наступне. Призначення терапевтичного протоколу, до складу якого входить метформін, знижувало

ризик подальшого прогресування захворювання протягом 24 тижнів спостереження на 19 %, яке реєструвалось не раніше 4 тижнів після закінчення курсу лікування (у 11 % тварин). При цьому у контрольній групі протягом цього ж періоду (8 тижнів) появу нових структурних змін функціональної тканини реєстрували у 18 % сук. За використання контрольного протоколу (тамоксифен, достинекс, індол 3-карбінол OS, вобензим, гепа-вікел) прогресування через 12-24 місяці після завершення лікування діагностували у 37 % тварин, тоді як додаткове призначення метформіну збільшило цей показник на 30 % (до 67 %).

Отримані результати є основою для практичних рекомендацій щодо впровадження метформіну до загальної схеми нехірургічного лікування мастопатій, з метою зниження ризиків прогресування та повторення захворювання.

Ключові слова: собаки, молочна залоза, мастопатія, доброякісні пухлини, індекс маси тіла, ожиріння, прогестерон, фолікулостимулюючий гормон, пролактин, естрадіол, онкомаркери.

ANNOTATION

Khomutenko V. L. Clinical and experimental justification of comprehensive diagnostics and treatment of bitches with mastopathy. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of a specialty 211 "Veterinary Medicine" (21 "Veterinary Medicine"). Dnipro State Agrarian and Economic University. Dnipro, 2025.

The dissertation work is dedicated to the clinical and experimental justification of a comprehensive approach to the diagnosis and treatment of mastopathy in dogs. The study is based on the analysis of correlational links between anamnesis data, results of visual diagnostics, pathomorphological, and immunohistochemical changes leading to disturbances in hemostatic balance. These aspects formed the basis for developing a pathogenetic treatment protocol, which

involves the use of the repurposed antihyperglycemic drug metformin aimed at preserving reproductive health and improving the quality of life in dogs while avoiding the necessity of surgical intervention.

The scientific novelty of this research lies in the fact that a comprehensive analysis of the incidence of mammary tumors in dogs was conducted for the first time, experimentally substantiating the role of mastopathy as a precancerous condition. Within the framework of the study, the prevalence of the disease was determined, risk factors were identified, and the biological behavior of mastopathy was predicted based on data from veterinary hospitals in the cities of Dnipro and Zaporizhzhia.

It was experimentally proven that excess body weight affects the endocrine system and metabolic processes, which in turn contributes to the development of various pathologies of the mammary glands, including mastopathies.

The results obtained from the dissertation have been implemented into the educational process for training candidates at the second (master's) and third (educational-scientific) levels of higher education in the specialty 211 "Veterinary Medicine" and are also used in scientific research at the surgical departments of DSAEU, BTSAU, NUBiP, SNAU, OSAU, as well as in the practical activities of veterinary medicine doctors (veterinary hospitals "VetVille", "Vetservice", Dnipro city, and "Best", Zaporizhzhia city).

The relevance of the topic of mammary gland tumors in female dogs is confirmed by the results of monitoring the prevalence of this pathology in the cities of Dnipro and Zaporizhzhia. A three-year monitoring of incidence (2021 – 2023) shows a consistent increase in the number of mammary tumors in both cities, with fluctuations noted in the ratio of benign to malignant tumor detection, which was 38.5% malignant to 36.4% benign.

The proportion of mastopathy within the structure of mammary gland neoplasms is quite significant, averaging 25% of the total number of benign mammary neoplasms. The risk of developing mammary gland neoplasms in dogs is highest at ages 4 – 8 years (32%), while the incidence in dogs aged 9 to 12 years is

26%, and in dogs over 12 years – 23%. The lowest proportion of affected animals is observed in those under 3 years (19%). Gender differences also play a role: the frequency of tumor detection in female dogs is 97.6%, while in males it is only 2.4%.

The study shows a dependence between the age of the animal and the type of mastopathy. Fibroadenoma is the most common form of mastopathy, predominantly occurring in animals aged 4 to 8 years and older. Fibroadenomatosis is usually diagnosed in young dogs (2 – 4 years) and is characterized by diffuse lesions without clear borders. Cystic-fibrous changes are more frequently observed in dogs over 7 years, although they can also occur in younger ones, but less commonly. Mammary gland dysplasia, which is a precancerous condition, can arise in both young and older dogs, but is more frequently seen in animals of middle and older age, with an increased risk of its development with age. The incidence of papillomas does not have a clear age dependence but may be more prevalent in dogs with reduced immunity, typically observed in middle-aged and older animals.

Mammary gland adenomas are predominantly found in dogs of middle and older age (6 years and older) and to a lesser extent in younger ones, often associated with hormonal changes. This age dependence emphasizes the importance of considering the age of the animal in diagnosis and treatment planning.

According to the histological classification, the most common benign neoplasms of the mammary gland were fibroadenomas (117 cases, 20.6%, 95% CI: 19–23%), benign mixed tumors (102 cases, 18.0%, 95% CI: 17–19%), and intraductal papilloma adenomas (101 cases, 17.8%, 95% CI: 16–20%).

Analysis of the frequency of registration of fibrocystic disease in female dogs during 2021– 2023 showed an increase in cases of the nodular form by 1.3 times. Furthermore, over the same period, a higher frequency of all forms of diffuse mastopathy was recorded: glandular – 1,5 times, fibrous – 2 times, cystic – 1,6 times, and mixed – 1,4 times.

The presence of excess body weight increased the risk of initially developing benign tumors, as well as their subsequent transformation into malignant neoplasms by 2 times. The results of clinical studies indicated that 80% of females with

mastopathy were overweight and had irregular estrous cycles with frequent false pregnancies, along with reproductive and urinary system diseases.

A three-year retrospective analysis of mastopathy incidence in female dogs revealed a significant proportion of patients with increased body condition. Overall, 30,7% (95% CI: 25–36%) of animals diagnosed with mastopathy were overweight. It is particularly noteworthy that over the last three years, there has been a significant increase in the proportion of obese females among mastopathy patients, which rose by 2,2 times: from 18,8% (95% CI: 16–22%) in 2020 to 41,0% (95% CI: 38–44%) in 2022. Concurrently, the proportion of animals with optimal body weight decreased by 1,5 times.

The increase in the proportion of obese females in the sequential chain "mastopathy – benign tumor – malignant neoplasm" indicates that obesity contributes to the progression of pathological changes in the functional tissue of the mammary gland. These results underscore the importance of body weight control in dogs to prevent the development of oncological diseases.

Ultrasound examination allows for the identification of the following signs of fibrocystic disease of the mammary gland in females: thickening of the parenchyma (fibrogranular tissue); dilation, thickening, and hyper-echoic walls of ducts (ductal ectasia); unevenly altered echogenicity of mammary gland tissues; the presence of cysts, their location, number, and size. The degree of changes in mammary gland tissue (increased volume and density of connective and glandular tissue, number and size of cysts) correlates with the severity of clinical signs.

Radiography visualizes fibrous changes in the mammary gland tissues, appearing as dense connective tissue strands situated along lobules with uneven contours. When glandular components predominate, irregularly shaped small focal shadows are identified, resulting in enlarged lobules. Cysts on radiographs appear as round-oval areas of translucency.

Hematological and biochemical parameters lacked specificity concerning the presence of mastopathy and primarily reflected disturbances in homeostasis.

Analysis of key hematological blood parameters in females with mastopathy showed a significant ($p < 0,001$) increase in ESR by 1,7 times in the diffuse form and by 2,3 times in the nodular form of mastopathy, indicating the presence of active inflammatory processes. A slight decrease in hemoglobin levels was observed compared to clinically healthy animals ($p < 0,01$), although no exceedance of reference values was noted. The number of erythrocytes in dogs with mastopathy significantly decreased by 1,4 and 1,5 times for the diffuse and nodular forms, respectively.

Assessment of hormonal background changes in females with cystic-fibrous disease indicated a hormonal imbalance, manifested by a significant increase in the levels of: follicle-stimulating hormone by 1,6 times, prolactin by 1,4–1,6 times, estradiol by 1,5–1,8 times, alongside a decrease in progesterone levels by 1,7–2 times.

Evaluation of tumor marker levels in females with mammary gland pathology allowed for the establishment of the following patterns in the expression of carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer antigen 15 – 3 (CA 15-3): in clinically healthy animals, CEA expression was $0,14 \pm 0,03$ ng/ml, and CA 15– 3 was $3,65 \pm 0,48$ IU/ml. In cases of mastopathy, their levels did not significantly change; however, in animals with concurrent fibrocystic disease, they exceeded reference values: CEA was elevated by 3,9 times, and CA 15 – 3 by 2,5 times. In females diagnosed with mastopathy and malignant mammary neoplasms, CEA expression was higher relative to clinically healthy animals – by 20,6 times, compared to dogs with mastopathy – by 13,8 times, and with fibrocystic disease and benign neoplasms – by 5,3 times; CA 15 – 3 was elevated by 3,6, 2,5, and 1,4 times, respectively.

The obtained results confirmed the potential use of tumor markers CEA and CA 15 – 3 for the early diagnosis of tumors concurrently occurring with mastopathy.

Clinical and pathomorphological evaluation of the treatment conducted for dogs with fibrocystic disease indicates that the inclusion of metformin in the therapeutic protocol resulted in a 9% increase in its effectiveness, alongside a reduction in recovery time. Specifically, the additional administration of metformin

increased the number of recovered animals: during the first 4 weeks by 8% (from 5 to 13), and during the second 4 weeks by 10% (from 47 to 57%). Overall, after 2 months of treatment, a positive effect was achieved in 70% of dogs, whereas in the control group, it was 53%.

Further observation of patients over 6 months revealed the following: the therapeutic protocol that included metformin reduced the risk of further disease progression during the 24 – week observation period by 19%, which was registered no earlier than 4 weeks after the completion of the treatment course (in 11% of animals). In the control group, during the same period (8 weeks), the appearance of new structural changes in functional tissue was recorded in 18% of females.

Using the control protocol (comprising "Tamoxifen," "Dostinex," "Indole 3-Carbinol OS," "Wobenzym," Hepa-Weakel), progression was diagnosed in 37% of animals 12 – 24 months after the completion of treatment, while the additional administration of metformin increased this figure by 30% (to 67%).

The results obtained serve as a basis for practical recommendations regarding the incorporation of metformin into the overall scheme of nonsurgical treatment for mastopathies, aimed at reducing the risks of disease progression and recurrence.

Keywords: dogs, mammary glands, mastopathy, benign tumors, malignant tumors, body mass index, progesterone, follicle-stimulating hormone, prolactin, estradiol, tumor markers.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, які відображають основні наукові результати дисертації: Статті у наукових виданнях,

включених до наукометричної бази даних Scopus:

1) Bilyi, D., & Khomutenko, V. (2024). The influence of dog body conditions on the risk of mastopathy. *Acta Veterinaria Eurasia*, 50 (1), 37-46. • <https://doi.org/10.5152/actavet.2024.23050> (Здобувачкою було проведено клінічні дослідження стосовно впливу надмірних показників маси тіла на виникнення та розвиток мастопатії у собак, надано аналітичну оцінку отриманих результатів, підготовлено рукопис до друку).

Статті у наукових фахових виданнях України:

2) Bilyi, D. D., & Khomutenko, V. L. (2022). Canine mastopathy (Overview). *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 10(4), 3-11. <https://doi.org/10.32819/2022.10016> (Здобувачкою проаналізовано етіологічні фактори, патогенез, клінічні та патофізіологічні механізми мастопатій, підготовлено рукопис до друку).

3) Khomutenko, V. L., & Bilyi, D. D. (2024). Argumentation of the complex scheme for diagnosis and treatment of mastopathy in dogs. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 12(3), 18 – 28. <https://doi.org/10.32819/2024.12013> (Здобувачкою клінічно обґрунтована та апробована комплексна схема діагностики та лікування мастопатій, підготовлено рукопис до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дисертації:

1) Хомутенко, В. Л., & Білий, Д. Д. (2023). Сучасний підхід до класифікації мастопатій у собак. У Д. В. Фещенко, С. С. Заїка (Ред.). *Наукові читання 2023. Еколого-регіональні проблеми сучасного тваринництва та ветеринарної медицини* (128–131). Поліський національний університет. (Здобувачка провела аналіз та узагальнення сучасних класифікацій мастопатії, підготувала рукопис до публікації).

2) Хомутенко В.Л., Білий Д.Д. (2022). Ожиріння як фактор ризику мастопатій у сук. У М. Морозов, Ж. Коренєва, К. Родіонова, Є. Ващик, Є.

Розум, І. Запека (Ред.), *Сучасні проблеми ветеринарної медицини за хірургічної та акушерської патологій* (70–72). Одеський державний аграрний університет. (Дисертантка провела оцінку впливу надмірної маси тіла на ризик розвитку мастопатії у сук, оформила матеріали для публікації).

3) **Хомутенко, В. Л., & Білий, Д. Д.** (2022). Мастопатія у сук: регіональний аналіз захворюваності. У М. І. Цвіліховський, С. І. Голопура, Н. Г. Грушанська, П. В. Шарандак, Т. В. Немова, Т. А. Палюх (Ред.), «Єдине здоров'я–2022» (75–77). Національний університет біоресурсів і природокористування України. (Здобувачка провела аналіз історій хвороб сук, визначила особливості поширення мастопатії, підготувала матеріали для публікації).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА СИМВОЛІВ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	25
1.1 Епідеміологічні аспекти, етіологічні фактори та особливості поширення мастопатій у собак	25
1.2 Фактори ризику та особливості клінічного перебігу мастопатій	28
1.3 Мастопатія в контексті класифікації неоплазій молочної залози.	34
1.4 Патогенетичні механізми мастопатій	41
1.5 Сучасні концепції та підходи в діагностиці мастопатій	42
1.6 Методи лікування та профілактики мастопатій: сучасний стан та перспективи	46
Висновок дорозділу 1	52
РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМКІВ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ	54
Висновок до розділу 2	67
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	68
3.1 Дані моніторингу мастопатії у сук в умовах промислових міст	68
3.2 Роль супутньої патології у розвитку мастопатії у сук	78
3.3 Клініко-діагностичні аспекти комплексної діагностики мастопатій:	84
3.3.1 Симптоматика та характер проявів різних форм мастопатії у сук	84
3.3.2 Патологогістологічні характеристики мастопатій	86
3.3.3 Рентгенографічні та ехографічні методи диференції різних форм мастопатій	90
3.3.4 Оцінка гематологічних показників та гормонального статусу за мастопатій у сук	96

3.3.5 Діагностична цінність визначення рівнів СЕА та СА 15-3 у сук за змішаних пухлин МЗ	101
3.3.6 Клінічна апробація комплексної схеми лікування сук за мастопатії	108
Висновок до розділу 3	112
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	113
ВИСНОВКИ	135
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	137
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	138
ДОДАТКИ	165
Додаток А. Список праць, опублікованих за темою дисертації	166
Додаток Б. Акти впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес і науково-дослідну роботу	168
Додаток В. Акти впровадження результатів дисертації в практичну діяльність	173
Додаток Г. Висновок біоетичної експертизи	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ ТА СКОРОЧЕНЬ

- БКС – надмірні кондиції тіла
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІГХ – імуногістохімічні методи
- ІЗК- індол-3-карбінол
- МС – метаболічний синдром
- МЗ – молочна залоза
- МРТ– магнітно-резонансна томографія
- ФКХ – фіброзно кістозна хвороба
- AGR – співвідношення альбумінів та глобулінів
- СА 15-3 – раковий антиген
- СЕА – карциноембріональний антиген
- СЕН – кістозна гіперплазія ендометрія
- СЕUS – ультразвукове дослідження з контрастним посиленням
- СМТ – гістологічна класифікація пухлин
- EV – позаклітинні везикули
- FNAC – тонкоголкова аспіраційна біопсія
- MVD – щільність внутрішньосудинних мікросудин
- MMSI – модифікований індекс Масуда
- NLR – співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів
- NPBP – непроліферативне захворювання молочної залози
- PBD – проліферативне захворювання молочної залози
- ORMD – метаболічна дисфункція пов'язана з ожирінням
- TAM – пухлинно-асоційовані макрофаги
- VEGF – фактор росту ендотелію

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Дослідження проблеми фіброзно-кістозної хвороби у сук поодинокі, розрізнені за інформаційним наповненням, мають здебільшого описовий характер та проведені на незначній кількості тварин, або ж взагалі характеризують клінічний випадок (Goldschmidt et al., 2016). Вітчизняні дослідження носять в основному ретроспективний характер, та проведені на незначній кількості тварин (Максимович & Мисак, 2024).

Наразі основні зусилля ветеринарних онкологів, направлені на вивчення пухлин, тоді як передпухлинні етапи трансформації залишаються поза увагою (Biliy & Khomutenko, 2022). У більшості повідомлень проблема мастопатії не розглядається окремо, а займає невелику частину досліджень доброякісних новоутворень у сук (Ishenbaeva and Irgashev, 2019).

Важливість проблеми мастопатії у сук, яку більшість онкологів відносять до однієї з форм доброякісних новоутворень, обумовлена значним поширенням і особливою важливістю потенційного джерела раку. Неоплазії молочної залози складають приблизно від 50 до 70% усіх новоутворень у сук, і їхня поява безпосередньо залежить від репродуктивного статусу та віку тварини (do Carmo Silva et al., 2019). Впродовж останніх 3 років реєструється підвищення рівня захворюваності сук на кістозно-фіброзну хворобу в 1,7 раза (Мисак зі співавтор., 2022).

Хоча мастопатії часто зустрічаються у самок, точні прогностичні та діагностичні критерії не розроблені (de Andres et al., 2022).

На сьогоднішній день новоутворення МЗ виявляються лише тоді, коли зміни стають клінічно видимими, а хірургічне видалення новоутворення є єдиним рекомендованим методом лікування. Надзвичайно важливо правильно діагностувати неоплазії МЗ, оскільки вони представляють собою дуже різноманітну групу пухлин, що вимагає застосування різних підходів лікування (Abdelmegeed, 2018).

У випадку раку МЗ у людей (РМЗ) існує кілька протоколів діагностики та лікування, які значно знижують рівень смертності серед пацієнтів. Проте новоутворення МЗ у собак, які мають багато спільного з РМЗ, залишаються недостатньо вивченими. Вони часто діагностуються на пізніх стадіях, що призводить до обмежених варіантів лікування та поганого прогнозу. Тому важливо впроваджувати ранню діагностику та персоналізоване лікування (Kaszak et al., 2022).

Хоча очевидно, що зміни у клітинах МЗ за мастопатії є подібними у людей та собак, зв'язок між ожирінням і ризиком прогресування мастопатії у більш злоякісні форми раку, у ветеринарній онкології, на відміну від гуманної, залишається недоведеним. Це значною мірою пов'язано з їх ретроспективністю досліджень та малою вибіркою тварин для них. Вони не враховують взаємозв'язок між ожирінням (яке клінічно характеризується як оцінка стану організму) та конкретними діагнозами раку. Крім того, спектр гістопатології раку, який зазвичай спостерігається у собак, не включає всі види раку, для яких було виявлено зв'язок ризику ожиріння у людей (Chandler et al., 2017).

Тому актуальність дослідження мастопатії у собак зумовлена необхідністю розширення знань про етіологію та патогенез цього захворювання, а також розробки та впровадження ефективних методів діагностики, лікування та профілактики. Мастопатія може мати серйозні наслідки для здоров'я собак, включаючи ризик розвитку пухлинних процесів, що в свою чергу впливає на якість та тривалість життя тварин.

Незважаючи на велику кількість розроблених протоколів лікування, пошук нових ефективних, менш інвазивних методів, залишається пріоритетним завданням науковців, та практикуючих лікарів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною ініціативної тематики кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету «Клінічна корекція екологічних деструкцій антропогенного

походження у свійських тварин Придніпровського промислового регіону» (термін виконання 2014–2024 рр., номер держреєстрації: 0115U002143).

Мета та завдання дослідження. *Мета роботи* – клініко-експериментальне обґрунтування заходів комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії.

Для досягнення поставленої мети роботи необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести моніторинг мастопатії у сук в умовах промислових мегаполісів (міст Дніпро і Запоріжжя);
- встановити фактори ризику мастопатії у сук;
- визначити особливості їх клінічного перебігу у собак різних вікових та породних груп;
- розробити комплексну схему верифікації мастопатії на основі оцінки діагностичної значимості клінічних, інструментальних, імунохемілюмінесцентних, імунологічних і гістологічних методів за даної патології;
- визначити клінічну ефективність лікування собак за мастопатії за схемою, яка включає тамоксифен, достинекс, індол 3-карбінол OS, вобензим, гепа-вікел, метформін;
- запропонувати основні напрямки профілактики мастопатії у сук.

Об'єкт дослідження – мастопатія (фіброзно-кістозна хвороба) у сук

Предмет дослідження – поширення мастопатії, спричинюючі фактори, клінічні ознаки, удосконалені схеми діагностики, лікування і профілактики за мастопатії у сук.

Методи дослідження клінічні, інструментальні (ультрасоно- та рентгенографія), гематологічні (вміст еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, гематокрит; ШОЕ), біохімічні (концентрація загального білку, альбуміну, глобулінів, холестерину, визначення активності АсАТ, АлАТ), імунохемілюмінесцентні (фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони, прогестерон, естрадіол), імунологічні методи -

імуноферментний аналіз (онкомаркери СЕА, СА 15-3), гістоморфологічні (зразків пухлинної тканини), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше вивчено поширення, основні фактори ризику розвитку і прогресування мастопатії у сук в умовах міст Дніпро та Запоріжжя. Встановлено що відсоток випадків мастопатії у загальній структурі новоутворень є досить високим, та в середньому по групі обстежених тварин становив 25 %.

Уперше доведено вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на ризик розвитку фіброзно-кістозної хвороби молочної залози та її подальшу трансформацію спочатку в доброякісну, потім – злоякісну пухлину. Встановлено, що у 20,8 % (95% СІ: 17–24 %) випадків мастопатії спостерігалось перевищення оптимальної маси тіла на 20 %. У 30,8 % (95 % СІ: 23–38 %) сук було зафіксовано перевищення маси тіла на 30–50 %. У 48,4 % (95 % СІ: 41–56 %) випадків виявлено перевищення кондиції більш ніж 50 %

Уперше показано взаємозв'язок між віком сук із надлишковою масою тіла та ризиком виявлення фіброзно-кістозної хвороби молочної залози. Мінімальна ймовірність виявлення мастопатії характерна для молодих тварин (до 2 років) (2,5 %, 95 % СІ: 2–3 %), а максимальна - для особин старше 9 років (35,8 %, 95 % СІ: 29–42 %). Порівняно з молодими (до 2 років) тваринами, частота мастопатії у 3-річних сук зростає в 4,3 рази (до 10,8 %, 95 % СІ: 7–14 %), а у 6–8-річних – у 7,3 рази (до 18,3 %, 95 % СІ: 15–22 %).

Уперше розроблена комплексна схема верифікації мастопатії у сук, яка враховує клінічні ознаки захворювання, рентгенологічні, ультрасонографічні і патоморфологічні зміни функціональної тканини молочної залози, гормональний статус, а також рівень онкомаркерів СЕА і СА 15-3). Запропонована схема забезпечує ранню діагностику мастопатії із урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Доведено клінічну ефективність патогенетично обґрунтованої комплексної схеми лікування сук із мастопатією, яка передбачала призначення

фармакологічних засобів: тамоксифену, достинексу, індол 3-карбінолу OS, вобензиму, гепа-вікелу і метформіну. Запропонована терапія уперше була використана у ветеринарній медицині. На тлі високої ефективності у абсолютної більшості пацієнтів, вона є найбільш актуальною за наявності у тварини надлишкової маси тіла.

Практичне значення одержаних результатів полягає в суттєвому покращенні діагностики та лікування мастопатії у сук. Розроблена комплексна схема діагностики, адаптована до індивідуальних клінічних випадків, підвищує точність діагнозу, що дозволяє лікарям ветеринарної медицини своєчасно виявляти захворювання і формувати ефективні плани лікування.

Встановлена кореляція між ожирінням, віком і ризиком розвитку мастопатії може бути використана для розробки профілактичних програм, спрямованих на інформування власників про небезпеку надмірної ваги, що в свою чергу може знизити частоту захворювання. Крім того, отримані результати можуть служити основою для підвищення обізнаності серед ветеринарних спеціалістів і власників тварин про важливість контролю маси тіла та регулярних обстежень, що сприятиме ранньому виявленню та лікуванню мастопатії.

Запропонована схема лікування сук із мастопатіями за протоколом тамоксифен, достинекс, індол 3-карбінол OS, вобензим, гепавікел, метформін, була включена до переліку клінічних протоколів, які застосовуються ветеринарними лікарями, що спеціалізуються на онкологічних захворюваннях тварин в державних і приватних клініках міст Дніпро та Запоріжжя. Серед зазначених закладів – державна лікарня ветеринарної медицини Шевченківського та Соборного районів міста Дніпро, а також приватні клініки «Бест», «VetVille», «Ветсервіс» та Навчально-науково-виробничий центр факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ.

Результати клініко-експериментальних досліджень також інтегровані в навчальний процес підготовки здобувачів вищої освіти на магістерському та третьому (освітньо-науковому) рівнях за спеціальністю 211 «Ветеринарна

медицина». Це стосується дисциплін, таких як «Загальна і спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби собак і котів», «Клінічна онкологія» в Дніпровському державному аграрно-економічному університеті; «Клінічна онкологія», «Сучасні клініко-інструментальні методи діагностики, лікування і профілактики хвороб тварин», «Хірургічні хвороби дрібних тварин з анестезіологією та реаніматологією» в Білоцерківському національному аграрному університеті; «Хвороби собак і котів», «Загальна і спеціальна хірургія», «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії, анестезіологія» в Національному університеті біоресурсів і природокористування України; «Загальна і спеціальна хірургія», «Ветеринарні хірургічні технології», «Хірургічні хвороби тварин», «Оперативна хірургія з топографічною анатомією» в Сумському національному аграрному університеті; а також «Загальна і спеціальна хірургія», «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії та анестезіології», «Акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин» в Одеському державному аграрному університеті. Ці результати 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, а також хірургії, акушерства та хвороб дрібних тварин ОДАУ.

Особистий внесок здобувачки. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, проведеним авторкою. Здобувачка самостійно здійснила аналіз наукових джерел, стосовно теми дисертації, а також провела моніторингові дослідження, спрямовані на вивчення поширення захворювання та етіологічних чинників мастопатії у сук. Вивчила та визначила основні патогенетичні механізми мастопатій, на основі чого були розроблені методики діагностики та відповідно розроблений протокол лікування.

Отримані дані було оброблено з використанням статистичних методів, що дозволило провести їх детальний аналіз та узагальнення результатів.

Здобувачка у співпраці з науковим керівником, доктором ветеринарних наук, професором Д. Д. Білим, провела наукову оцінку та інтерпретацію клініко-експериментальних результатів, сформулювала висновки та рекомендації щодо впровадження отриманих матеріалів у наукову, навчальну та практичну діяльність.

Апробація результатів дисертаційної роботи. Основні результати наукового дослідження доповідались та були схвалені на наступних конференціях: X щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція, “Наукові читання 2023. Еколого-регіональні проблеми сучасного тваринництва та ветеринарної медицини», Житомир: Поліський національний університет; Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Сучасні проблеми ветеринарної медицини за хірургічної та акушерської патологій», Одеський державний аграрний університет, м. Одеса.

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи викладено у 3 наукових працях: 1 статті – у науковому фаховому виданні, включеному до наукометричної бази даних Scopus (3 кuartиль), 2 статтях – у науковому фаховому виданні України.

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Дисертаційну роботу викладено на 180 сторінках комп’ютерного тексту. Вона включає розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, вибір напрямків, матеріали і методи виконання роботи, результати власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, пропозиції виробництву, список використаних джерел і додатки. Дисертацію ілюстровано 16 рисунками і 23 таблицями. Бібліографія містить 211 джерел, у тому числі – 190 латиницею.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологічні аспекти, етіологічні фактори та особливості поширення мастопатій у собак

Мастопатія – це узагальнений термін, що використовується для опису комплексу патологічних змін у МЗ. З огляду на різноманітність морфологічних проявів та патогенетичних механізмів, існує кілька підходів до визначення та класифікації цього захворювання.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, мастопатія це фіброзно-кістозна хвороба, що характеризується порушенням співвідношення епітеліальних і сполучнотканинних компонентів та характеризується широким рядом проліферативних та регресивних змін у тканині МЗ (Tan et al., 2020).

Як окрема нозологічна одиниця мастопатія вперше була описана хірургом і анатомом сером Естлі П. Купером у 1829 році, проте погляди на етіологію і патогенез цього захворювання і до тепер дуже суперечливі (Solano-Gallego, 2010).

Фіброзно-кістозні зміни – термін, що використовується для позначення різноманітних клінічних та гістопатологічних змін МЗ, які слід розглядати в більшій мірі не як хворобу, а як порушення фізіологічного розвитку, дозрівання та інволюції (Dupont & Page, 1985).

Фіброзно-кістозна хвороба (ФКХ) – також відома як «синьокупольна кіста», або полікістозна мастопатія, розглядається як одна з форм дисплазії МЗ, що характеризується розширенням проток та утворенням порожнин (Solano-Gallego, 2010).

Диференціальна діагностика різних форм доброякісних процесів та пухлин МЗ у деяких випадках утруднена через те, що багато доброякісних процесів схильні до малігнізації, а ранні стадії раку та деякі його форми залишаються тривалий час інкапсульованими, нагадуючи доброякісний ріст (Виговська, 2013)

Незважаючи на це, мастопатія та пухлини МЗ – це два різні патологічні стани, хоча й мають схожі клінічні прояви, проте відрізняються за своїм походженням, морфологією прогнозом та методами лікування. В широкому сенсі, мастопатія визначається як група доброякісних захворювань МЗ, що характеризується проліферацією тканин, зокрема гіперплазією епітелію, фіброзом та утворенням кіст. Це визначення охоплює широкий спектр патологічних станів, що передують можливому розвитку злоякісних новоутворень (Dupont & Page, 1985).

Пухлини МЗ можуть бути як доброякісними так і злоякісними, та розвиватись незалежно від мастопатії, хоча остання може бути фактором ризику їх виникнення (Hasan, 2015).

Відмінності між пухлинами молочної залози та мастопатіями можуть бути чітко визначені з морфологічної та гістологічної точки зору. Мастопатії представлені множинними дифузними утвореннями, такими як фіброзно-кістозні зміни, часто супроводжуються гіперплазією епітелію і не демонструють ознак інвазивного росту. Натомість пухлини можуть мати вузлову структуру і проявлятися як у одиничному, так і в множинному вигляді. Злоякісні пухлини відрізняються інвазивним ростом, що спричиняє порушення нормальної тканинної архітектури, а також характеризуються атипією клітин і здатністю до метастазування. Доброякісні пухлини, хоча й не мають потенціалу до метастазування, можуть бути складними для диференціації від злоякісних на ранніх стадіях розвитку. Ці морфологічні та гістологічні характеристики є важливими для правильного діагностування та вибору відповідної терапії (Abraham, 2018).

Мастопатії є найбільш поширеними патологіями молочної залози, що зумовлює актуальність їх дослідження як у ветеринарній так і гуманній медицині. Незважаючи на отримані позитивні результати, в останні роки реєструється динамічне зростання частоти захворювання, зсув співвідношення гістологічних типів у бік злоякісних, зростання смертності, тому дослідження етіопатогенезу, поширеності та пошук класифікаційних підходів є необхідним

для вдосконалення діагностичних алгоритмів, прогнозування перебігу патології та розробки ефективних методів лікування (Мисак, 2018).

Згідно зі звітом Vascellari et al. (2016) щорічна захворюваність склала 250 випадків на 10 тис. собак, у структурі онкологічної патології неоплазії МЗ та становила 54 %, з них 70 були злоякісні.

Пухлини МЗ у домашніх тварин реєструються чи не найчастіше, серед онкопатології. За даними Lieshchova, (2018), на пухлини МЗ у собак та котів припадає в середньому 43,2 % від загальної кількості новоутворень.

Таке широке поширення неоплазій серед собак, пов'язано з проблемою ранньої діагностики новоутворень, та мало вивченими молекулярно-біологічними механізмами їх розвитку. Тому, визначення основних етіологічних факторів та вивчення патогенезу новоутворень залишається актуальним уже протягом тривалого часу (Hughes, 2021).

Достовірно не можливо оцінити інформацію щодо поширеності мастопатій серед тварин, що пов'язано із відсутністю чіткого обліку захворюваності у межах окремих країн, регіонів та областей. Дослідження проблеми мастопатії у сук поодинокі, розрізнені за інформаційним наповненням, мають здебільшого описовий характер та проведені на незначній кількості тварин, або ж взагалі характеризують поодинокі клінічні випадки. Окрім цього у більшості повідомлень проблема мастопатії не розглядається окремо, а займає невелику частину досліджень доброякісних новоутворень у сук (Мисак, 2022).

В даний час основні зусилля ветеринарних онкологів спрямовані на вивчення пухлин, при цьому ігноруються початкові етапи пухлинної трансформації. Етіологічні фактори, патогенез і клініко-патоморфологічні особливості мастопатії собак залишаються недостатньо вивченими (Patel, 2019).

Важливість проблеми мастопатії у сук, яку більшість онкологів відносять до однієї з форм доброякісних новоутворень, обумовлена значним поширенням і особливою важливістю потенційного джерела раку. Існує

велика ймовірність проліферативних змін тканини МЗ як форми співвідношення між епітеліальними та сполучнотканинними елементами, які можуть трансформуватися в рак (Shafiee, 2013).

Зазвичай ФКХ зустрічається у сук середнього і старшого віку, хоча зареєстровані випадки захворювання у одно – і дворічних собак. Окрім домашніх, мастопатія реєструється також у продуктивних та лабораторних тварин (Silva et al., 2017).

До фіброзно-кістозних змін схильні основні складові МЗ (строма, протоки та часточки молочної залози) під час гормональних коливань. У репродуктивному віці залозиста тканина МЗ має пряме відношення до циклічних стрибків рівня естрадіолу та прогестерону в плазмі (Malherbe et al., 2023).

Отже мастопатія у сук є складним патологічним станом, що характеризується різноманітними гістопатологічними змінами в молочних залозах, включаючи фіброзно-кістозні зміни, які відображають порушення співвідношення епітеліальних і стромальних компонентів. Зростання частоти мастопатії, особливо серед певних порід, вказує на підвищений ризик малігнізації (Mysak, 2018; Vanchi et al., 2022). Проте питання етіологічних факторів та патогенезу залишаються недостатньо вивченими, що підкреслює необхідність подальших досліджень для вдосконалення діагностики та лікування, а також для зниження ризиків розвитку онкологічних захворювань МЗ у собак.

1.2 Фактори ризику та особливості клінічного перебігу мастопатій

Незважаючи на значну кількість досліджень, на сьогодні немає єдиної думки щодо етіології неоплазійних процесів. Етіологія мастопатій є багатофакторною і включає ендокринні, генетичні, імунологічні та екологічні чинники (Yaritza et al., 2015).

За даними епідеміологічних та експериментальних досліджень домашні тварини чутливі до канцерогенів, які спричиняють неоплазії у людини (Коренєва, 2017).

Екологічні фактори відіграють важливу роль у патогенезі мастопатій, опосередковано впливаючи на гормональний баланс, імунну відповідь та механізми клітинної проліферації та апоптозу. Вплив цих факторів може реалізовуватись через накопичення токсичних речовин в тканині МЗ, зміну метаболізму стероїдних гормонів, індукцію оксидативного стресу та порушення механізмів ДНК-репарації (Білий, 2015).

Існує значний науковий інтерес до можливої ролі забруднювачів навколишнього середовища в етіології новоутворень МЗ. Основну увагу акцентують на канцерогенній ролі забруднюючих факторів оточуючого середовища, які потрапляючи в організм інгаляційно чи орально можуть спричиняти або підсилювати вже існуючі патологічні зміни в тканинах МЗ, зокрема через модифікацію гормонального статусу або спричинюючи прямий вплив на клітини молочної залози (Andrade et al., 2010).

Визначено більше 80000 хімічних речовин, серед яких промислові хімікати, розчини хлору, продукти горіння, пестициди, барвники, радіація, побічні продукти знезараження води, фармацевтичні субстанції, що можуть спричиняти мутації в геномі організму та викликати розвиток неоплазій як у людей, так і у тварин (Білий, 2018). З них більше сотні є ксеноестроєнними (ендокринними дизрупторами) які мають здатність імітувати дію естрогенів в організмі, та взаємодіяти з естроген-чутливими рецепторами. До найбільш поширених ендокринних дизрупторів належать фталати (взаємодіють з рецепторами естрогенів, викликаючи процеси проліферації в молочній залозі), бісфенол А (порушує клітинний цикл, збільшуючи ризик неопластичних трансформацій тканин молочної залози), пестициди та гербіциди (стимулюють проліферацію та інгібують механізми апоптозу), важкі метали (змінюють активність ферментів, залучених в синтез та метаболізм стероїдних гормонів) (Касянчик, 2011), (Лещова зі співавт., 2018).

Численні дослідження підтверджують, що надлишкова маса тіла впливає на гормональний статус, рівень хронічного запалення та метаболічні

процеси, які можуть сприяти розвитку мастопатії та злоякісних неоплазій (Perez-Alenza et.al., 2000; Banchi et al., 2022).

Доведеним є факт подібності патогенезу диспластичних і неоплазійних змін у людини та собак, які в гуманній медицині вважаються кращими моделями для вивчення ролі надмірної маси тіла в механізмах онкогенезу (Cleary et al., 1997). Спільне оточення та спосіб життя людей та їх домашніх тварин-компаньйонів дають вагоме обґрунтування для вивчення способу життя та впливу навколишнього середовища як факторів ризику новоутворень МЗ (Chandler et al., 2017).

У медичній практиці людини вивчення взаємозв'язку між ожирінням і онкологічними захворюваннями стало предметом численних досліджень. Проте у ветеринарній медицині ці питання почали розглядатися лише нещодавно, що призвело до обмеженої кількості публікацій на цю тему. Доведено, що патогенез диспластичних і неопластичних змін у людей і собак подібний, тому вони є найкращими моделями для вивчення ролі надлишкової маси тіла в механізмах онкогенезу (Beliy & Khomutenko, 2024).

Одним із значущих шляхів, через які ожиріння може сприяти розвитку раку МЗ у сук, є підвищення експресії ароматази. Це явище, в свою чергу, пов'язане з підвищенням рівня імунних медіаторів, таких як простагландин E2 (PGE2), ядерний фактор каппа бета (NF-κB) та адипокіни, зокрема лептин (Shin & Lim, 2015). Зміни прогностичних маркерів свідчать про ключову роль надлишкової маси тіла в онкогенезі, зокрема в розвитку пухлин МЗ. Дослідження вказують на те, що у хворих на ожиріння спостерігається значне збільшення пухлиноасоційованих макрофагів (TAM), що статистично підтверджується ($p < 0,005$). Крім того, відзначається підвищена щільність внутрішньопухлинних мікросудин (iMVD) ($p < 0,001$) та експресія маркера проліферації Ki67 ($p < 0,005$), що свідчить про активні процеси росту пухлини (Ferreira et al., 2009), (Monteiro et al., 2021).

Отже, наявність надлишкової маси тіла не лише впливає на прогресування пухлин, але й асоціюється з негативними прогностичними

маркерами, які можуть слугувати індикаторами для оцінки ризику розвитку метастазів та виживаності пацієнтів. Ці результати, ще раз підкреслюють важливість комплексного підходу до лікування та профілактики онкологічних захворювань у контексті управління вагою та метаболічними розладами.

Спільне довкілля та спосіб життя людей та їхніх домашніх тварин є вагомим обґрунтуванням для вивчення способу життя та впливу навколишнього середовища як факторів ризику новоутворень МЗ (Chandler, 2017).

Зміни в поглядах на фактори ризику ожиріння у собак, зокрема через результати останніх досліджень, вказують на важливість врахування статевих відмінностей та поведінкових аспектів у догляді за тваринами. Одним із ключових факторів є стерилізація, яка виявилася значущою лише для самців, оскільки ризик надмірної кондиції тіла (БКС) у самок залишається підвищеним незалежно від їх стерилізаційного статусу. Це відкриття підкреслює необхідність індивідуального підходу до контролю маси тіла у собак, залежно від їх статі (Ferreira et al., 2015).

Дослідження показали позитивну кореляцію між оцінкою стану тіла (БКС) та ступенем злоякісності пухлини ($p < 0,01$), що підтверджує зв'язок між ожирінням та прогнозом у сук (Shin et al., 2016). Констатовано, що суки з ожирінням демонструють коротший період виживання після мастектомії в порівнянні з тваринами, які мають нормальну вагу. Проте, незважаючи на ці результати, не вдалося встановити значущого зв'язку між гістологічним типом пухлини, експресією адипонектину та дієтою з ризиком неопластичних змін у функціональній тканині МЗ (Tesi et al., 2020). Це вказує на те, що, хоча ожиріння є важливим фактором, інші біологічні та харчові маркери можуть не мати прямого впливу на розвиток пухлин у МЗ.

Дослідження також виявили, що у старих тварин самиці мають вищий БКС порівняно з самцями, що може бути пов'язано з метаболічними змінами, характерними для старіння. Крім того, ризик розвитку ожиріння суттєво зростає у випадках, коли власники мають надмірну масу тіла, дотримуються

одноразового режиму годування та активно годують своїх вихованців ласощами (Bjørnvad et al., 2019).

Упродовж останнього десятиліття метаболічний синдром (МС) набув значної уваги в медичній спільноті через його тісний зв'язок із розвитком діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань. У ветеринарії, дослідження що стосуються МС у собак, лише починають розвиватися. Проте вже на етапі пілотних досліджень отримані результати свідчать про потенційно важливу роль МС у патогенезі ряду захворювань, включаючи пухлини МЗ (Wong et al., 2016).

Метаболічна дисфункція, що характеризується такими станами, як гіпертензія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія та гіперглікемія (Montoya-Alonso et al., 2017), а також гіпоадипонектинемія з гіперінсулінемією (Tvariionaviciute et al., 2012), може слугувати каталізатором неопластичних мутацій у МЗ сук. Ці дані підкреслюють необхідність подальших досліджень для кращого розуміння механізмів, що лежать в основі взаємозв'язку між метаболічним синдромом та новоутвореннями у ветеринарній практиці.

Надані докази свідчать про те, що у собак з ожирінням та пов'язаною з ним метаболічною дисфункцією (Obesity-Related Metabolic Dysfunction, ORMD) спостерігаються зміни в експресії білків, які відіграють ключову роль у метаболізмі ліпідів, імунній відповіді, антиоксидантному статусі та гемостазі. Зокрема, до таких білків належать альбумін, аполіпопротеїн АІ, С2, С3, С5, С4ВРА, А2М, нехарактеризований білок (фрагмент) OS = *Canis familiaris*, фібриноген, ІGJ, ІТІН2 та глутатіонпероксидаза. Ці зміни можуть мати важливе значення для розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі ORMD у собак, а також для розробки нових підходів до їх діагностики та лікування. Однак клінічне значення цих змін, зокрема у контексті ініціації онкогенезу в МЗ, залишається невизначеним і потребує подальших досліджень (Tvariionaviciute et al., 2016; Tvariionaviciute et al., 2019).

Вивчення потенційного зв'язку між підвищеним станом кондицій тіла та неопластичними змінами МЗ у сук є актуальним і обґрунтовується використанням собак як біологічних моделей в онкологічних дослідженнях. Це також надає можливість клінічного схвалення нових фармакологічних агентів, спрямованих на лікування патологій, що можуть призводити до розвитку раку (Gray et al., 2020). Такий підхід може значно покращити розуміння механізмів канцерогенезу та сприяти розробці більш ефективних терапевтичних стратегій.

Особливу увагу слід приділити також впливу фізичної активності на стан тіла собак. Тривалість та інтенсивність прогулянок (вільний вигул або прогулянка на повідку), а також фізичний стан власника, виявилися суттєвими факторами, що впливають на БКС. Це свідчить про важливість інтеграції знань про поведінку власників та їхніх домашніх тварин у програмі профілактики та корекції ожиріння у собак, та з метою покращення загального благополуччя тварин (Beliy & Khomutenko, 2024).

Beauvais et al., (2012) підтверджують, що зниження ризику залежить від ряду факторів, зокрема віку стерилізації та методології збору даних (малий розмір вибірки, відсутність корекції). Gedion et.al. (2022) в своїх дослідженнях висуває гіпотезу про зв'язок між тривалою експозицією до естрогенів та прогестерону та підвищеним ризиком неопластичної трансформації тканин МЗ.

Якість харчування тварини впливає та загальний стан її здоров'я та ризик розвитку мастопатії. Дієти, багаті на жири, особливо насичені жири, можуть сприяти збільшенню рівня естрогенів в організмі, через збільшення відсотку жирової тканини в організмі (Beunen, 2020).

За даними досліджень, вища частота неоплазій МЗ спостерігається при годівлі собак приготованим кормом порівняно з комерційним кормом, а також при високому споживанні червоного м'яса (яловичини, свинини) та низькому споживанні курятини (Alenza et al., 1998). Зниження ризику новоутворень МЗ може бути досягнуто шляхом використання дієти з високим вмістом білка та

низьким вмістом жирів і вуглеводів. Така дієта базується на обмеженні вуглеводів, що позбавляє неопластичні клітини – глюкози, яка є їх основним джерелом енергії (Beunen, 2020). Дієтичні фактори, які спричиняють активацію перекисного окиснення ліпідів, також можуть впливати на захворюваність сук на неоплазії МЗ. Годування тварин комерційними кормами вважається більш збалансованим та забезпечує захист організму від оксидативного стресу (Karayannopoulou et al., 2013).

Недостатнє споживання вітамінів А, Е, С, селену, цинку може сприяє розвитку оксидантного стресу, що призводить до пошкодження ДНК та порушення процесів апоптозу в тканинах МЗ (Karayannopoulou et al., 2013).

Дефіцит омега-3 жирних кислот (ЕРА, ДНА), асоціюється з хронічним запаленням та активацією NF-κB залежних шляхів, що сприяють гіперпластичним та неопластичним змінам у МЗ (Beunen, 2020).

Таким чином, аналізуючи основні епідеміологічні аспекти та етіологічні фактори, що впливають на поширення мастопатій у собак, відмічено значущі відмінності у сприйнятливості до цього патологічного стану залежно від породи, віку, статі та умов утримання тварин. Дослідження свідчать, що мастопатії є поширеними захворюваннями серед собак різних порід, причому ризик розвитку цього стану значно зростає у старших тварин та у собак з надмірною масою тіла. Важливими етіологічними чинниками є гормональні зміни, пов'язані з репродуктивним статусом та циклом, а також дієтичні фактори, які можуть сприяти розвитку метаболічних дисфункцій. Отримані результати підкреслюють необхідність подальших досліджень для розробки ефективних профілактичних та терапевтичних стратегій, спрямованих на зниження частоти мастопатій у собак.

1.3 Мастопатія в контексті класифікації неоплазій молочної залози

Для розробки ефективного лікування та критеріїв прогнозування, науковці намагаються класифікувати пухлини. Проте новоутворення дуже різноманітні за морфологічними та клінічними проявами, тому класифікацій пухлин існує багато.

Гістопатологія залишається наріжним каменем для діагностики пухлин МЗ. Останнім часом патологоанатоми використовують 2 системи класифікації (класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я, 1999 року та 2010 року) та 2 методи класифікації на основі Ноттінгемської оцінки людини (Anna Canadas et al., 2010).

Перша міжнародна гістологічна класифікація пухлин тварин, яка набула поширення та отримала визнання, була запропонована Консультативною радою з порівняльної онкології при Всесвітній організації охорони здоров'я в 1974 році, куди були включені як пухлини так і дисплазії МЗ. Моделлю для створення цієї класифікації була аналогічна гістологічна класифікація у людини. Ця система базувалася на трьох основоположних статтях про злоякісні пухлини молочної залози собак, опублікованих у *Veterinary Pathology*. В основу поділу клітин, згідно цієї класифікації, була покладена описова морфологія (Goldschmidt et al., 2011).

Класифікація базується на мікроскопічних характеристиках пухлин і пов'язана з морфологічно ідентифікованими типами клітин та гістологічними моделями, з використанням світлової мікроскопії та традиційних методів фарбування (Goldschmidt et al., 2011).

Визначення типів пухлин зазвичай ґрунтується на описових гістологічних критеріях, тобто на тканині, на яку схожа пухлина, а не на гістогенезі (тканина з якої утворилась пухлина). (Raval et al., 2018).

Окрім злоякісних та доброякісних пухлин, до класифікації включені пухлиноподібні утворення (дисплазії), оскільки вони викликають проблеми у діагнозі та диференціації, через невизначену межу між новоутвореннями та певними неопластичними ураженнями (Shafiee et al., 2013).

Попри те, що основою для типування та субтипуювання пухлин є гістологічні характеристики, обґрунтування створення класів залежить від біологічних відмінностей, які можуть бути пов'язані з епідеміологічним, патогенетичним або клінічним значенням класів. У міру розробки індивідуальних класифікацій для окремих груп новоутворень, стало

очевидним, що визначення та термінологія, пов'язані з певними сутностями, спільними для кількох анатомічних ділянок, можуть відрізнитись між різними групами пухлин (Raval et al., 2018).

З часом та появою нових методів візуальної діагностики, класифікація втратила свою актуальність. По перше з'ясувалось, що не всі пухлини які реєструються серед тварин, мають точні копії до тих, що виникають у людини. А по друге, класифікація злоякісних пухлин людини частково пов'язана з прогнозом, тоді як у тварин процес злоякісного росту дуже часто переривається, в зв'язку з евтаназією пацієнта. Тому в 1999 році виходить друга Міжнародна гістологічна класифікація ВООЗ пухлин тварин (Goldschmidt at al., 2011).

В 2010 році Голдшмідт разом з колегами запропонували альтернативну гістологічну схему класифікації СМТ, яка наголошує на архітектурі неопластичних клітин та участі міоепітеліальних клітин в неопластичному процесі. Класифікація 2010 року є повною та вичерпною схемою класифікації, що включає в себе 7 доброякісних та 23 злоякісні підтипи.

I) Доброякісні епітеліальні пухлини:

- Аденома МЗ
- Комплексна аденома МЗ
- Доброякісна змішана пухлина МЗ

II) Злоякісні епітеліальні пухлини (карциноми):

- Проста карцинома МЗ
- Комплексна карцинома МЗ
- Карцинома, що виникає у змішаній пухлині МЗ
- Карциосаркома МЗ
- Специфічні підтипи карцином, такі як трубчаста карцинома, папілярна карцинома, солідна карцинома, аденосквामозна карцинома та інші

III) Міоепітеліальні пухлини:

- Доброякісні міоепітеліальні пухлини

- Злоякісні міоепітеліальні пухлини (міоепітеліальні карциноми)

IV) Мезенхімальні пухлини:

- Ліпома
- Фіброма
- Остеома
- Хондрома
- Лейоміома
- Гемангіома та інші

V) Змішані пухлини:

- Доброякісні змішані пухлини
- Злоякісні змішані пухлини (карциносаркоми)

VI) Інші типи пухлин:

- Метапластичні пухлини
- Пухлини з елементами некласифікованих типів

VII) Хвороби соска:

Запальні захворювання:

- Мастит: запалення молочної залози, яке може поширюватися на сосок.
- Абсцес соска: локалізоване гнійне запалення.

Доброякісні новоутворення:

- Папілома соска: доброякісне новоутворення, що походить з епітелію.
- Фіброаденома соска: доброякісне новоутворення, що складається з фіброзної та залозистої тканини.

Злоякісні новоутворення:

- Карцинома соска: злоякісне новоутворення, що походить з епітелію.

➤ Саркома соска: злоякісне новоутворення, що походить з мезенхімальних тканин.

Гіперпластичні та диспластичні стани:

➤ Гіперплазія епітелію соска: надмірне розростання епітеліальних клітин, яке може бути доброякісним або мати передпухлинний характер.

➤ Дисплазія епітелію соска: аномальний розвиток або диференціація епітеліальних клітин, що може бути передпухлинним станом.

Інші патологічні стани:

➤ Травматичні ураження: пошкодження соска внаслідок механічного впливу.

➤ Виразки та ерозії: пошкодження поверхневих шарів шкіри соска, що можуть бути викликані різними етіологічними факторами.

Ця класифікація надає ветеринарним патологам стандартизовані критерії для морфологічного опису пухлин МЗ у собак, що є важливим для діагностики, прогнозування та вибору оптимальної терапевтичної тактики. Використання даної класифікації сприяє уніфікації підходів до дослідження та лікування пухлин МЗ, що покращує якість наукових досліджень і клінічної практики у ветеринарній онкології (Goldschmidt et al., 2011).

В даний час ветеринарні патологи стикаються з невизначеністю щодо гістологічної класифікації змішаних пухлин (СМТ), оскільки неможливо порівняти прогностичну значущість цих систем на основі опублікованих даних, так як вони не стосуються тих самих когорт тварин (Kallen & Hornick, 2021).

В чинній класифікації схеми пухлин покладені певні принципи, а саме: 1) особливості клініко-морфологічного прояву; 2) тканинне походження (гістогенез), 3) ступінь злоякісності пухлин; 4) стадія пухлинного процесу (Garden et al., 2018).

За клініко-морфологічним проявом (визначається ступенем диференціації) усі пухлини поділяють на доброякісні (диференційовані) та

злякисні (недиференційовані). Крім того останнім часом в онкології виділена група пухлин з місцевим –деструктивним ростом (Raval et al., 2018).

На підставі гістогенетичного принципу новоутворення поділяються: 1) епітеліальні пухлини без специфічної (органонеспецифічні) та специфічної (органоспецифічні) локалізації; 2) мезенхімальні пухлини; 3) пухлини меланінутворюючої тканин; 4) пухлини нервової системи та оболонки; 5) тератоми (Goldschmidt at al., 2011).

Злякисність пухлини буває висока, помірною та низькою, та визначається ступенем диференціювання пухлинних клітин, який залежить від виразності ознак клітинного атипізму. Пухлини високого ступеня злякисності – це низько диференційовані пухлини з мінімально вираженими ознаками клітинного атипізму. Стадія пухлинного процесу визначається ступенем інвазії первинного пухлинного вогнища (вузла) в оточуючі тканини та вираженістю процесу метастазування (Галайчук, 2010).

Окрім пухлинного процесу виділяють ще передпухлинні стани, що представляють собою дисплазії, які характеризуються клітинною атипією, ненормальним диференціюванням, дезорганізацією клітинної архітекtonіки, збільшенням числа мітозів, гіперплазією і метаплазією клітин. Передпухлинні дисплазії в свою чергу поділяються на: облігатні передбластомні стани на основі яких завжди або в більшості випадків виникає злякисне захворювання; факультативні передбластомні стани, на основі яких злякисні захворювання розвиваються відносно рідко, проте частіше ніж у здорового організму (Михайленко & Кмітевич, 2019).

Є велика кількість класифікацій мастопатій. У клінічній практиці найчастіше використовують клініко-рентгенологічний варіант класифікації (Sorenmo, 2003). Згідно цієї класифікації усі мастопатії розділяють на 2 великі групи: дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії, яка в залежності від структури змін клітинних компонентів поділяється на кістозну, фіброзну, залозисту, змішану та склерозуючий аденоз; вузлова форма фіброзно-кістозної мастопатії. В залежності від вираження дифузного ураження МЗ, розрізняють

три ступеня, поділ яких має умовний характер за співвідношенням сполучнотканинного, залозистого компонентів і жирової тканини: перший ступінь – не різко виражений (стан, при якому жирова тканина переважає над паренхіматозною; другий ступінь – середнього вираження (жирова тканина і щільні структури знаходяться приблизно у рівних співвідношеннях); третій ступінь – різко виражений (структура МЗ представлена переважно залозистими елементами, жирова тканина представлена мало).

Окрім цього існує класифікація фіброзних змін відповідно до їх клітинної будови (гістологічна класифікація). У більшості клінічних випадків спостерігаються непроліферативні зміни, при яких не відмічається надмірного росту клітин. Зазвичай ці форми є доброякісними, та у подальшому не переходять у злоякісні передпухлинні процеси та проліферативні форми, що супроводжуються надмірним ростом клітин. Проліферативна мастопатія може бути як доброякісною так і злоякісною (перетворюватись у пухлини МЗ). На відміну від непроліферативних форм, проліферативні мастопатії потребують ранньої діагностики та лікування (Santos, 2010).

Окремо виділяють мастодинію та масталгію – тимчасовий стан МЗ в передтічковий період, що як правило пов'язаний з гормональними коливаннями та супроводжується збільшенням залоз в розмірі та підвищенням їх чутливості. Важливо відслідковувати симптоми, та у разі посилення та тривалості болю, проводити додаткову діагностику (Im et al., 2014).

Окрім цього виділяють мастопатію у літніх тварин, яка є наслідком вікових змін у тканинах МЗ, що характеризується проліферативними змінами в тканинах МЗ, включаючи гіперплазію епітелію, фіброз та утворення кіст. Вважається, що розвиток мастопатії у старих тварин зумовлений комплексом гормональних змін, метаболічних дисфункцій та вікових змін у тканинах МЗ (Im et al., 2014).

Таким чином, мастопатія є важливою складовою загальної класифікації неоплазій МЗ, що потребує комплексного підходу до діагностики та лікування. Подальші дослідження у цій галузі сприятимуть кращому розумінню

патофізіологічних механізмів, які лежать в основі мастопатії, та вдосконаленню існуючих терапевтичних стратегій.

1.4 Патогенетичні механізми мастопатій

Проблематика вивчення та всебічного розуміння патогенетичних механізмів мастопатій у собак є багатогранною та потребує комплексного підходу до розробки ефективних діагностичних критеріїв. Одним із основних викликів є поліетіологічність захворювання, що включає вплив як ендогенних так і екзогенних факторів. Серед них виділяються гормональні порушення (дисбаланс естрогенів та прогестерону), генетична схильність, а також екологічні фактори, стрес та інфекційні агенти. Така складність та варіабельність етіологічних чинників ускладнює розуміння єдиного патогенетичного шляху розвитку мастопатій (Білий, 2019).

Основні ланки патогенезу мастопатій у собак включають комплекс етіо-патогенетичних механізмів, що тісно взаємодіють між собою, формуючи умови для розвитку патологічних змін у МЗ (Мисак, 2012).

МЗ у собак є унікальною серед лабораторних тварин завдяки широкій варіації нормального гістологічного вигляду, який залежить від стадії естрального циклу. З морфологічної точки зору можна виділити чотири стадії (спокій, проліферація, диференціація та регресія) МЗ у молодих тварин (Chandra SA et al. 2010).

На відміну від короткого естрального циклу щурів або місячного менструального циклу макак, естральний цикл собак унікальний тим, що лютеїнова фаза циклу є подовженою, про що свідчить тривале збереження функціональних жовтих тіл навіть за відсутності вагітності (Concannon et al. 1989).

Патогенетичні механізми мастопатій у собак пов'язані із складними взаємодіями гормонів, запальних процесів та змін МЗ при різних стадіях статевого циклу (Білий, 2019), (Blank, 2008). (Travis & Key, 2003), (Ali & Faraj, 2023), (Коренєва зі співавт., 2019), (Григорова, 2024), (Burrai et al., 2020),

(Chang et al., 2009), (Patel et al., 2019), (XIN et al., 2020), (Kieslinger et al., 2019), (Galadima, 2024), (Cullen & Breen, 2016), (Cullen & Breen, 2016).

1.5 Сучасні концепції та підходи до діагностики мастопатій у собак

Мастопатія МЗ, включає широкий спектр станів – від доброякісних гіперплазій до передпухлинних і злоякісних утворень. Точна та своєчасна діагностика мастопатій є критично важливою для запобігання прогресуванню захворювання та розробки ефективних терапевтичних стратегій (Webster et al., 2011).

Для ефективного вирішення проблеми діагностики новоутворень необхідно застосовувати комплексний підхід, який дозволить з високою точністю прогнозувати поведінку новоутворення та стане основою для розробки лікувальних протоколів. Найбільш розповсюдженим методом виявлення новоутворень та прогнозування їхнього подальшого розвитку є клініко-патоморфологічне дослідження (Виговська, 2013).

Діагностична значимість клінічного обстеження тварин із мастопатією та пухлинами МЗ підтверджується дослідженнями ряду авторів (Шулешко та співавт., 2023) та (Михайленко & Кмітевич, 2019).

Клінічне обстеження МЗ у собак легко здійснюється в умовах ветеринарних клінік. Візуальний огляд та пальпація пухлин МЗ у сук є найпоширенішими методами, які надають клінічну інформацію щодо характеру та наявності неопластичного процесу (Ežerskytė et al., 2011).

За даними дослідження Корейби зі співавт., 2024, під час клінічного обстеження ущільнення у пакеті МЗ виявляються більш ніж у 50 % випадків. При пальпації можна визначити дрібну або крупну зернистість тканини МЗ. Під час обстеження кістозної форми фіброаденоми МЗ у багатоплідних тварин зазвичай пальпуються ділянки ущільнення дифузного характеру, розміром від декількох міліметрів до трьох сантиметрів у діаметрі, які не завжди мають чіткі контури (Koreyba et al., 2024).

На наступному етапі проводяться спеціалізовані дослідження, які включають біопсію пухлин з подальшим гістопатологічним аналізом, рентгенографію, ультразвукове сканування та інші методи.

Клінічні методи дослідження не гарантують точну оцінку "доброякісності" процесу, тому для верифікації діагнозу необхідно проводити цитологічне та гістологічне дослідження тканини новоутворення (Kaszak et al., 2022).

Гістопатологічна верифікація залишається важливим діагностичним етапом за мастопатій та неоплазій МЗ у сук. «Тонкі» гістопатологічні характеристики неоплазійних тканин та подібність ознак злоякісних пухлин з доброякісними новоутвореннями і паранеоплазійними змінами можуть призвести до діагностичних помилок. Змішані пухлини характеризуються гістологічною ідентифікацією двох і більше типів клітин: епітеліальних і міоепітеліальних, включених в строму, яка може складатися з міксоїдних, хондроїдних або кісткових матриць (Saad et al., 2019).

Біопсія є важливим діагностичним методом, який дозволяє отримати зразки тканин для подальшого морфологічного, цитологічного та гістологічного аналізу, що є критично важливим для точної діагностики, класифікації та прогнозування патологічних процесів (Peña et al., 2015; Argüelles et al., 2017).

У країнах, що розвиваються, в хірургічній діагностиці пухлинних хвороб МЗ застосовується тонкоголкова аспіраційна цитологія FNAC як дешевший, менш інвазивний метод що дозволяє взяти зразки різних ділянок ураження порівняно з пункційною біопсією. Прогностична інформація з цитоморфології, яка передається клініцисту, залежить від способу форматування звіту цитопатологом (Bansal et al., 2014). В гуманній медицині FNAC має стандартний протокол, який разом із системою класифікації Робінсона, яка має високу кореляцію з установленою системою гістологічної класифікації Скарфа Блума-Річардсона. Хоча неоплазії МЗ у людини і собак мають подібні біологічні механізми, у ветеринарній медицині для

діагностичних цілей продовжують використовувати гістопатологічні методи (Kurpusamy et al., 2019).

За даними дослідників, у структурі пухлини зберігаються гістологічні особливості вихідних тканин (Єсіна & Білий, 2012). Тому, при одночасній наявності здорових і уражених пухлиною МЗ у багатоплідних тварин, верифікація тканинної належності пухлини, а також визначення її доброякісності або злоякісності, базується на виявленні цих структур.

Роль морфологічних досліджень у верифікації діагнозу новоутворень зростає з удосконаленням гістологічної техніки (Pinho et al., 2012).

Незважаючи на високу достовірність цитологічного дослідження матеріалу біопсії при визначенні злоякісності неопластичного процесу, інформативність верифікації діагнозу становить від 87,6 до 99,8 % (Мисак, 2012).

Але при цьому оцінка фіброзно-кістозної хвороби, доброякісних/злаякісних пухлин МЗ на основі гістопатологічних змін часто утруднена внаслідок різниці у методологічних підходах і недосконалості загальноприйнятих технік, та носить більш ретроспективний характер (Bender et al., 1982).

Оцінка біологічної агресивності за допомогою цитологічної класифікації (CG) без видалення мала б величезну цінність (Walke & Gunjkar, 2017).

Saha et al. (2013) підтвердили за карцином МЗ найкращу відповідність FNA з гістологічною класифікацією ($p = 0,799$; $P = 0,000$ і $\tau = 0,765$; $P = 0,000$), максимальний відсоток збігу (77,19%) і значне значення каппа збігу ($\kappa = 0,62$) із системою оцінювання SBR (модифікацією Ноттінгема методу Скарфа Блума Річардсона). У множинному регресійному аналізі всі цитологічні параметри системи Робінсона, крім розміру клітини та ядерця, мали значення для прогнозування остаточного цитологічного ступеня. Підвищити діагностичну точність FNAC до 93,8 % з 80 дозволяє модифікований індекс оцінки Масуда (MMSI), який класифікує ураження МЗ на основі шести цитологічних

параметрів у категорії: непроліферативне захворювання МЗ (NPBD), проліферативне захворювання МЗ (PBD) без атипії, PBD з атипією та злоякісність. Відповідність MMSI гістопатологічному діагнозу становив 93,8 %, що більше порівняно з 72,3 збігом між цитологією без оцінки та гістопатологією (Abraham & Sarojini, 2018).

Комплексна інтерпретація клінічних, ультразвукових і рентгенологічних результатів дає високу діагностичну точність патологічних змін функціональної тканини МЗ у собак та є основним аргументом для визначення ефективних напрямків подальшого лікування (Мисак зі співавт., 2018), (Корейба та співавт., 2024).

В останні п'ять років суттєво збільшилась кількість публікацій, присвячених перспективам використання позаклітинних везикул (EV) у стандартизованих діагностичних і лікувальних протоколах. Позаклітинні везикули – пов'язані з мембраною везикули клітинного походження, які беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах в організмі людини та тварин. Експресія EV – фундаментальний універсальний механізм міжклітинного зв'язку в межах однієї або декількох різних тканин (Моссіа et al., 2022).

VEGF є критично важливим протеїном, що регулює ангиогенез та має значну роль у патогенезі як доброякісних, так і злоякісних новоутворень МЗ, що обумовлено його впливом на проліферацію клітин і васкуляризацію (Valdivia et al., 2021).

VEGF запускає проліферацію ендотеліальних клітин, сприяє міграції клітин і знижує швидкість апоптозу (Triana et al., 2020). Цей білок також підвищує проникність судин і сприяє міграції та циркуляції інших клітин (Arte et al., 2019), (Scholzen & Gerdes, 2000; Endl et al., 2001), (Endl & Gerdes, 2000), (Huang et al., 2014; Verma et al., 2014; Tökés et al., 2015), (Al-Dissi et al., 2007; Nowak et al., 2007; Pereira et al., 2013; Vascellari et al., 2013).

Встановлено достовірну різницю експресії декількох пов'язаних із ангиогенезом генів між пухлинними і нормальними тканинами МЗ. Пухлинна

трансформації супроводжувалась активацією експресії фактору росту судинного ендотелію (VEGF) і генів VEGF-рецепторів на фоні зниження коефіцієнту експресії гена ангіопоетину (Ang)-1/Ang-2 (Diessler et al., 2017).

Доведена роль генів, пов'язаних з ангіогенезом у прогресуванні розвитку пухлин може бути корисна при вивченні патогенезу мастопатій (Tanabe et al., 2019), (Uribe-Querol et al., 2023), (Mangraviti et al., 2022), (2002; Goldschmidt et al., 2011), (Bearss et al., 2011), (Zhou et al., 2012; Beck et al., 2013; Hayes et al., 2014; Muc-Wierzgoń et al., 2014; Suzuki et al., 2014).

Отже, враховуючи це все, слід зазначити що діагностика мастопатій у собак повинна ґрунтуватись на комплексному підході, що поєднує клінічні, інструментальні та морфологічні методи дослідження. Водночас необхідним є урахування індивідуальних особливостей організму тварини, зокрема вікових, ендокринних метаболічних та імунологічних факторів, які можуть впливати на розвиток та змінювати патогенез захворювань молочних залоз. Такий інтегрований підхід дозволить підвищити точність диференційної діагностики, забезпечує обґрунтований вибір терапевтичної тактики та сприяє прогнозуванню перебігу патологічного процесу.

1.6 Методи лікування та профілактики мастопатій: сучасний стан та перспективи

Незважаючи на широку поширеність фіброзно-кістозної хвороби серед собак, лікуванню цього захворювання приділяється недостатня увага.

Аналіз сучасних методів лікування новоутворень молочної залози вказує на два ключових напрямків терапії: хірургічний, який включає різноманітні радикальні операції з можливістю реконструкції видалених тканин (мастектомія, оваріогістеректомія); консервативний, що включає застосування гормональних препаратів, антибіотиків, біологічно активних речовин та гомеопатичних препаратів;

Призначення гормональних препаратів у репродуктивному віці спрямоване на інгібування овуляції та переведення статевих органів у ациклічний стан.

У ветеринарній практиці хірургічне видалення новоутворень МЗ є домінуючим методом лікування. Згідно з даними досліджень, оперативне втручання на МЗ, в поєднанні з променевою терапією, відноситься до місцевих і регіонарних методів лікування (Білий, 2019).

Аналіз сучасних наукових досліджень свідчить про те, що оваріогістеректомія та гормональна терапія є основними методами лікування дисплазій молочної залози (Tran et al., 2016). Видалення яєчників під час резекції пухлин МЗ, може знижувати ризик виникнення нових пухлин приблизно на 50 % (Kristiansen et al., 2013). Чутливість до утворення таких новоутворень може проявлятися вже в ранньому віці, що, ймовірно, пов'язано з мутаціями в стовбурових клітинах, які відбуваються під час перших циклів тічки.

Сучасні сертифіковані методи терапії демонструють значний потенціал у зниженні рівня рецидивів неоплазій МЗ, зокрема шляхом елімінації віддалених метастазів після хірургічного втручання. Одним із важливих досягнень у онкологічній терапії є неoad'ювантна терапія, яка включає передопераційну системну терапію, що сприяє покращенню прогнозу лікування (Dobson J., 2018).

У періодичних наукових публікаціях, аналізуються різноманітні підходи до консервативної терапії в комбінації з мастектомією. Однак, варто зазначити, що оперативне видалення пухлини без супутніх консервативних методів лікування не завжди забезпечує бажаних результатів, що вимагає подальших досліджень для оптимізації лікувальних стратегій (Akter, 2022, Anderson, 2014).

Застосування прогестогенів або антиестрогенів є важливим аспектом корекції гормонального дисбалансу, що може відігравати суттєву роль у патогенезі мастопатії. Дослідження показують, що ці препарати здатні регулювати ендокринні процеси, знижуючи рівень естрогенів, які, в свою чергу, сприяють проліферації епітеліальних клітин МЗ. Згідно з результатами клінічних випробувань Marino et al. застосування прогестогенів демонструє

зменшення клінічних проявів мастопатії, зокрема зниження болю, запалення та інших симптомів.

Крім того, антиестрогени, такі як тамоксифен, показали свою ефективність у зменшенні рецидивів мастопатії, оскільки вони блокують естрогенові рецептори, запобігаючи стимуляції росту аномальних клітин. Таким чином, гормональна терапія, яка включає прогестогени та антиестрогени, має значний потенціал у лікуванні мастопатії, знижуючи ризик подальшого прогресування захворювання та покращуючи якість життя пацієнтів (Novosad, C., 2003).

Протизапальна терапія є невід'ємною частиною лікування мастопатії. Проте її ефективність напряму залежить від правильного вибору препаратів та своєчасної діагностики (Liu et al., 2020).

Запалення сприяє ремоделюванню тканин, порушенню мікроциркуляції та може створювати умови для неопластичного переродження. Протизапальна терапія направлена на пригнічення продукції прозапальних цитокінів та медіаторів запалення (IL-1, IL-6, TNF-а), зменшення судинної проникності, мінімізацію проліферативних процесів (Liu et al., 2020).

Ріст епітеліальних клітин МЗ напряму залежить від взаємодії пролактину та естрогенів. Пролактин відіграє важливу роль в процесах мамогенезу. Під його впливом відбувається активний ріст клітин МЗ. При одночасному впливі прогестерону та пролактину відмічається синергія їх дії, та ріст епітеліальних клітин збільшується в 3–17 разів (Vohrer et al., 2017).

Одним з таких препаратів, який широко застосовується в ветеринарії для корекції ендокринних розладів, зокрема для пригнічення лактації є достинекс (каберголін). Фармакологічні ефекти препарату достинекс, основані на тому що він є похідним ерголіну, який володіє тривалою пролактин знижуючою дією. Це обумовлено прямим впливом на стимуляцію D2-дофамінових рецепторів лактотропних клітин гіпофіза. Він володіє лише вибірковою дією, не впливаючи на базальну секрецію інших гормонів гіпофізу (Nawaf & Ibrahim,

2019). Каберголін зв'язується з D2 рецепторами лактотропних клітин аденогіпофізу, активує внутрішньоклітинний сигнальний каскад через Gi-білки, що в свою чергу призводить до зниження рівня цАМФ та блокування процесу вивільнення пролактину, за рахунок пригнічення екзоцитозу його секреторних гранул (Ibraheem, 2016).

Нещодавні дослідження засвідчили, що деякі рослинні сполуки можуть впливати на метаболізм естрогенів і зменшувати ризик розвитку пухлин МЗ (Fujioka et al., 2016). Серед цих сполук особливе місце займають індоли, ізотіоціанати та похідні ізофлавоноїдів. Вони взаємодіють з цикліновими білками, сприяючи ініціації апоптозу, а також модифікують метаболізм естрогенів, переважно шляхом утворення 2-гідроксипохідних. Окрім того було встановлено, що похідні індолу – індол-3-карбінол (ІЗК), а також продукт його конденсації у кислотному середовищі шлунка — 3,3'-диіндолметан, є біологічно активними сполуками з доведеною протипухлинною дією. (Katz et al., 2018). Найбільша кількість досліджень (*in vitro* та *in vivo*), що підтверджують механізми протипухлинної дії індол-3-карбінолу (ІЗК), зосереджена на його експериментальних та клінічних випробуваннях у випадках пухлин МЗ (Martin Ruiz et al., 2018). Деякі дослідження також вказують на те, що протипухлинна дія ІЗК може бути обумовлена його прямим впливом на епітелій уражених клітин, а не на здорові тканини (Woodward, 2015), (Хріпко, 2020).

Використання індол-3-карбінолу (ІЗК) не лише зменшує ризик виникнення гормонозалежних пухлин, але й сприяє уповільненню їх розвитку та метастазування. ІЗК здатний модулювати активність транскрипційних факторів і протеїнкіназ, а також приймає участь в інгібуванні утворення фібриламілоїду. Крім того, індол-3-карбінол сприяє блокуванню ангиогенезу пухлин, оскільки може гальмувати розвиток нових кровоносних судин, впливаючи на васкулярний ендотеліальний фактор росту, інтерлейкін-6 та металопротеїназу-9. При цьому спостерігається зменшення концентрації метаболітів, які можуть активувати естрогенові рецептори, що, у свою чергу,

призводить до зниження частоти та ризику розвитку злоякісних новоутворень МЗ через загибель пухлинних клітин і запобігання їх утворенню (Katz et al., 2018).

Останнім часом часто в літературі з'являються повідомлення про застосування системої ферментної терапії, в комплексній схемі лікування новоутворень МЗ. Судячи з числених досліджень в гуманній медицині, ферменти сприяють послабленню процесів запалення у тканиних, шляхом елімінації білкового детриту та накопиченого фібрину в зоні запалення (Valdivia et al., 2021).

Системна ферментна терапія полягає в пероральному введенні комбінацій протеолітичних ферментів рослинного походження, таких як бромелайн (з екстракту плоду *Ananas comosus*) та папаїн (отриманий з фруктів *Carica papaya*), а також панкреатичних ферментів тваринного походження, таких як трипсин, хімотрипсин і панкреатин, отриманих із бичачої або свинячої підшлункової залози. Деякі препарати також містять ліпазу та амілазу, які мають грибкове походження (Pezzani et al., 2023).

Вобензим містить біофлаваноїд рутин, який має здатність відновлювати та запобігати метаболічним змінам, пов'язаним із накопиченням жирових відкладень у черевній порожнині, порушеннями толерантності до глюкози, а також негативними змінами в функції печінки та серцево-судинної системи. Дослідження на щурячій моделі метаболічного синдрому (MetS) показали, що рутин також знижує окиснювальний стрес і запалення, що свідчить про його потенційні терапевтичні властивості у корекції метаболічних розладів (Gianinni et al., 2015).

Попри певні досягнення, здобуті завдяки використанню консервативних підходів до лікування новоутворень МЗ, досі триває пошук найбільш ефективних методів впливу на неоплазійний процес (Білий & Рубленко, 2016). Інтеграція консервативних методів лікування з мастектомією є обґрунтованим підходом у ветеринарній практиці, що дозволяє зменшити ризик рецидивів і метастазів у собак з мастопатією.

На сьогодні спостерігається збільшення кількості ветеринарних спеціалістів, які акцентують увагу на комплексному підході до лікування пухлинних захворювань. Це передбачає, що разом із хірургічними втручаннями застосовуються й консервативні методи специфічної протипухлинної терапії, включаючи хіміотерапію, променеву терапію, біотерапію та таргетну терапію. Однак впровадження цих нових методів у ветеринарну практику потребує всебічного вивчення їх специфічного впливу на розвиток онкологічного процесу, а також на організм тварин загалом, з акцентом на встановлення ефективності такої терапії (Massoud & Pages, 2017).

Перефільювання певних класів фармакологічних засобів, які не призначені для онкологічних захворювань, стало відносно новим напрямком у ветеринарній онкології. Це підходить до терапії новоутворень, оскільки дослідження показують, що деякі з цих препаратів можуть мати потенційні протипухлинні властивості. Використання таких засобів відкриває нові можливості для поліпшення лікування ветеринарних пацієнтів з онкологічними захворюваннями, дозволяючи підвищити ефективність терапії і зменшити токсичність традиційних онкологічних препаратів.

Прикладом такого застосування є метформін, який застосовують як антигіперглікемічний засіб при комплексному лікуванні ожиріння та інсулінорезистентності (Madiraju et al., 2018). Метформін сприяє покращенню функціонального стану β -клітин підшлункової залози (Miceli et al., 2018), та знижує рівень глюкози, холестерину, тригліцеридів у крові, синтез інсуліну та впливає на інсулінорезистентність клітин в м'язовій і жировій тканинах.

Враховуючи що неоплазійні клітини часто демонструють підвищену енергетичну залежність, зокрема від активного гліколізу, гіпоглікемічний ефект метформіну може бути ефективно використаний у терапії неоплазій. Це відкриває нові можливості для обмеження підвищених біоенергетичних і біосинтетичних потреб пухлинних клітин, що, в свою чергу, може призвести до зниження їхньої проліферативної активності (Rena et al., 2017).

Молекулярні механізми дії метформіну полягають в активації АМРК шляху, та відновленні енергетичного гомеостазу шляхом регуляції метаболічних шляхів. Зокрема, вона активує катаболічні процеси, що ведуть до генерації АТФ, одночасно інгібуючи анаболічні шляхи, які споживають АТФ. Таким чином, АМРК координує клітинну відповідь на енергетичний стрес, забезпечуючи адаптацію метаболічних процесів для підтримки життєдіяльності клітини в умовах нестачі енергії. (Ross et al., 2016), (Zhang et al., 2016).

Нещодавні дослідження, проведені за допомогою hdPCA (методу гомомерної динаміки для аналізу комплементції білкових фрагментів), виявили, що метформін змінює рівні білків, які регулюють широкий спектр клітинних процесів, зокрема, енергетичний метаболізм, старіння та розвиток раку (Stylen et al., 2018), (Kasznicki et al., 2014).

(De Melo et al., 2021), (Гарнага, 2023) встановили що оваріогістеректомія, проведена до першої тічки, знижує ризик появи та розвиток пухлин молочної залози в середньому на 50 %. Це пояснюється тим, що під час операції видаляються яєчники, які є головними органами, продукуючими стероїдні гормони.

Збалансоване харчування, що включає якісні корми, багаті на необхідні поживні речовини, допомагає підтримувати загальний стан здоров'я тварини, знижуючи ризик розвитку різних захворювань, в тому числі новоутворень молочної залози. Оскільки роль ожиріння в онкогенезі МЗ є доведеною, важливим аспектом в профілактиці є контроль маси тіла (Chandler et al., 2017).

Висновок до розділу 1

Мастопатія є узагальнюючим терміном, що описує комплекс патологічних змін у молочній залозі МЗ та характеризується порушенням співвідношення епітеліальних і сполучнотканинних компонентів. Незважаючи на те, що мастопатія та пухлини МЗ мають схожі клінічні прояви, вони відрізняються за походженням, морфологічною структурою, прогнозом.

Окрім цього мастопатії в свою чергу можуть бути факторами злякисного переродження тканин.

Відмічено суттєві відмінності у сприйнятливості до цього патологічного стану залежно від породи, віку, статі та умов утримання тварин. Дослідження свідчать, що мастопатії є поширеними захворюваннями серед собак різних порід, причому ризик розвитку зростає у старших тварин та у собак з надмірною масою тіла. Важливими етіологічними чинниками є гормональні зміни, пов'язані з репродуктивним статусом та циклом, а також дієтичні фактори, які можуть сприяти розвитку метаболічних дисфункцій.

Патогенетичні механізми розвитку мастопатій та неопластичних процесів у собак мають багатофакторний характер, та включають складні взаємозв'язки між ендокринною, імунною та генетичною регуляцією процесів проліферації у тканинах МЗ. Дисбаланс стероїдних гормонів, порушення процесів апоптозу, активація сигнальних шляхів, пов'язаних із проліферацією та ангиогенезом (PI3K/Акт, MAPK, JAK/STAT), є ключовими факторами у патогенезі мастопатії. Медіатори запалення, оксидативний стрес та дисфункція екстрацелюлярного матриксу сприяють ремоделюванню мікрооточення, що визначає біологічну поведінку патологічного процесу. Ідентифікація специфічних молекулярних маркерів і розуміння механізмів патогенезу відкривають перспективи для ранньої діагностики, прогнозування та розробки ефективної терапевтичної стратегії за мастопатії у собак.

Діагностика мастопатій у собак ґрунтується на комплексному підході, та поєднує клінічні, інструментальні, морфологічні методи дослідження, вікові особливості, ендокринні, метаболічні та імунологічні фактори, які можуть впливати на розвиток та змінювати патогенез захворювань МЗ.

Комплексний підхід до лікування новоутворень у МЗ собак, що поєднує хірургічні та консервативні методи, включаючи застосування препаратів не онкологічного профілю, має потенціал для значного покращення результатів лікування та якості життя пацієнтів, що потребує подальших досліджень для оптимізації терапевтичних стратегій.

РОЗДІЛ 2. ВИБІР НАПРЯМКІВ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертаційна робота виконана упродовж протягом 2022–2024 років на базі лікарень ветеринарної медицини міста Дніпро (Дніпровська міська лікарня ветеринарної медицини, «Ветсервіс», «Ветлайф-сервіс», «Добрий доктор», «Біосвіт») та кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології ДДАЕУ.

Дослідження проводили за вимогами “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.).

Проведення дослідження було розподілене на три етапи (рис. 2.1).

Перший, аналітичний етап передбачав аналіз даних історій хвороб пацієнтів. Необхідність даного етапу обумовлена тим, що дисгормональні порушення у сук залишаються поза увагою спеціалістів ветеринарної медицини стосовно як діагностики, так і лікування.

Другий (діагностичний) етап передбачав клінічну апробацію різних методів діагностики мастопатії з метою розробки комплексної схеми ранньої верифікації захворювання. Обрані для дослідження методики включали як загальноприйняті (зокрема, рентгенографія, ультрасонографія, гістопатологічна/цитологічна верифікація), так і дискусійні для ветеринарної медицини (визначення онкомаркерів СЕА і СА 15-3). Доцільність оптимізації діагностики мастопатії пов’язана із можливим одночасним перебігом мастопатії, доброякісних і злоякісних пухлин. Оперативне видалення виявлених новоутворень без консервативного лікування наявної дисгормональна гіперплазія в інших пакетах МЗ буде погіршувати прогноз в довгостроковій перспективі.

Важливість обґрунтування, розробки і практичного впровадження комплексних лікувальних заходів (*третій етап досліджень*) обумовлена відсутністю патогенетичного обґрунтованої терапії мастопатії у сук.

Аналітичний етап. Моніторинг поширення, факторів ризику та структури захворюваності сук на неоплазії молочної залози передбачав аналіз інформації сук, які мали патологію МЗ в період з 2022 по 2024 роки.

Загалом було вивчено, проаналізовано та узагальнено інформацію 1561 історій хвороби (951 – м. Дніпро, 610 – м. Запоріжжя), які стосуються патології МЗ. Серед них в 602 випадках діагностовано злоякісні новоутворення МЗ, 568 – доброякісні пухлини, 391 – мастопатії.

Діагностичний етап. Визначено діагностичну значимість наступних методів верифікації мастопатії у сук:

- клінічне дослідження тварин з мастопатією (n=189);
- гематологічне і біохімічне дослідження (n=189);
- оцінка гормонального статусу (n=189);
- гістологічне/цитологічне дослідження біопсійного матеріалу (n=189);
- ультрасонографічна і рентгенографічна діагностика гінекологічної патології та хвороб МЗ (n=189);
- визначення онкомаркерів (клінічно здорові – 15 тварин; суки із мастопатією – 66).

Клінічне дослідження включало загальний огляд тварини, пальпацію МЗ та регіонарних лімфатичних вузлів.

Гематологічне та біохімічне дослідження крові проводили з метою оцінки функціонального стану основних систем та органів організму, а також порушень обміну речовин.

Дослідження гормонального статусу сук включало визначення у крові рівня: естрогену, прогестерону та пролактину.

Обов'язковою умовою об'єктивної оцінки зазначених показників було врахування стадії статевого циклу.



Рис. 2.1. Етапи проведення дослідження

З метою виключення одночасного перебігу мастопатії та пухлин МЗ (насамперед, злоякісних) у крові визначали рівень онкомаркерів СЕА та СА 15-3.

Результати гістопатологічного дослідження біопсійного матеріалу необхідні для верифікації патологічних змін у тканинах МЗ (дисгормональна гіперплазія, доброякісна або злоякісна трансформація).

Ультразвукова та рентгенологічна оцінка структур МЗ, а також органів сечо-статевої системи дозволяли встановити структурні зміни, які доповнюють результати інших досліджень.

Лікувальний етап передбачав формування контрольної (n=23) та дослідної груп (n=25). Тваринам обох груп призначали комплексну схему лікування із застосуванням антиестрогенного засобу тамоксифену, інгібітору пролактину достинексу, онкостатику індол 3-карбінолу OS, ферменту вобензиму, гепатопротектору гепаві-келу. Крім того, сукам дослідної групи застосовували антидіабетичний засіб метформін.

Наведемо методики, які були використані за проведення досліджень.

Аналітичний етап. Оцінювали потенційні фактори ризику виникнення та прогресування захворювання, аналізували результати клінічних і патоморфологічних досліджень, а також зміни показників крові (гематологічних та біохімічних). Враховували режими утримання та використання тварин, раціон годівлі, вікову і породну схильність, можливу супутню патологію (зокрема хвороби яєчників, матки), результати лікування гінекологічних захворювань.

Встановлювали наявність супутньої патології у сук із мастопатією. Проводили аналіз впливу надлишкової маси тіла сук на ризик патології МЗ (мастопатія, злоякісні і доброякісні пухлини). Встановлювали ймовірність мастопатії залежно від індексу маси тіла тварин. Вивчали значення надлишкової маси тіла у розвитку мастопатії у віковому аспекті.

Діагностичний етап. Проводили аналіз анамнестичних даних, та визначали поширення новоутворень МЗ серед собак, оцінювали потенційні

фактори ризику їх виникнення та прогресування, а також вивчали основні клінічні, патоморфологічні, гістопатологічні характеристики, а також гематологічні й біохімічні зміни. Серед анамнестичних даних враховували: вік, породу, наявність/відсутність надлишкової маси тіла, факти призначення засобів гормональної контрацепції (періодичність та тривалість застосування), регулярність в'язок або їх відсутність, кількість родів, та особливості статевих циклів, наявності маститу, ендометриту, а також наявність спадкових патологій. Окрім того, аналізували час виникнення даного захворювання, можливі етіологічні фактори, а також інформацію про проведене лікування, зокрема, методи, терміни та ефективність терапевтичних заходів.

За *клінічного обстеження* враховували загальний стан пацієнта, визначали характер шкіри над МЗ, консистенцію та однорідність функціональної тканини / підшкірної жирової клітковини / м'язів черевної стінки, наявність ущільнених ділянок, наявність/відсутність виділень із соскового каналу, больову реакцію.

Гістопатологічне дослідження. З метою визначення патологічних змін функціональної тканини МЗ проводили тонкоголкову біопсію із використанням напівавтоматичної голки для біопсії м'яких тканин BD14G 10 cm (виробник Biomedical, Італія). Маніпуляцію проводили на тлі знеболювання пропофолом у дозі 4 – 6 мг/кг внутрішньовенно. Попередньо в ділянці операційного поля видаляли шерстний покрив та обробляли шкіру дезінфікаційним засобом кутасепт G (BODE Chemie, Німеччина, код ATS D08AX 53).

Перед проведенням процедури шкіру обережно відсували вбік, уникаючи утворення наскрізного каналу в молочній залозі. Після видалення голки шкіра поверталася в початкове положення, закриваючи біопсійний канал. Після процедури на місце ін'єкції шкіри наносили захисний клей дермабонд (Ethicon, частина Johnson & Johnson, Bridgewater, Нью-Джерсі, США). Глибина введення голки залежала від кількості функціональної

тканини молочної залози, і для точного визначення цієї глибини на голці робили розмітку в сантиметрах.

Для мінімізації ризику отримання хибнопозитивних результатів були взяті зразки біопсії з трьох різних ділянок під різними кутами.

Для дослідження патологічного матеріалу використовували метод, описаний Ляшенком та ін. (2007). Гістологічне дослідження включало кілька послідовних етапів: фіксація зразків у рідині Буена протягом 2–24 годин при температурі 20–30°C, промивання (60 хвилин), зневоднення у 100 % безводному ацетоні кімнатної температури (спочатку 20 хвилин, потім ще 15 хвилин), заливка в суміш парафіну (90 %) і воску (10 %) при температурі 56,5 °C (спочатку 30 хвилин, потім ще 20 хвилин), охолодження водою (протягом 10 хвилин при температурі 10–15 °C), формування блоку і нарізка на мікротомі Leica HistoCore Multicut (Німеччина).

Подальші етапи включали промивання зразків дистильованою водою при 42 °C, склеювання та сушіння секцій. Депарафінізація проводилася за допомогою О-ксилолу (0,5–1,0 хв при кімнатній температурі), після чого відбувалася заміна О-ксилолу 96–100% етанолом (0,5–1,0 хв при кімнатній температурі) та заміна етанолу водою (при кімнатній температурі).

Перше фарбування проводилося гематоксиліном Ерліха (7–15 хвилин при кімнатній температурі), після чого зразки промивали водою (1 хвилина при кімнатній температурі) і фарбували 1% розчином еозину (до 2 хвилин при кімнатній температурі). Далі проводилася диференціація у 96–100 % етанолі (під час видалення барвника при кімнатній температурі) та освітлення О-ксилолом (0,5 хвилини при кімнатній температурі). Для дослідження підготовлених зразків використовувався мікроскоп Sigeta Biogenic (Китай) з можливістю збільшення від 40× до 2000×.

Наявні зміни верифікували відповідно до класифікації Goldschmidt et al. (2011).

Візуальна діагностика мастопатії. Для рентгенографії тканин молочної залози застосовували апарат WTX–20 (виробник Waleeta, Китай). Перевагами

рентгенографії є можливість виявлення ділянок із збільшеною щільністю (розміром від 1 мм), які не пальпуються із-за розмірів або глибокого розташування, а також мікрокальцинатів.

Рентгенографію проводили у декількох проєкціях: вентродорсальній (VD) – для цього тварин укладали на спину, при цьому витягували задні кінцівки назад, передні – вперед (дещо «розтягуючи» тварину). Намагались рівномірно розподілити пакети МЗ з обох боків грудної клітки та живота.

Латеральній (правій або лівій) – собак укладали у бічному положенні, передні та задні кінцівки витягували у протилежні боки. Ця проєкція дозволяє оцінити глибину та розташування осередків патологічних змін (або новоутворень) у тканинах МЗ.

Екран підсилювач розміщували на відстані 70–100 см, з колімацією лише на зону МЗ (для зменшення опромінення).

На рентгенограмах оцінювали шкіру, сосок, підшкірну жирову клітковину, ретромаммарний простір. Шкіра на рентгенограмах нормальної МЗ визначалась у вигляді рівної однорідної смужки, товщина мала варіабельність. Між шкірою та залозистою тканиною знаходиться шар підшкірної клітковини різного ступеня вираженості. Жирова тканина менш щільна, порівняно із залозистою тканиною.

Стан комплексу сполучної і залозистої тканин залежав від таких факторів, як вік, використання гормональних засобів, фізіологічних особливостей тварини. У сук середньої вікової групи структура МЗ представлена широкими лінійними і дрібнопетлистими тінями. В подальшому, із збільшенням віку визначались ознаки інволюції залозистої та розростання фіброзної і жирової тканин.

За нормальної МЗ при проведенні рентгенографії відсутні об'ємні утворення, порушення архітектоніки або кальцифікати. За мастопатії реєстрували типові зміни, пов'язані із формуванням кіст, фіброаденом або кальцинатів.

Рентгенологічно визначали наявність фіброзних змін, які характеризувались щільними, чітко контуруючими тяжами, локалізованими або дисемінованими. Фіброзні тяжі розташовувались радіально відносно проекції часточок та за ходом протоків. За переважання кістозних змін верифікувалась великопетлиста деформація рисунку із наявністю округлих, овальних тіней, які зливаються між собою. Загальний рисунок хаотичний із ділянками різної щільності та гомогенними утвореннями. За гіперплазії залозистого компоненту реєстрували множинні дрібновогнищеві тіні неправильної форми, які утворюють ділянки нерівномірної щільності.

За фіброзно-кістозної або вогнищевої форм мастопатії за рентгенографії виявляли поодинокі або множинні утворення однорідної будови, чітко відмежовані від оточуючої тканини. Рідше реєстрували часточкову будову, нечіткі контури і неоднорідну структуру вузла. Форма утворень частіше округла або овальна, щільність зазвичай вища або однакова із тканинами МЗ.

Кіста рентгенологічно візуалізується як однорідна тінь, щільність подібна залозистій тканині, форма – округла або овальна з чітким рівним контуром. Навколо кіст часткова або повна смужка просвітління.

Ультразвукове дослідження виконували сканером Vetus 50 (виробник Mindray Animal Medica, Китай). Ультрасонографія включала оцінку структури тканин МЗ, лімфатичних вузлів шкіри, розташованої поряд підшкірної клітковини, а також репродуктивної системи (яєчники, матка).

МЗ сканували в поздовжніх та поперечних площинах від лівого поверхневого пахового лімфатичного вузла, вздовж лівої каудальної надчеревної артерії та вгору зберігаючи краніальний напрямок до пахового лімфатичного вузла з наступним виконанням тієї ж самої техніки з правого боку.

За ультразвукового дослідження виявляли вузли і тяжі у тканинах МЗ, а також розростання сполучної тканини у вигляді дрібних і великих утворень, наявність кістозних порожнин із рідким вмістом.

У більшості випадків за ультрасонографії фіброзно-кістозні та

вогнищеві ділянки візуалізувались як гіпоехогенні утворення овальної або округлої форми із однорідною структурою та помірно вираженим дистальним посиленням сигналу або його відсутністю, симетричними бічними акустичними тінями. Рідше визначали часточкову будову, неоднорідну ехогенність, рідинні порожнини і кальцинати.

Пахвині лімфатичні вузли сканували краніо-латерально по відношенню до краніальних грудних МЗ (CrTMG), датчик розміщували повздовжньо та з медіальним нахилом під кутом 10°. Поверхневі пахові лімфатичні вузли сканували каудо-латерально по відношенню до каудальних черевних МЗ (CaTMG), датчик повздовжньо з медіальним нахилом на 10–15°.

Каудальна надчеревна артерію сканували більш глибоко та краніально до поверхневих пахових лімфатичних вузлів.

Для кращої візуалізації матки, сечовий міхур повинен бути часткового наповнений. Тварин розміщували у положенні лежачи на спині – дорсальна позиція (для оцінки стану матки), та бічній латеральній позиції, для кращої візуалізації яєчників.

Дослідження матки проводили у каудальній частині черевної порожнини, між сечовим міхуром та товстим відділом кишечника. Яєчники розміщені латерально до рогів матки, у ділянці нирок.

Гематологічні і біохімічні дослідження. Проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі BS-230 (Mindray, China). Глюкозу визначали за методом Тріндера (GLU 500, Erba, Чехія) (Barham, et al. 1972). Холестерин досліджували за методом Тріндера (CHOL 250, Erba, Чехія) (Allain et al. 1974; Roeschlau et al. 1974). Тригліцериди визначали за методом GPO-POD (TG 250, Erba, Чехія) (Cole et al. 1997).

Оцінка гормонального статусу, а також визначення онкомаркерів СЕА та СА 15-3. Маркери гормонального стану організму (фолікулостимулюючий і лютенізуючий гормони, прогестерон, естрадіол) визначали за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу, на аналізаторі Mindray CL-900 (виробник Mindray Animal Medica, Китай). Він передбачає використання механізму

іммобілізації високоафінними та специфічними антитілами (ферментні та іммобілізовані) нативного антигену із утворенням розчинного сендвіч-комплексу.

В якості біологічного матеріалу використовували венозну кров, зібрану в вакуумні пробірки з антикоагулянтом, та піддають центрифугуванню, для відділення клітинних компонентів.

Наступним етапом є підготовка реакційної системи, яка включає приготування специфічних антитіл, мічених хемілюмінесцентними маркерами. Ці антитіла вибираються відповідно до цільової молекули, що підлягає виявленню, а система калібрується за допомогою стандартних зразків для забезпечення точності вимірювань.

Після цього зразок змішували з міченим антитілом у реакційній камері. Інкубація проводиться протягом в середньому протягом 3 годин при кімнатній температурі, що забезпечує специфічне зв'язування антитіл з цільовими молекулами. Після інкубації зразки підлягають промивці для видалення незв'язаних компонентів, що здійснюється за допомогою буферних розчинів.

Під час активації сигналу хемілюмінесцентний сигнал вивільняється в результаті реакції між міченим антитілом та цільовою молекулою, після чого вимірюється за допомогою спеціального детектора. Інтенсивність світла, що вивільняється, пропорційна концентрації цільової молекули в зразку, і результати аналізуються за допомогою програмного забезпечення для кількісного визначення.

Отримані дані порівнюються зі стандартними значеннями для оцінки наявності або відсутності цільової молекули, а результати документуються для подальшого використання в клінічній практиці.

– визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу.

Методика розрахунку індексу маси тіла тварин. Індекс маси тіла (ІМТ) визначався згідно з стандартизованим методом, представленим Мюллером та співавторами (2008), що базується на математичному використанні морфометричних показників, зокрема маси тіла та зросту.

Формула для обчислення ІМТ має наступний вигляд:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Body weight (kg)}}{[\text{height (m)}]^2}$$

Вимірювання зросту виконувалося за допомогою рулетки, починаючи з атлантопотиличного суглоба (основа шиї) і продовжуючи уздовж верхнього контуру хребта до останнього крижового хребця, а потім вниз до поверхні тазової кінцівки.

Для коректної оцінки ІМТ в окремих випадках використовувалися математичні корекції: отримані значення для собак з масою тіла менше 10 кг збільшувалися на 10 %, тоді як у собак з масою тіла понад 25 кг значення зменшувалися на 20 %. Оцінка індексу маси тіла представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Інтерпретація отриманих даних, розрахованих за формулою
Мюллер та ін. (2008)**

Індекс маси тіла (ІМТ)		
Недостатній	Оптимальний	Надмірний
<11,7	11,8-15	>15

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10 (StatSoft Inc., США, 2011). Для аналізу варіацій та визначення статистичних відмінностей між зразками застосовували поправку Бонферроні. Середні значення ІМТ наведені як середнє (\bar{x}) з відповідними стандартними відхиленнями. Інші категоріальні змінні були представлені у числовому форматі, а їх пропорції виражені у відсотках з 95% довірчими інтервалами (ДІ).

Лікувальний етап. Для визначення оптимальної схеми лікування мастопатії було відібрано 48 сук 5-7-річного віку різних порід і метисів, в яких

діагностовано двобічну дифузну форму кістозно-фіброзної хвороби змішаного типу в 4 і 5 пакетах МЗ. Собак було розділено на дві групи – контрольну (23 тварини) і дослідну (25 сук). Схема лікування представлена у табл. 2.2.

Тамоксифен (діюча речовина тамоксифен) – нестероїдний антагоніст естрогенів, ефект якого реалізується за рахунок блокування дії естрадіолу та його зв'язуванням з доменом рецептора естрогенів. Доза для собак визначена Tavares et al. (2010) – 0,8 мг тамоксифену/кг маси тіла/день, які також вказують на високий ризик розвитку піометри та доцільність овариогістеректомія.

Достинекс (діюча речовина каберголін) – забезпечує довготривалий ефект зниження секреції пролактину шляхом стимуляції D₂-дофамінових рецепторів на поверхні лактотропних клітин гіпофіза. Рекомендована доза - 5 мкг/кг/добу каберголіну (Nak et al., 2012).

Індол 3-карбінол OS (склад: індол-3-карбінол, екстракт броколі, слані ламінарії) – блокує гормонзалежні і гормоннезалежні шляхи проліферації неоплазійних клітин, а також активізує антитоксичну функцію печінки. Добова доза для собак – 25 мг/кг (Rocha et al., 2024).

Вобензим (склад: панкреатин, папаїн, бромелаїн, триацилгліцеролліпаза, амілаза, трипсин, хімотрипсин, рутозид) характеризується наступними фармакологічними ефектами: протизапальним, протинабряковим, фібринолітичним, ліполітичним, імуномодулюючим, знеболюючим (вторинний). Лікувальна доза – 1 таблетка/6 кг/добу.

Гепаві-кел – комплекс вітамінів (В₁, В₂, В₆, В₁₂, нікотинамід, декспантенол), дія якого направлена на стимуляцію детоксикаційної функції печінки і відновлення структури її паренхіми. Доза – 1 мл/5 кг маси тіла підшкірно разово.

Таблиця 2.2

Схема лікувальних протоколів за мастопатії у сук

Фармакологічна група	Групи	
	контрольна	Дослідна
Антиестрогенні засоби. Код АТХ L02B A01	Тамоксифен, таблетка 20 мг (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна): перорально 0.8 мг/кг/добу протягом 3 місяців.	
Інгібітори пролактину. Код АТХ G02C B03	Достинекс, таблетка 0.5 мг (Pfizer Italia S.r.l., Італія): перорально 5 мкг/кг/добу впродовж 3 місяців	
Онкостатик (дієтична добавка)	Індол 3-карбінол OS, капсула 0.4 г (ТОВ «Красота та Здоров'я», Україна): перорально 25 мг/кг/добу протягом 30 днів	
Ферменти. Трипсин, комбінації. Код АТХ M09A B.	Вобензим, таблетки (MUCOS Emulsionsgesellschaft mbH, Germany): перорально 1 таблетка/6 кг/добу впродовж 30 днів	
Гепатопротектори	Гепаві-кел (Kela, Бельгія): 1 мл/5 кг підшкірно разово	
Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ A10B A02	-	Метформін, таблетка 500 мг (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна): перорально 20 мг/кг/добу протягом 3 місяців

Метформін (діюча речовина метформіну гідрохлорид) – антигіперглікемічний фармакологічний засіб, перепрофільований для використання в онкологічній практиці. У собак оптимальна терапевтична доза складає 20 мг/кг/добу (Johnston et al., 2017).

Контрольні точки для оцінки ефективності лікування були встановлені на 4, 8, 12 та 24 тиждень. На кожній з цих стадій проводили повторні обстеження, що дозволяло відстежувати динаміку змін, коригувати лікувальні заходи та аналізувати загальну тенденцію в покращенні стану тварин.

Визначення ефективності лікувальних заходів базувалось на результатах клінічного, ультрасонографічного і рентгенографічного дослідження, а також показників гормонального статусу тварин. У тварин дослідної групи аналізувався клінічний стан (динаміка симптомів, ступінь їх прогресії, зміни у поведінці та апетиті, коливання маси тіла, наявність ускладень), індивідуальна реакція на лікування. Гормональний статус оцінювався шляхом визначення рівня гормонів в крові (фолікулосимулюючого, прогестерону, пролактину та естрадіолу).

З метою виявлення метастазів у легенях та кісткових структурах, використовували рентгенографію. Для контролю прогресії неоплазійного процесу проводили УЗД органів черевної порожнини.

Таким чином, комплексний підхід до оцінки ефективності лікування забезпечував більш точну і всебічну оцінку результатів терапії.

Висновок з розділу 2

Дослідження проводились із дотримання вимог нормативних актів щодо гуманного відношення до тварин, що підтверджено актом біоетичної експертизи.

Вибір методик наукової роботи ґрунтувався на поставленій меті і завданнях досліджень. При цьому використовувалось сучасне обладнання, яке забезпечило отримання об'єктивних результатів: рентгенівський апарат Waleeta WTX–20, ультразвуковий сканер Mindray Vetus 50, аналізатори: Mindray BS-230, Mindray CL-900.

Фармакологічні засоби та режим їх використання відповідав вимогам щодо мінімального ризику побічних ефектів у тварин. Використання препаратів патологенетично обґрунтовано для собак (згідно наявних наукових публікацій).

Запроваджено іноваційний підхід до діагностики мастопатії у сук, який полягає у визначення онкомаркерів СЕА та СА 15-3.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Дані моніторингу мастопатії у сук в умовах промислових міст

Аналізуючи дані амбулаторних карток тварин які проходили обстеження та лікування в клініках міст Дніпро та Запоріжжя в період з 2021 по 2023 роки, було відмічено $n=1561$ випадків новоутворень та непухлинних уражень МЗ у собак, з них більше половини ($n=568$ випадків), займали доброякісні новоутворення, та $n=602$ – злоякісні форми. Частка мастопатій складала 25% від загальної кількості тварин, які мали патоморфологічні зміни функціональної тканини МЗ ($n=391$ випадків). Розподіл між містами також був нерівномірний (951 випадків у місті Дніпро, та 610 випадків у Запоріжжі).

В обох містах спостерігається тенденція до стійкого зростання кількості випадків новоутворень МЗ у тварин на протязі 3 років. У Дніпрі відсоток приросту захворюваності становить 80,45 %, а в Запоріжжі – 73,11 %. Високі темпи приросту захворюваності у Запоріжжі починаючи з 2023 року, у порівнянні з попередніми роками, вказують на потенційне погіршення ситуації, що потребує подальшого моніторингу та дослідження. Попри це, кількість випадків новоутворень МЗ в Дніпрі вища, що скоріш за все пов'язано з популяцією та темпами урбанізації міста (рис. 3.2)

Така стрімка тенденція до зростання кількості випадків новоутворень МЗ у собак в екологічно забруднених містах мегаполісах, підтверджує інформацію щодо канцерогенного впливу негативних факторів оточуючого середовища на розвиток новоутворень.

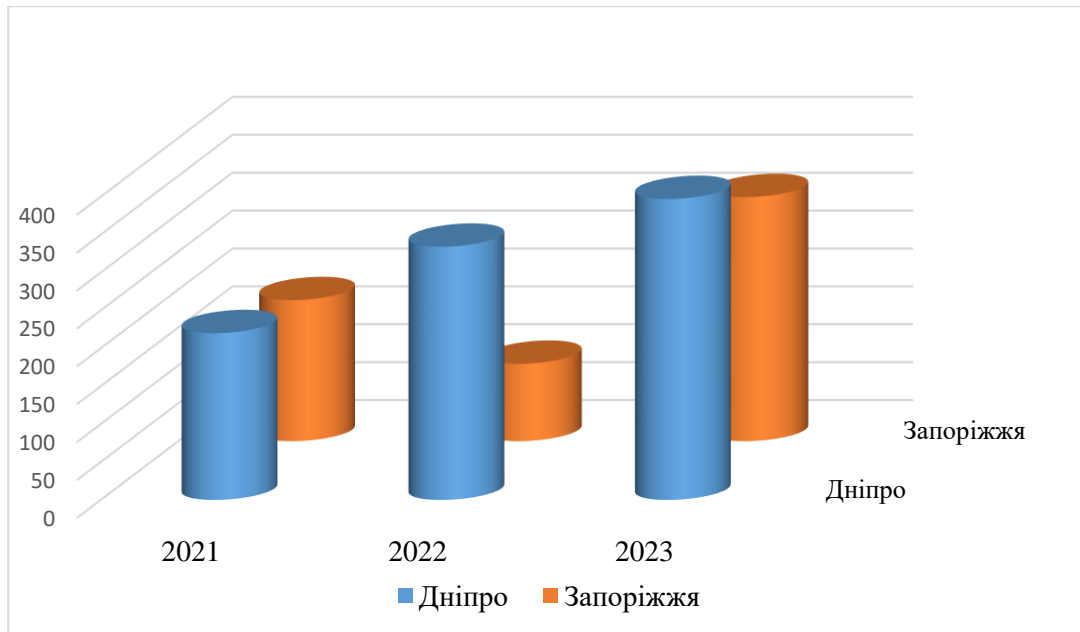


Рис. 3.2 Порівняльний аналіз динаміки росту новоутворень молочної залози у домашніх тварин в умовах лікарень міст Дніпро та Запоріжжя (2022-2023рр.)

На основі патогістологічного дослідження біоптатів у сук, проведеного за класифікацією Goldschmidt et al., 2011, було верифіковано ряд злоякісних та доброякісних уражень МЗ (табл.3.3). Серед виявлених злоякісних новоутворень переважну частку склали злоякісні епітеліальні новоутворення, які були діагностовані у 545 випадках, що становить 90,5 % від загальної кількості (95 % СІ: 86 % – 97 %). Серед них найбільшу частку займає протокова карцинома, яка діагностована у 150 випадках (25,0 %, 95 % СІ: 2–28 %). Також виявлено просту карциному: тубуло-папілярну (66 випадків, 11,0 %, 95 % СІ: 10–12 %) та тубулярну (60 випадків, 10,0 %, 95 % СІ: 8–12 %). Злоякісні епітеліальні новоутворення специфічних типів реєструвалися рідше, їх кількість становила 28 випадків (4,7 %, 95 % СІ: 4–6 %), тоді як злоякісні мезенхімальні новоутворення (саркоми) були виявлені у 29 випадках (4,8 %, 95 % СІ: 4–6 %). У цій групі найбільшу питому вагу займають запальна карцинома (8 випадків, 1,4 %, 95 % СІ: 1–2 %) та фібросаркома (8 випадків, 1,4 %, 95 % СІ: 1–2 %).

Таблиця 3,3

**Патологогістологічні типи злоякісних пухлин молочної залози у сук
(n = 602)**

Патогістологічний тип новоутворення		Кількість (n)	%	95 % СІ (%)
<i>Злоякісні епітеліальні новоутворення (n = 545, 90,5%, 95% СІ: 86–97)</i>				
Карцинома <i>in situ</i>		38	6,4	5-8
Проста карцинома	Тубулярна	60	10,0	8-12
	Тубулярно-папілярна	66	11,0	10-12
	Кістозно-папілярна	24	4,0	3-5
	Крибформа	18	3,0	2-4
Інвазивна мікропапілярна карцинома		6	1,1	1-2
Тверда карцинома		24	4,0	3-5
Комедокарцинома		12	2,0	1-3
Анапластична карцинома		12	2,0	1-3
Карцинома, що виникає в комплексній аденомі/змішаній пухлині		48	8,0	7-9
Карцинома комплексного типу		48	8,0	7-9
Карцинома змішаного типу		18	3,0	2-4
Протокова карцинома		150	25,0	22-28
Внутрішньопотокова папілярна карцинома		18	3,0	2-4
<i>Злоякісні епітеліальні новоутворення – особливі типи (n = 28, 4,7%, 95% СІ: 4–6%)</i>				
Аденосквамозна карцинома		5	0,8	0-2
Веретеноподібний клітинний рак		4	0,7	0-2
Злоякісна міоепітеліома		3	0,4	0-1
Плоскоклітинний рак — веретеноклітинний варіант		4	0,7	0-2
Карцинома — веретеноклітинний варіант		4	0,7	0-2
Карцинома запального типу		8	1,4	1-2
<i>Злоякісні мезенхімальні новоутворення — саркоми (n = 29, 4,8%, 95% СІ: 4–6%)</i>				
Остеосаркома		5	0,8	0-2
Хондросаркома		5	0,8	0-2
Фібросаркома		8	1,4	1-2
Інші види сарком		11	1,8	1-3

Серед доброякісних новоутворень МЗ найчастіше діагностували фіброаденому (117 випадків, 20,6 %, 95 % СІ: 19–23 %), доброякісну змішану пухлину (102 випадки, 18,0 %, 95 % СІ: 17–19 %) та внутрішньопротокову папілярну аденому (101 випадок, 17,8 %, 95 % СІ: 16–20 %) (табл.3.4)

Таблиця 3,4

Доброякісні новоутворення молочної залози у сук (n = 568)

Патологістологічний тип новоутворення	Кількість (n)	%	95% СІ (%)
Проста аденома	79	13,9	12-16
Внутрішньопротокова папілярна аденома (папілома протоки)	101	17,8	16-20
Аденома протоки (базалоїдна аденома)	92	16,2	15-18
З плоскоклітинною диференціацією (кератогіалінові гранули)	23	4,0	3-5
Фіброаденома	117	20,6	19-23
Комплексна аденома (аденоміоепітеліома)	54	9,5	8-11
Доброякісна змішана пухлина	102	18,0	17-19

Що стосується гістопатології мастопатії, то найбільш поширеними змінами є регулярна гіперплазія з фіброзом (міждолькова волокниста сполучна тканина) (94 випадки, 24,0 %, 95 % СІ: 21–27 %), ектазія протоки (89 випадків, 22,8 %, 95 % СІ: 19–27 %) та часточкова гіперплазія (аденоз) (66 випадків, 16,9 %, 95 % СІ: 15–18 %). Ці результати свідчать про різноманітність гістологічних змін, що можуть виникати в патології молочної залози у сук, і підкреслюють необхідність їх детального вивчення для покращення діагностики та лікування (табл.3.5)

Таблиця 3,5

Гіперплазія/дисплазія молочної залози у сук (n = 391)

Патогістологічний тип новоутворення		Кількість (n)	%	95% CI (%)
Протокова ектазія		89	22,8	19-27
Лобулярна гіперплазія (аденоз)		66	16,9	15-18
Регулярна гіперплазія	З секреторною активністю (лактаційна)	39	10,0	8-12
	З фіброзом (міждолькова волокниста сполучна тканина)	94	24,0	21-27
	З атипією	56	14,3	12-17
Епітеліозіс		29	7,4	6-9
Внутрішньопроковий папіломатоз		13	3,3	3-4
Фіброаденоматозні зміни		5	1,3	1-2

Узагальнення результатів гістологічної верифікації новоутворень дозволило визначити співвідношення доброякісних і злоякісних процесів у МЗ в сук, яке склало 38,5 % (злаякісні) до 36,4 % (доброякісні). Разом з цим слід зазначити, що відмічена тенденція до коливання співвідношення виявлення доброякісних та злоякісних пухлин. Проте отримані результати можуть бути пов'язані із впливом зовнішніх чинників а також із відсутністю уніфікованих методів діагностики новоутворень МЗ у собак (рис. 3.3).

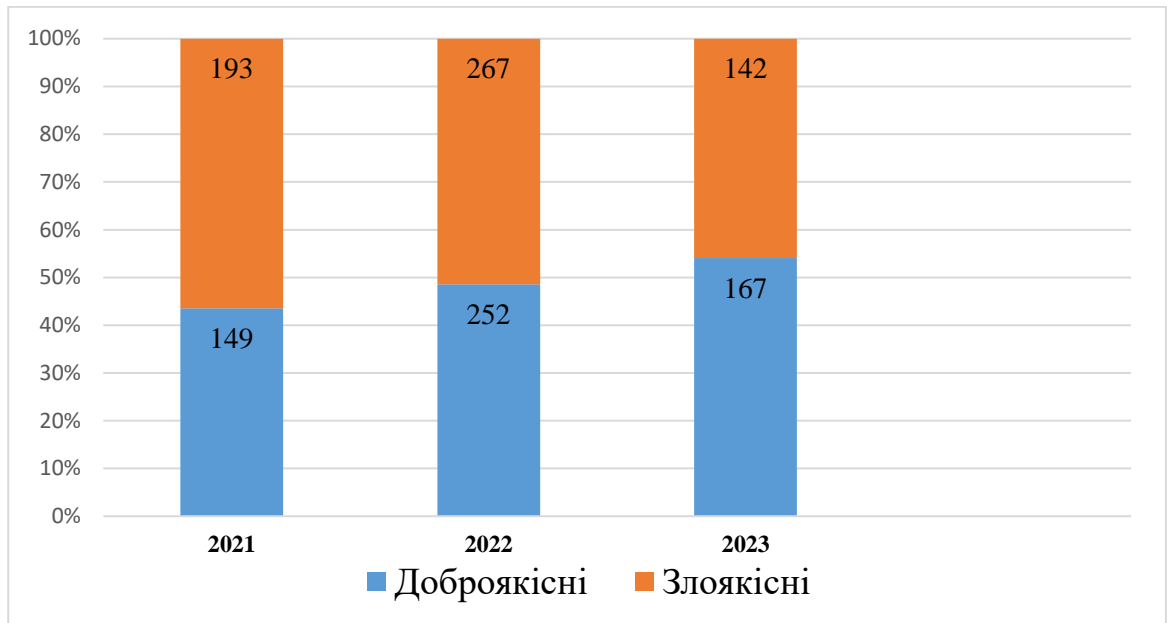


Рис.3.3 Співвідношення частоти новоутворень МЗ у собак (n=1561)

В останні три роки наявна тенденція до збільшення кількості сук із мастопатією, рівень захворюваності збільшився в 1,5 рази. Аналіз частоти реєстрації у сук фіброзно-кістозної хвороби протягом 2021–2023 років засвідчив збільшення випадків захворювання вузловою формою в 1,3 рази (з 3,8 до 5,1 (табл. 3.6). При цьому впродовж 2021–2023 років реєстрували більшу частоту реєстрації всіх форм дифузної мастопатії: залозистої – в 1,5 рази, фіброзної – 2, кістозної – 1,6, змішаної – 1,4.

Таблиця 3,6

Динаміка кількості реєстрацій різних форм мастопатії

Форми мастопатії	Період спостереження						Разом за 3 роки	
	2021		2022		2023			
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Вузлова	15	3,8	18	4,6	20	5,1	53	13,5
Дифузна з переважанням компоненту:								
-залозистого	22	5,6	25	6,4	33	8,4	80	20,4
-фіброзного	10	2,6	16	4,1	19	5,0	45	11,7
-кістозного	31	7,9	42	10,7	49	12,5	122	31,1
-змішана	25	6,4	30	7,7	36	9,2	91	23,3
Всього	103	26,3	131	33,5	157	40,2	391	100

Як правило, до онкологічних захворювань більш сприйнятливі тварини старшого віку, але бувають також випадки виникнення новоутворень у собак у віці до 1–3 років (рис. 3.3).

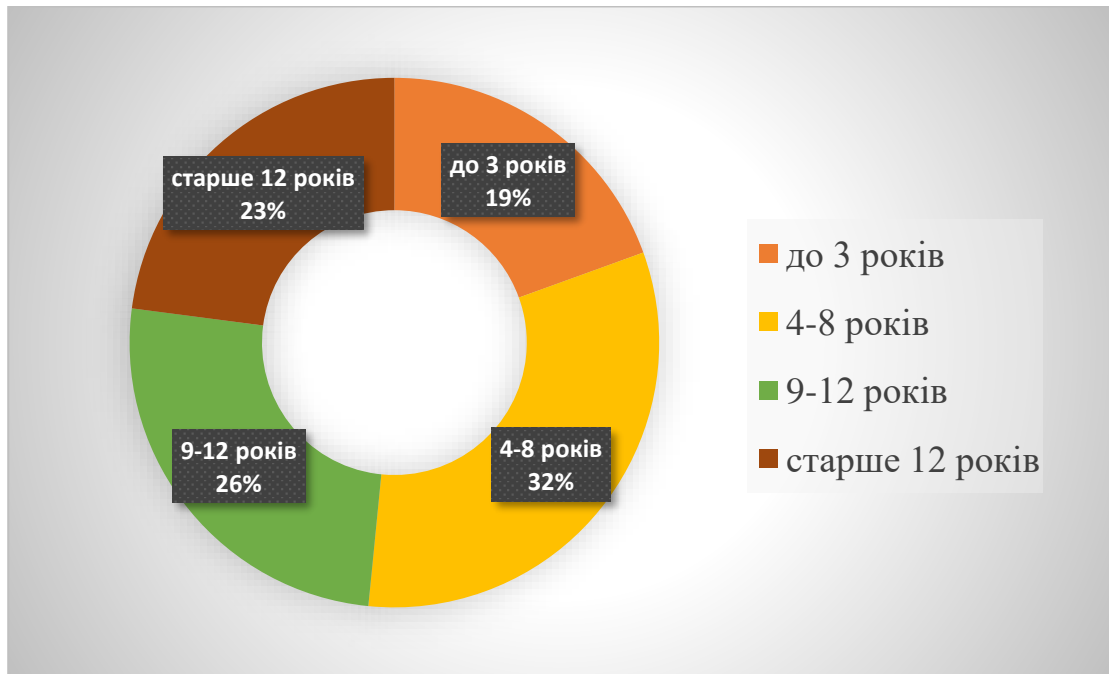


Рис.3.4 Вікові особливості поширення серед собак пухлин МЗ та мастопатії (n=1561)

Виходячи з рис. 3.4, найбільший ризик виникнення фіброзно-кістозної хвороби МЗ у собак припадає на вік 4–8 років (32%). Кількість хворих сук у віці від 9 до 12 років становила 26%, старше 12 років – 23%, і найменше було хворих у віці до 3-х років – 19%.

За статевою ознакою та особливостями фізіології молочної залози, у сук частота виявлення новоутворень молочної залози вища (97,6 % випадків) у порівнянні з псами (2,4 % випадків).

Також було відмічено певну залежність між віком тварини та типом мастопатії (табл. 3.7). Фіброаденома, найпоширеніша форма мастопатії у собак, яка зустрічається у різних вікових групах, проте найчастіше у зрілих та старих тварин, віком від 4 до 8 років (34,2 % випадків) та старше (44 % пацієнтів). Фіброаденоматоз, частіше зустрічається у тварин середньої вікової групи (від 4 до 8 років – 63,5 % особин), та характеризується дифузним

ураженням без чітких меж. Фіброзно-кістозні зміни частіше виявляються у собак старше 9 років. Частка таких пацієнтів складала 67,3 %. Рідше можуть спостерігатись у молодих собак у зв'язку з гормональними порушеннями, але це менш поширено. Дисплазія МЗ може спостерігатись у молодих, так і у старших собак, проте частіше зустрічається у тварин середнього (63 %) та старшого (23 %) віку. Слід відмітити, що диспластичні зміни є передраковим станом, та ризик їх розвитку зростає з віком. Частота виникнення папілом має чітко виражену вікову залежність, абсолютна більшість (74 %) собак мали вік від 9 до 12 років. Відмічено, що аденоми МЗ зустрічаються у собак молодого і середнього віку, в яких їх діагностували у 23 і 28 %, відповідно. Аденоми мають меншу схильність до розвитку у молодих собак, та часто асоціюються зі змінами гормонального фону у віці, що обумовлює частоту їх реєстрації у 9 –12-річних тварин на рівні 49 %. Таким чином, у собак до 8-річного віку найпоширенішою нозологічною формою мастопатії був фіброаденоматоз (36,5–63,5 %), від 9 до 12 років – папіломи (74 %).

Визначена вікова залежність підкреслює важливість врахування віку тварини за діагностики захворювання та виборі тактики лікування.

Таблиця 3,7

**Взаємозв'язок типу мастопатії з віком тварин
(n=391)**

Форма мастопатії	Вік собак					
	до 3 років		4-8 років		9-12 років	
	К-сть	%	К-сть	%	К-сть	%
Фіброаденома	33	22	52	34	67	44
Фіброаденоматоз	27	36,5	47	63,5	0	0
Фіброзно-кістозні зміни	0	0	18	33	37	67
Дисплазія	6	14	27	63	10	23
Папіломи	0	0	6	26	17	74
Аденоми	10	23	12	28	21	49

Незалежно від того, що породна схильність до новоутворень МЗ описана, вона може істотно варіювати залежно від фенотипу та екогеографічних факторів. Встановлено різний рівень захворюваності на мастопатії у собак різних порід (табл.3.8). Найбільш сприйнятливими до мастопатії є суки німецької вівчарки та лабрадора ретривера: у структурі захворюваності їхня частка становить 12,5 % (95% СІ: 11–14 %) та 10,0 % (95 % СІ: 9–11 %) відповідно. Досить високий ризик фіброзно-кістозної хвороби спостерігався у боксерів (9,2 %, 95 % СІ: 7–12 %), пуделів (8,3 %, 95 % СІ: 7–10 %), такс (8,3 %, 95 % СІ: 7–10 %), англійських та американських кокер-спанієлів (7,5 %, 95 % СІ: 6–9 %), мопсів (7,5 %). 95 % СІ: 6–9 %). Серед порід, у яких захворюваність не перевищує 6%, є йоркширські тер'єри (5,8 %, 95 % СІ: 5–8%), ротвейлери (5,0 %, 95 % СІ: 4–7 %), пекінеси (4,2 %, 95 % СІ: 4–5 %), середньоазіатські вівчарки (3,3 %, 95 % СІ: 3–4 %), англійські та французькі бульдоги (2,5 %, 95 % СІ: 2–3 %). Метиси становили 13,4 % (95 % СІ: 11–16 %). Слід зазначити, що представники більшості згаданих порід мали тенденцію до збільшення ожиріння.

Ймовірно, така структура захворюваності певною мірою зумовлена кількісним показником популяції представлених порід, однак у цілому вона співпадає з даними ряду авторів (Dhami et al., 2010).

Таблиця 3,8

**Породна сприйнятливість самок до фіброзно-кістозної хвороби
(n=120)**

Назва породи	n	%	95% СІ (%)
Німецька вівчарка	15	12,5	11-14
Лабрадор ретривер	12	10,0	9-11
Боксер	11	9,2	7-12
Пудель	10	8,3	7-10
Такса	10	8,3	7-10

Англійський та американський кокер-спаніель	9	7,5	6-9
Мопс	9	7,5	6-9
Йоркширський тер'єр	7	5,8	5-8
Ротвейлер	6	5,0	4-7
Пекінес	5	4,2	4-5
Середньоазіатська вівчарка	4	3,3	3-4
Англійський бульдог	3	2,5	2-3
Французький бульдог	3	2,5	2-3
Метиси	16	13,4	11-16

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

Результати моніторингу мастопатій у собак, свідчать про високий рівень захворюваності та наявність специфічних особливостей, що характеризують урбанізовані середовища. Аналіз отриманих результатів демонструє, що частота діагностованих новоутворень МЗ на протязі 3 років (2021– 2023 рр) стрімко зростає, що може бути пов'язано з рядом факторів, зокрема погіршенням екологічного стану навколишнього середовища, високими темпами урбанізації, стресовими навантаженнями та специфікою ветеринарної допомоги.

Частка мастопатії в структурі новоутворень МЗ є досить високою, та в середньому становить 25 % від загальної кількості.

Мастопатія представлена різними формами, частота яких також корелює, в залежності від віку, породи та інших факторів. З'ясовано, що собаки великих порід (німецькі вівчарки, лабрадори) мають підвищений ризик розвитку мастопатії, особливо фіброаденоми та фіброаденоматозу, що скоріш всього

пов'язано з довшою тривалістю життя, у порівнянні з дрібними тваринами, що призводить до накопичення гормональних змін, та підвищує ризики мастопатії.

Проведений моніторинг підтверджує необхідність активізації профілактичних заходів і удосконалення системи ветеринарного обслуговування. Зокрема важливим є впровадження регулярних оглядів, підвищення обізнаності власників тварин щодо ранніх ознак мастопатій та забезпечення доступу до сучасних методів діагностики та лікування.

Виявлені закономірності підкреслюють потребу у подальших дослідженнях, спрямованих на детальніше вивчення специфічних факторів ризику мастопатії в умовах урбанізації. Це включає оцінку впливу екологічних та соціальних чинників, а також розробку адаптованих профілактичних та лікувальних стратегій.

3.2 Роль супутньої патології у розвитку мастопатії у сук

Анамнестичні дані свідчать про те, що основною етіологічною причиною фіброзно-кістозної хвороби МЗ у сук є гормональний дисбаланс, який може бути зумовлений як внутрішніми, так і зовнішніми чинниками. Цей дисбаланс, що включає зміни в рівнях естрогенів та прогестерону, призводить до патологічних змін у залозистій тканині, сприяючи розвитку гіперплазії та кістозних утворень.

Крім того, важливо зазначити, що гормональні порушення можуть бути асоційовані з іншими захворюваннями органів та систем, зокрема з ендокринними розладами, такими як цукровий діабет або захворювання щитовидної залози. Результати клінічного дослідження свідчили про те, що 80 % самок із мастопатією були із надмірною масою тіла та мали нерегулярний статевий цикл із частими несправжніми щеностями, захворювання репродуктивної і сечовивідної систем. Серед супутніх хвороб у сук із фіброзно-кістозною хворобою МЗ найбільш часто діагностували захворювання органів репродуктивної системи, які склали 60,3 % випадків, нирок/сечовивідних шляхів, а також органів травлення – становили 18,8 і

12,5 %, відповідно (табл. 3.9). В поодиноких випадках у собак, хворих на мастопатію, визначали захворювання хірургічного профілю (4,2 %), органів серцево-судинної системи і дихання (по 2,1 %).

Таблиця 3,9

Супутня патологія у собак з мастопатією

Захворювання	Кількість тварин	%
Серцево-судинна система	1	2,1
Органи дихання	1	2,1
Органи травлення	6	12,5
Нирки та сечовивідні шляхи	9	18,8
Репродуктивні органи	29	60,3
Хірургічна патологія	2	4,2
Всього	48	100

За результатами аналізу історій хвороби (табл. 3,10), виявлено, що частка собак із надлишковою масою тіла та діагностованими пухлинами МЗ має наступні показники: злоякісні пухлини: 52,7 % (95 % СІ: 47–59 %), доброякісні пухлини – 46,5 % (95 % СІ: 40–54 %); мастопатія: 30,7 % (95 % СІ: 25–36 %); при оптимальному стані тіла: злоякісні пухлини: 37,5% (95 % СІ: 33–43%), доброякісні пухлини: 44,5 % (95 % СІ: 39–51%), мастопатія: 60,1% (95% СІ: 53–70 %).

Кількість кахексичних тварин, у яких спостерігалися неопластичні зміни функціональної тканини МЗ, коливалася в межах 9–10 %.

Збільшення частки сук з ожирінням, у послідовному ланцюжку «мастопатія — доброякісна пухлина — злоякісна неоплазія» свідчить про те, що ожиріння сприяє прогресуванню патологічних змін у функціональній тканині МЗ. Ці результати підкреслюють важливість контролю маси тіла у собак для попередження розвитку онкологічних захворювань.

**Частота патологічних змін молочної залози
залежно від маси тіла сук**

Індекс маси тіла (ВМІ)	Мастопатія (n=391)			Тип новоутворення					
				Доброякісні (n=568)			Злоякісні (n=602)		
	n	%	95% СІ (%)	n	%	95% СІ (%)	n	%	95% СІ (%)
Недостатній	36	9,2	8-11	51	9,0	8-11	59	9,8	9-12
Оптимальний	235	60,1	53-70	253	44,5	39-51	226	37,5	33-43
Надмірний	120	30,7	25-36	264	46,5	40-54	317	52,7	47-59

Аналіз середніх показників індексу маси тіла (ІМТ) у собак (табл. 3,11) виявив наступні закономірності: ІМТ при мастопатії та доброякісних новоутвореннях: середній показник по групі у собак з недостатнім ВМІ, для мастопатії становив $9,3 \pm 0,8$, у собак з доброякісними новоутвореннями МЗ середній показник ІМТ був $8,8 \pm 0,5$. Ці значення вірогідно вищі (в 1,4 раза, $p < 0,05$) порівняно зі значенням ІМТ у сук зі злоякісними новоутвореннями, яке становило $6,5 \pm 0,6$. ІМТ у тварин із надлишковою масою тіла при мастопатії дорівнював $24,6 \pm 1,4$, а при доброякісних новоутвореннях - $22,1 \pm 1,1$. Ці значення перевищують ($p < 0,001$) відповідні показники собак із злоякісними новоутвореннями, які становили $16,3 \pm 0,9$, в 1,5 та 1,4 раза, відповідно.

Середні значення ІМТ у сук з мастопатією ($16,8 \pm 1,0$) та доброякісними пухлинами ($16,7 \pm 0,8$) були достовірно вищими (в 1,2 раза, $p < 0,05$) в порівнянні зі злоякісними новоутвореннями ($13,9 \pm 0,7$), що підтверджує важливість контролю ІМТ у собак, як потенційного чинника ризику розвитку мастопатії, доброякісних та злоякісних новоутворень МЗ.

Порівняно із оптимальними показниками ІМТ, значний надлишок маси тіла підвищував ймовірність розвитку фіброзно-кістозної хвороби в 1,8 раза, доброякісних пухлин – 1,7 раза, злоякісних новоутворень – в 1,3 раза, що підтверджує важливу роль ожиріння в патогенезі мастопатії.

Таблиця 3.11

Середні значення індексу маси тіла сук з мастопатією та неоплазією молочної залози (M±m)

Індекс маси тіла (ВМІ)	Мастопатія (n=391)	Тип новоутворення	
		Доброякісні (n=568)	Злоякісні (n=602)
Недостатній	9,3±0,8*	8,8±0,5*	6,5±0,6
Оптимальний	13,9±0,7	12,7±0,4	12,5±0,5
Надмірний	24,6±1,4***	22,1±1,1***	16,3±0,9
Середнє значення	16,8±1,0*	16,7±0,8*	13,9±0,7

Примітка: $p < 0,001$ відносно показників собак із злоякісними пухлинами. * $p < 0,05$.

Трирічний ретроспективний аналіз захворюваності на мастопатію у сук виявив суттєву частку пацієток з підвищеною кондицією тіла (табл. 3.12).

Загалом, 30,7% (95% СІ: 25–36%) тварин з мастопатією, мали надмірну масу тіла. Особливо важливо відзначити, що за останні три роки спостерігалось значне збільшення частки ожирілих сук серед хворих на мастопатію, яке зросло в 2,2 рази: з 18,8% (95% СІ: 16–22%) у 2020 році до 41,0% (95% СІ: 38–44%) у 2022 році. Одночасно, частка тварин з оптимальною масою тіла зменшилася в 1,5 рази. Ці результати свідчать про зростаючу роль надмірної маси тіла як важливого фактору ризику розвитку мастопатії, та підкреслюють необхідність впровадження програми контролю ваги у загальну схему профілактичних заходів.

Таблиця 3.12

Моніторинг захворюваності на мастопатію залежно від індексу маси тіла

Недостатній			Оптимальний			Надмірний		
n	%	95%CI(%)	n	%	95%CI(%)	n	%	95%CI(%)
<i>2021(n=101)</i>								
9	8,9	7-11	73	72,3	69-76	19	18,8	16-22
<i>2021(n=129)</i>								
12	9,3	8-11	82	63,6	58-70	35	27,1	25-30
<i>2023 (n=161)</i>								
15	9,3	8-11	80	49,7	45-55	66	41,0	38-44
<i>Сумарно (391)</i>								
36	9,1	8-11	235	60,1	53-70	120	30,7	25-36

Аналіз ступеня ризику фіброзно-кістозної хвороби у сук залежно від відхилень маси тіла від оптимальних кондицій, виявив кореляцію між кондицією та ймовірністю мастопатії. У 20,8 % (95 % CI: 17–24 %) випадків мастопатії спостерігалось перевищення оптимальної ваги на 20 %. У 30,8 % (95 % CI: 23–38%) сук було зафіксовано перевищення маси тіла на 30–50 %. У 48,4 % (95 % CI: 41–56%) випадків виявлено перевищення кондиції більш ніж 50 % (таб.3.13)

Таблиця 3,13

Кореляція захворюваності на мастопатію зі ступенем ожиріння (n = 120)

Маса тіла/Норма,%	N	%	95%CI(%)
<20	25	20,8	17-24
30-50	37	30,8	23-38
>50	58	48,4	41-56

Встановлено прямий зв'язок між віком сук із надлишковою масою тіла та ризиком виявлення фіброзно-кістозної хвороби МЗ (табл. 3,14).

Мінімальна ймовірність виявлення мастопатії характерна для молодих тварин (до 2 років) (2,5%, 95% СІ: 2–3%), а максимальна — для особин старше 9 років (35,8%, 95% СІ: 29–42%). Порівняно з молодими (до 2 років) частота мастопатії у 3-річних сук зростає в 4,3 рази (до 10,8%, 95% СІ: 7–14%), а у 6–8 років у 7,3 рази (до 18,3%, 95% СІ: 15–22%). Зазначена динаміка відповідає рівню захворюваності на новоутворення МЗ, оскільки мастопатія є станом, що може передувати раку.

Таблиця 3,14

Структура вікової захворюваності на мастопатію у сук із надмірною масою тіла (n = 120)

Вік(роки)	N	%	95% СІ(%)
< 2	3	2,5	2-3
3-5	13	10,8	7-14
6-8	22	18,3	15-22
9-11	43	35,8	29-42
> 11	39	32,6	26-39

Слід зазначити, що кореляції між ступенем ожиріння сук і гістологічними змінами функціональної тканини МЗ не встановлено. Надлишкова маса тіла є предиктором мастопатії, але отримані результати наразі не дозволяють використовувати показники ІМТ для прогнозування подальшого перебігу захворювання. Частка собак із надлишковою масою тіла та діагностованими пухлинами МЗ має суттєві показники: злоякісні пухлини виявлено у 52,7 % випадків, доброякісні – у 46,5%, а мастопатію – у 30,7%. У собак з оптимальною масою тіла частота злоякісних пухлин становить 37,5%, доброякісних – 44,5%, а мастопатії – 60,1%. Кількість кахексичних тварин з неопластичними змінами МЗ коливалася в межах 9–10%. Зростання частки сук з ожирінням у послідовному ланцюжку "мастопатія – доброякісна пухлина – злоякісна неоплазія" свідчить про те, що надмірна маса тіла сприяє прогресуванню патологічних змін у МЗ.

Дослідження середніх показників індексу маси тіла (ІМТ) виявило, що у собак з мастопатією та доброякісними пухлинами середній ІМТ у тварин з недостатнім ІМТ становив $9,3 \pm 0,8$, з перевищенням ІМТ– $24,6 \pm 1,4$, що вказує на значущі відмінності ($p < 0,001$) у порівнянні із злоякісними новоутвореннями ($16,3 \pm 0,9$).

Встановлено, що кореляція між віком сук з надлишковою масою тіла і ризиком мастопатії є прямою, з максимальним ризиком у тварин старше 9 років (35,8 %).

Отже, незважаючи на те, що надлишкова маса тіла є предиктором мастопатії, кореляції між ступенем ожиріння сук і гістологічними змінами функціональної тканини МЗ не встановлено, що свідчить про необхідність подальшого вивчення цього аспекту. Тому контроль маси тіла є важливим у профілактиці мастопатії та її ускладнень.

3.3 Клініко-діагностичні аспекти комплексної діагностики мастопатій

3.3.1 Симптоматика та характер клінічних проявів різних форм мастопатії у сук

Клінічні прояви мастопатії у сук демонструють значну варіабельність, що зумовлено морфологічним типом патології, віковими характеристиками тварини та її загальним фізіологічним станом.

Слід відмітити що мастопатія, незалежно від форми, тривалий час перебігала субклінічно, не викликаючи помітних змін в поведінці хворих собак. Прогресування хвороби як правило збігалось з періодами тічки, лактації та несправжньої щенності.

Ліві та праві пакети МЗ уражуються майже з однаковою частотою, але частіше новоутворення локалізуються в пакетах однієї з сторін, та набагато рідше білатерально.

У сук з дифузною формою мастопатії температура тіла знаходиться у межах норми $37,5 - 38,5$ С°. Пальпаторно відмічалась, неоднорідність

консистенції МЗ, з щільними вогнищами різної величини та ділянками розм'якшення, з незначною больовою реакцією та серозними виділеннями із сосків. Загальний стан та основні фізіологічні показники залишаються в межах норми. В рідких випадках вогнища з'єднані із шкірою, мали ознаки інфільтрації підшкірної клітковини і виразкових дефектів. Патологічний процес локалізований без явищ інтоксикації чи змін в поведінці тварини. За виключенням стану хибної вагітності, де відмічались поведінкові зміни (гніздування, охорона предметів, лактація).

У випадку вузлової форми мастопатії виявляли наявність рухливих інкапсульованих щільних вузлів в товщі функціональної тканини МЗ, з поверхневою та глибокою локалізацією. Спостерігались явища гіперемії, локального набряку та підвищення температури в уражених ділянках, що свідчить про активізацію запального процесу та підвищений кровообіг в тканинах МЗ. Поведінкові зміни варіюють у залежності від стадії прогресування мастопатії і в основному проявляються у вигляді помірної відмови від їжі, при вираженому больовому синдромі, швидкої втомлюваності (особливо у сук з надмірною масою тіла) та тахіпноє (табл.3.15)

Таблиця 3,15

Порівняльна характеристика дифузної та вузлової форм мастопатії у собак (n=189)

Критерій	Дифузна форма (n=167)	Вузлова форма (n=22)
Поширення ураження	Розповсюджене, охоплює всю або більшу частину залози	Обмежене, локальне ущільнення або вузол
Консистенція тканини	Однорідне ущільнення, тканина рівномірно щільна	Наявність одного або декількох чітко окреслених вузлів
Болючість	Помірна чи виражена	Частіше безболісні, проте при запаленні можуть бути болючими
Температура шкіри	Тепла/гаряча на дотик	Нормальна, при запаленні підвищена

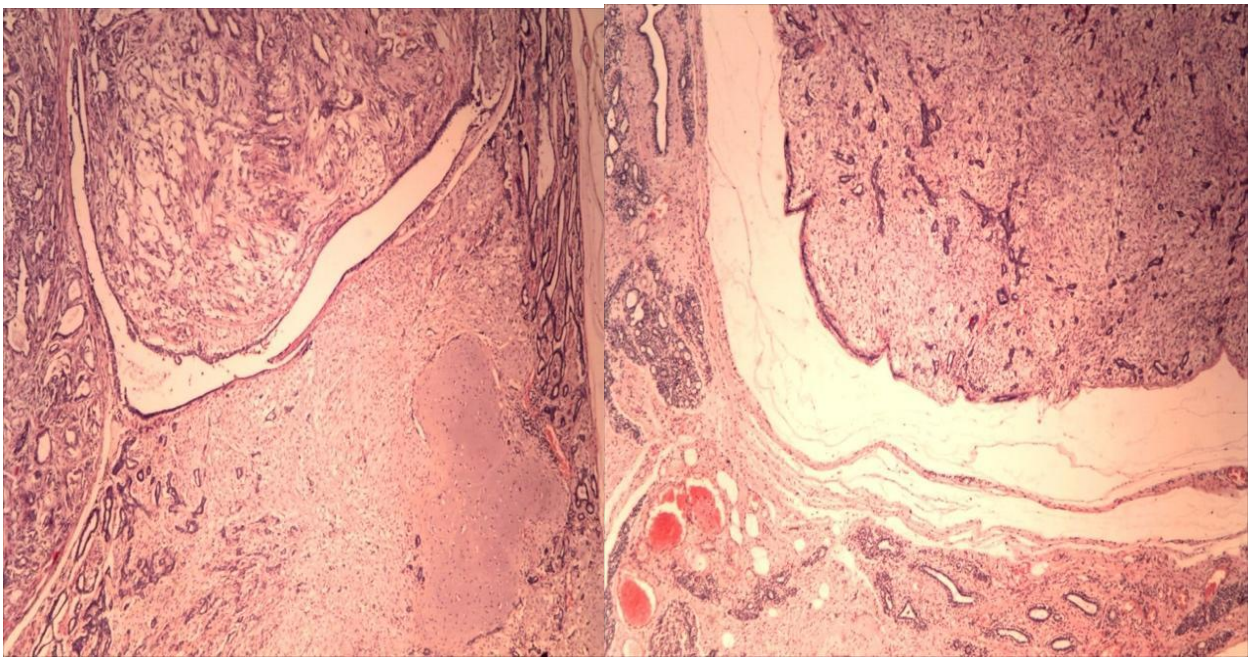
Шкіра над ураженням	Напружена, блискуча, без виразок	Може бути зміщена, атрофічна, іноді з виразками
Виділення з соска	Часто наявні (молокоподібні чи серозні)	Рідко, лише при злоякісному процесі
Супутні симптоми	Поведінкові ознаки псевдовагітності	Частіше локальні симптоми, без змін у поведінці
Прогноз	Зазвичай сприятливий, можлива регресія	Залежить від етіології(доброякісне/злоякісне утворення)

Отже, клінічні прояви мастопатії у сук демонструють значну варіабельність, що зумовлено морфологічним типом захворювання, віком тварини та її фізіологічним станом. Часто мастопатія перебігає субклінічно, без помітних змін у поведінці собак, зазвичай прогресуючи під час тички, лактації або несправжньої щенності. Чітке розмежування клінічних форм мастопатії за симптомами має вирішальне значення для постановки діагнозу, вибору діагностичних методів та подальшого планування терапевтичного або хірургічного лікування.

3.3.2 Патологогістологічні характеристики мастопатій

Патоморфологічні зміни за фіброзно-кістозної хвороби відображають її проліферативний або непроліферативний гістологічний тип, які верифікувались в 20 та 80 % випадків, відповідно. Непроліферативна форма характеризується змінами сполучнотканинного матриксу МЗ, тоді як проліферативна – збільшенням об'єму залозистого компоненту, формуванням аденозних ділянок, розширенням та розгалудженням проток. Загалом, гістопатологічні зміни залежали від тривалості захворювання. Якщо перший етап розвитку мастопатії супроводжувався функціональними порушенням, то в подальшому відбувалось утворення гроздеподібних структур та фіброз сполучнотканинного матриксу залозистої тканини.

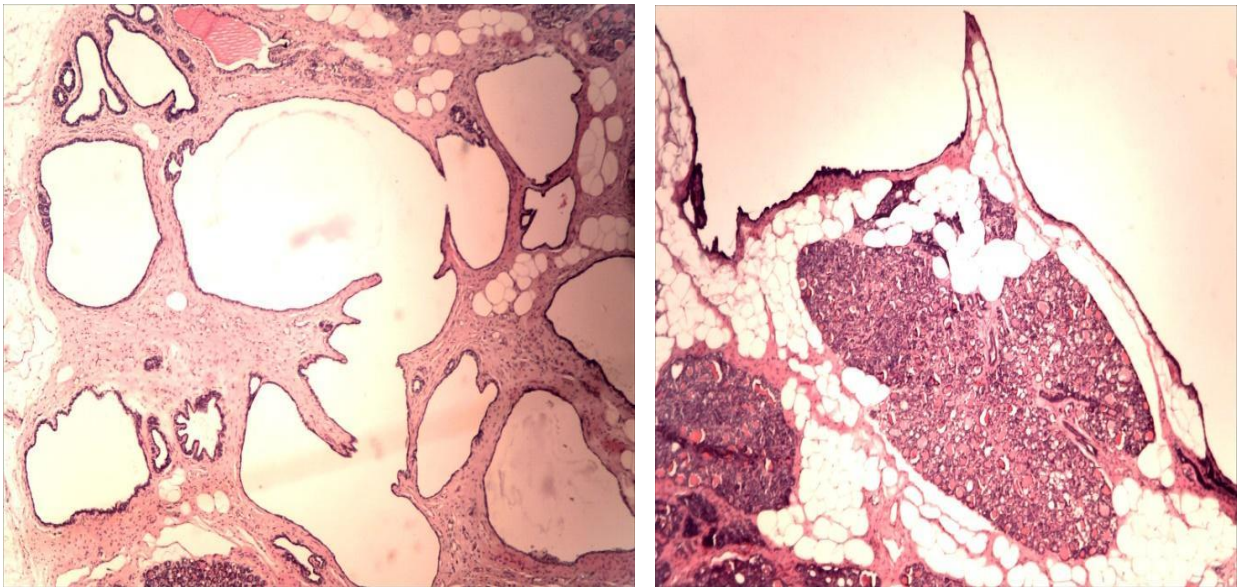
Гістологічна картина фіброзно-кістозної хвороби, непроліферативної форми характеризувалась значним збільшенням обсягу волокнистої сполучної тканини, що призводить до потовщення стінок протоків та міждолькових структур (рис. 3.5). Ці зміни свідчать про активний процес фіброзу, який може мати як реактивний, так і патологічний характер. Окрім цього відмічена присутність різних за розміром, численних кістозних порожнин, заповнених рідким вмістом. Ці утворення формуються внаслідок дистензії (розширення) протоків МЗ, що є результатом зниження їх прохідності.



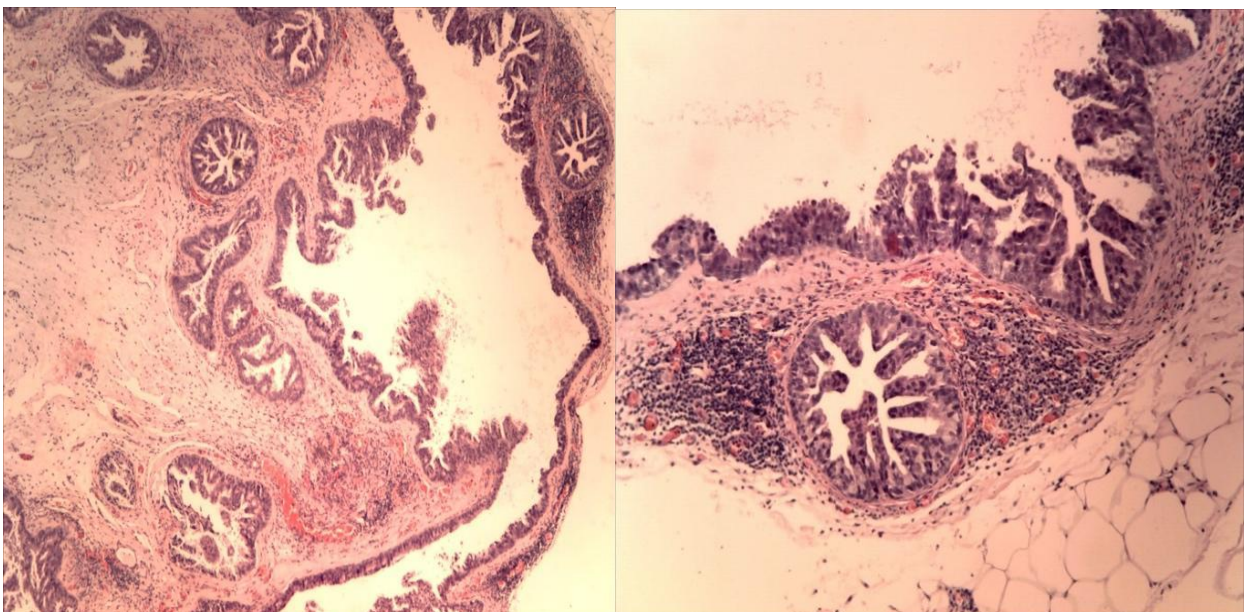
**Рис.3.5 Картина змішаної аденоми та фіброаденоми із значним збільшенням обсягу волокнистої сполучної тканини, потовщенням стінок протоків та міждолькових структур
Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36.×100**

При фіброзно-кістозній мастопатії проліферативної форми спостерігається активне розмноження епітеліальних та міоепітеліальних клітин, які формують два шари, що вистилають протоки та альвеоли, спостерігається утворення нормальних часточок залози, які збільшуються як за розміром, так і за кількістю. У деяких ділянках виявляються невеликі кісти, деякі заповнені однорідною оксифільною масою. Внутрішньопротокові папіломи представлені призматичним епітелієм, що покриває сполучнотканинні вирости, насичені тонкостінними кровоносними судинами.

Строма має ознаки гіалінізації та набряклості, а в стінці папіломи спостерігається лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація (рис.3,6, 3,7)



**Рис.3.6 Картина фіброзно-кістозної хвороби проліферативної форми з явищами часточкової гіперплазії, утворенням множинних кіст
Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.×400.**



**Рис.3.7 Картина фіброзно-кістозної хвороби проліферативної форми з атиповою папілярною проліферацією протокового епітелію (дисплазія 3 ступеню важкості) та формуванням кісти
Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.×400.**

В окремих зразках патологогістологічних зрізів виявлено морфологічні зміни внутрішньопотокового папілярного раку з ділянками інвазії в стінку

протока (рис.3, 7). В прилеглу тканину МЗ росту не відмічається. В тканині МЗ картина фіброзно-кістозної хвороби проліферативної форми з утворенням кіст, явищами атипової внутрішньопротокової проліферації, вогнищами *Cr in situ*, low grade. Це свідчить про те, що фіброзно-кістозні зміни можуть бути передвісниками злоякісних процесів, а також про наявність факторів ризику, які сприяють розвитку раку (рис. 3,9).

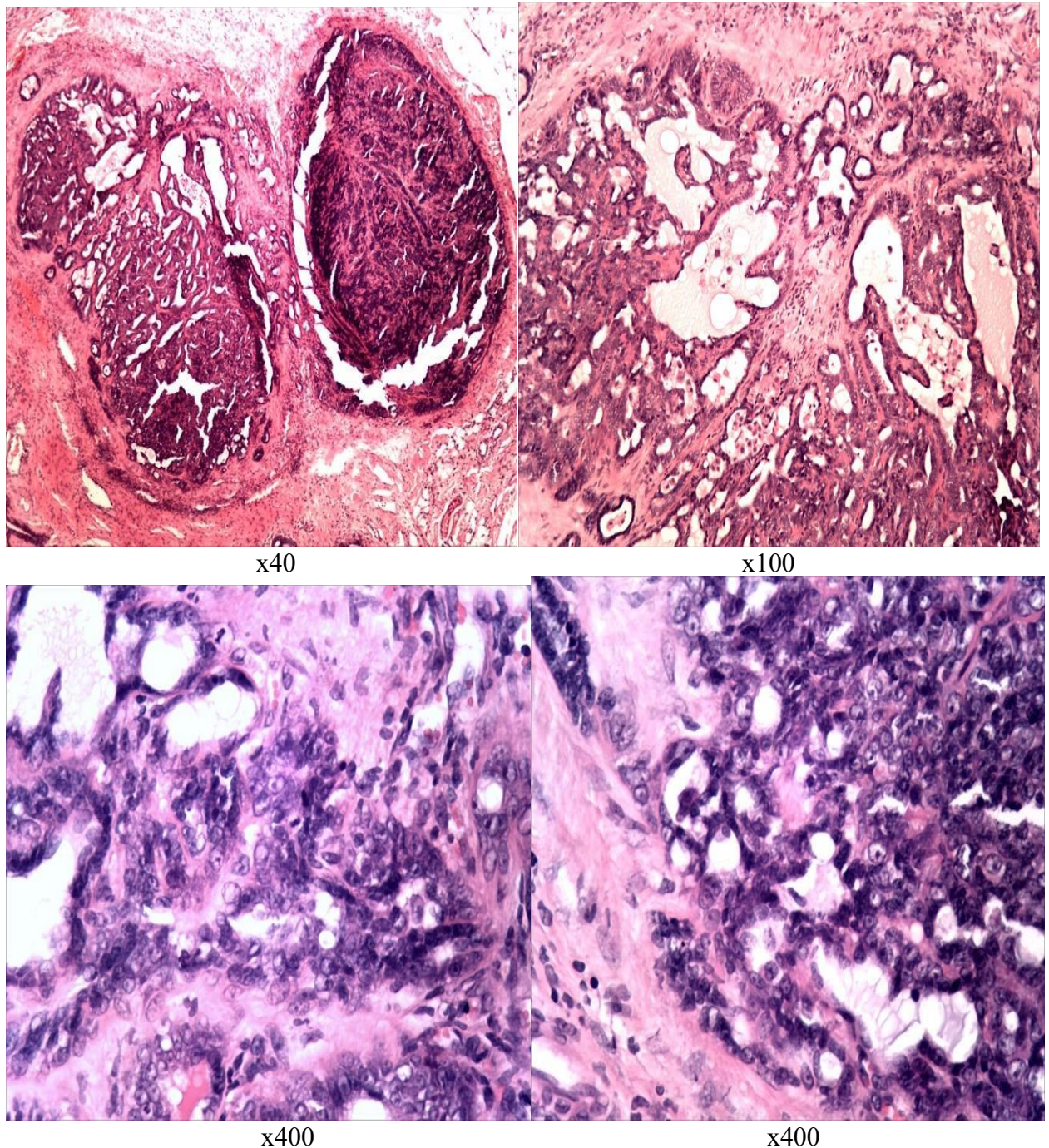
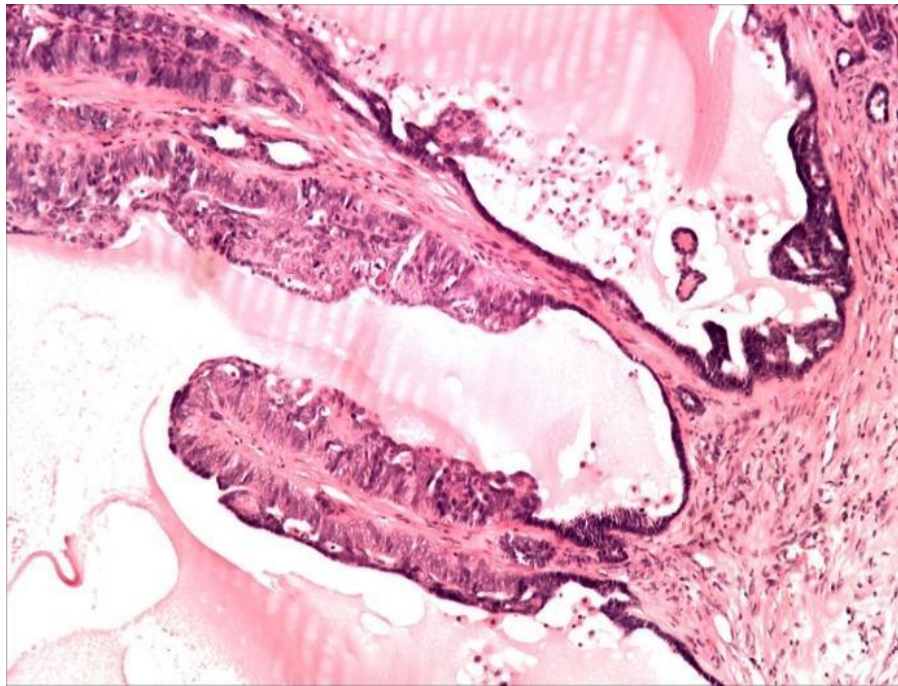


Рис.3,8 Картина внутрішньопротокового папілярного раку з ділянками інвазії в стінку протока Забарвлення: гематоксилін та еозином



x100

Рис.3.9 Картина фіброзно-кістозної хвороби проліферативної форми з явищами атипової внутрішньопротокової проліферації, вогнищами *Cr in situ*, low grade
Забарвлення: гематоксилін та еозином

Отже, гістологічно мастопатія проявляється непроліферативними та проліферативними процесами. Морфологічно, непроліферативна форма мастопатії характеризується кістозним розширенням протоків, без процесів внутрішньопротокової проліферації, фіброзом сполучної тканини, збільшенням кількості залозистих структур, та без ознак клітинної атипії. Ключовою ознакою проліферативної форми мастопатії є епітеліальна гіперплазія без атипії чи з атипією (останнє є ризиком малігнізації новоутворення). Наявність фіброзно-кістозних змін разом з атиповими клітинами та внутрішньопротоковим папілярним раком свідчить про потенційний ризик злякисного переродження, мастопатії, що підкреслює важливість ранньої діагностики та моніторингу таких змін.

3.3.3 Рентгенографічні та ехографічні методи диференціації різних форм мастопатії

Завдяки розвитку сучасних діагностичних технологій та методів, ветеринарна медицина має у своєму арсеналі широкий спектр інструментів для виявлення мастопатій. Це включає клінічні обстеження, ультразвукову та рентгендіагностику (мамографію), біопсію з подальшим гістологічним та імуногістохімічним аналізом, а також молекулярно-біологічні методи, такі як ПЛР та протеомні дослідження. Інтеграція цих методів дозволяє отримати детальну інформацію про морфологічні і молекулярні особливості мастопатій, що є основою для точної діагностики та вибору оптимального лікування (Kudnig & Seguin, 2022).

Проліферативна форма мастопатій на УЗД проявляється гетерогенними утвореннями, зі зміненими ділянками ехогенності, що пов'язано з наявністю як фіброзної, так і залозистої тканини. Спостерігається також посилена васкуляризація, що вказує на активність проліферативного процесу; УЗД із використанням режиму Доплера часто виявляє значний кровоток у ділянках зміненої функціональної тканини МЗ. Контури таких утворень нерівні або нечіткі, що може свідчити про злоякісність або агресивність процесу (рис.3.10).

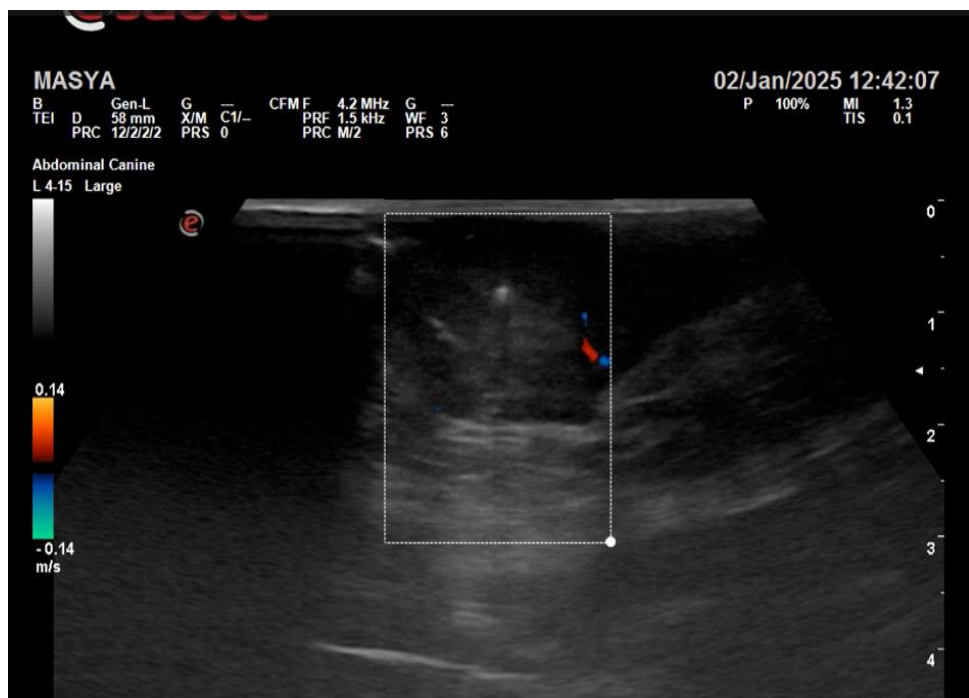


рис. 3.10 Фіброзно-кістозні зміни МЗ собаки (проліферативна форма) на УЗД з доплерівським картуванням

На відмінну від проліферативних форм, непроліферативна форма мастопатії на УЗД виявляє множинні кістозні утворення з чіткими контурами, які мають однорідну ехогенність, що вказує на наявність рідини.

Ці утворення, як правило, гіпоехогенні, що свідчить про накопичення рідини або фіброзної тканини та показують відсутність або слабку васкуляризацію, що вказує на їх доброякісний характер. Контури кістозних утворень зазвичай рівні та чіткі, що також свідчить про їх доброякісність (рис.3.11)

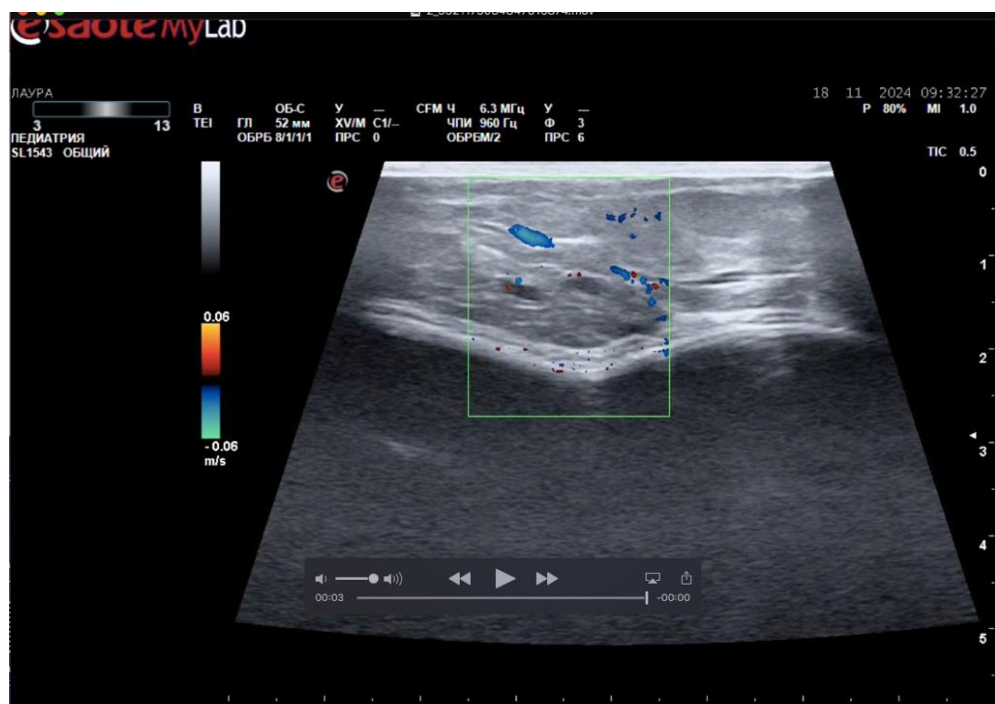


рис.3.11 Фіброзно-кістозні зміни МЗ собаки (непроліферативна форма) на УЗД з доплерівським картуванням

У МЗ собак можлива одночасна наявність як фіброзно-кістозних змін, так і аденом, що свідчить про гістологічну різноманітність патологічних процесів, які можуть перебігати одночасно (рис. 3.12).

Виявлення одночасних фіброзно-кістозних змін та аденом в одному молочному пакеті свідчить про складний патогенез мастопатії, в якому можуть бути залучені як гормональні, так і механічні чинники. Такі коморбідні стани вимагають ретельного клінічного обстеження та гістологічного аналізу для точного визначення природи виявлених змін.

Крім того, важливо врахувати, що множинні патології можуть впливати на клінічні прояви та перебіг захворювання, що ускладнює лікування. Тому дослідження етіології та патогенезу таких комбінованих станів може надати цінну інформацію для розробки індивідуалізованих схем лікування.

Окрім ультразвукового дослідження МЗ, у тварин з мастопатією, також проводили ультразвукове дослідження яєчників, в результаті чого були виявлені випадки полікістозу яєчників. На ультразвукових зображеннях спостерігалось збільшення розмірів яєчників, при збереженні їх контурів, в паренхімі візуалізувались гіпоехогенні округлі утворення, без внутрішніх компонентів (рис.3.13). Це свідчить про наявність множинних кістозних утворень, які можуть бути наслідком ендокринних порушень. Збереження контурів вказує на доброякісний характер змін, що є важливим для диференціації між полікістозом та іншими патологічними станами, такими як злоякісні новоутворення.

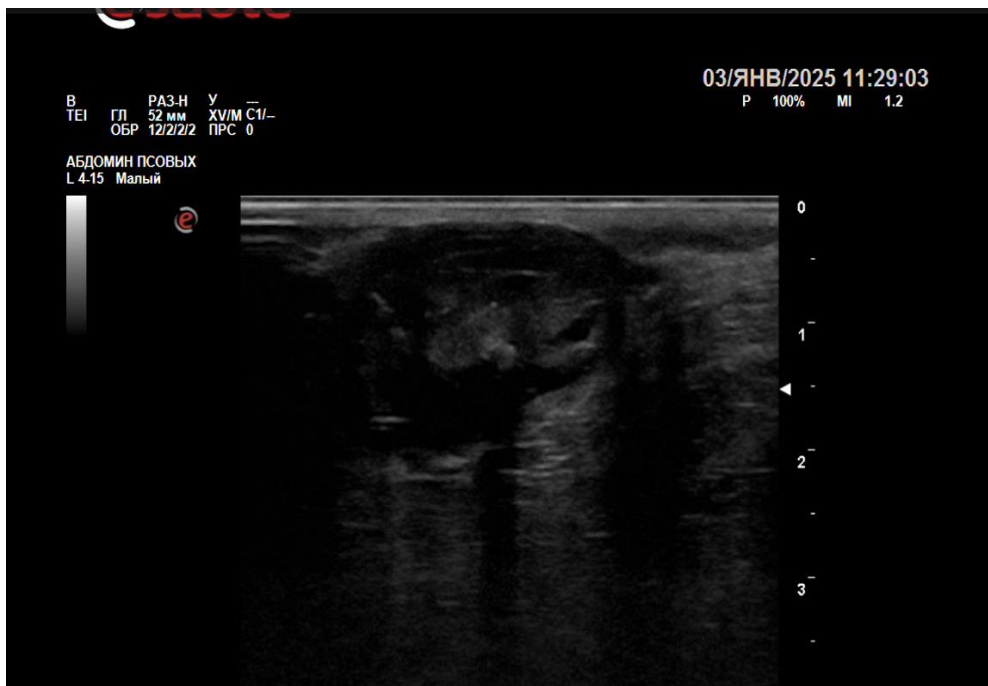


рис.3.12 Мультифокальні кісти та аденома МЗ собаки



рис.3.13 Фолікулярна кіста яєчника

Ці результати свідчать про наявність дисгормональних порушень в організмі, оскільки полікістоз яєчників і мастопатія пов'язані з коливаннями стероїдних гормонів. Спільна присутність цих патологій підкреслює важливість гормональної регуляції у розвитку обох станів, що може вказувати на комплексні порушення в ендокринній системі тварин.

Рентгенографія є одним із ключових методів діагностики патологій МЗ у тварин, що дозволяє оцінити розміри, форму та щільність уражень, виявити кальцифікати та визначити ступінь інвазії патологічного процесу. У ветеринарній онкології рентгенологічне дослідження МЗ використовується не лише для первинної діагностики, а й для оцінки наявності метастазів, (Withrow et al., 2012).

Згідно з дослідженнями Sorenmo et al., 2013, рентгенологічне обстеження є важливим інструментом для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних змін тканин МЗ. Проте, незважаючи на ряд переваг (швидкість проведення, можливість оцінки інвазивності та метастазування), рентгенологічне дослідження, як метод має певні обмеження: низьку чутливість (у порівнянні з УЗД), для оцінки стану м'яких тканин;

ускладнену диференціацію деяких видів новоутворень, без застосування додаткових методів обстеження (цитології, гістології); радіаційне навантаження, яке обмежує частоту використання для тварин з підозрою на доброякісні процеси в тканинах МЗ (Mysak et al., 2018).

При проведенні рентгенографії візуалізують фіброзні зміни у тканинах МЗ – у вигляді щільних сполучнотканинних тяжів, розміщених вздовж часточок із нерівним контуром. За переважання залозистого компоненту визначаються неправильні за формою дрібні вогнищеві тіні, які дають збільшені часточки. Кісти на рентгенівських знімках представляють собою округло-овальні ділянки просвітлення. Внаслідок значних змін, таких як збільшення обсягу фіброзної тканини спостерігалась деформація контурів МЗ (рис.3.14, 3,15)

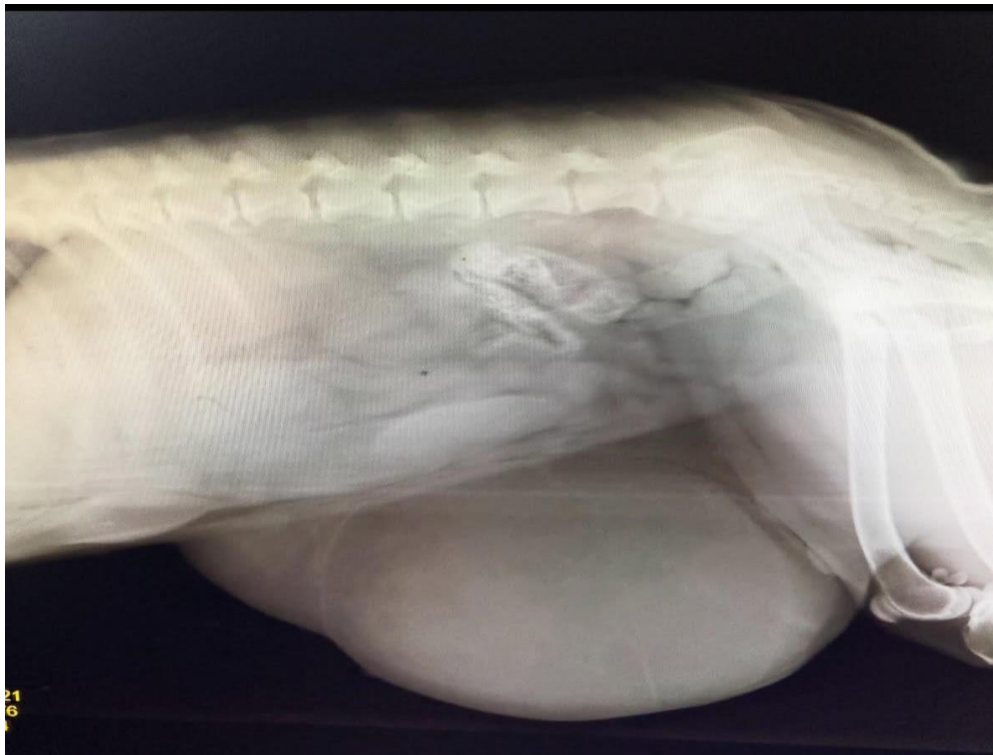


рис.3.14 Рентгенограма черевної порожнини та молочних залоз у собаки, бокова проекція. Велике м'якотканинне утворення у ділянці молочної залози (попередній діагноз фіброаденома МЗ, в краніальній частині новоутворення ділянки вогнищеве затемнення)

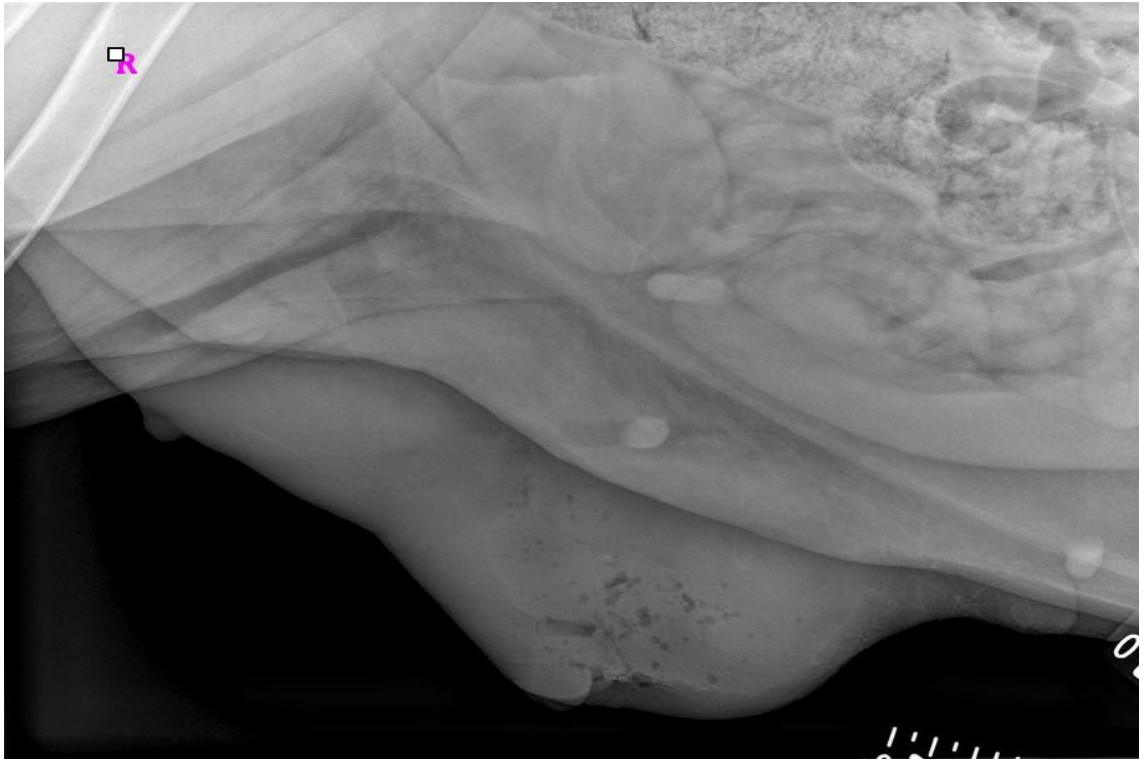


Рис. 3.15. Рентгенологічні ознаки фіброзних змін за мастопатії

Отже, аналіз ультразвукових характеристик, таких як ехогенність, контури, внутрішня структура утворень і васкуляризація, відіграє вирішальну роль у диференціації між різними формами мастопатії.

Зокрема, виявлення гетерогенності, зміненої ехогенності та посиленої васкуляризації може свідчити про наявність агресивних процесів, тоді як однорідні кістозні утворення з чіткими контурами, як правило, вказують на доброякісні зміни.

Окрім цього присутність одночасних фіброзно-кістозних змін та доброякісних новоутворень МЗ, вказує на складний патогенез мастопатії, що асоціюється з гормональними коливаннями, та підтверджує, що мастопатія є передпухлинним станом.

3.3.4 Оцінка гематологічних показників та гормонального статусу за мастопатії у сук

При аналізі основних гематологічних показників крові у сук відмічено достовірне ($p < 0,001$) зниження кількості еритроцитів за вузлової форми

мастопатії, та рівня гемоглобіну, що в очевидь є вторинним проявом анемії хронічного запалення, що супроводжує тривалі патологічні процеси, в тому числі і новоутворення МЗ.

Підвищення ШОЕ в обох групах (64 % від верхньої межі у дифузній формі та 87 %-у вузловій) також свідчить про наявність системної запальної реакції. Більш виражене підвищення у сук за вузлової форми мастопатії, пов'язано з більш активним процесом запалення та ускладненням мастопатії (табл. 3, 16).

Аналіз наведених показників лейкоцитарної формули у собак з мастопатією (дифузною та вузловою) вказує на значні зміни в складі лейкоцитів (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Гематологічні зміни за різних форм мастопатії у сук (n=189)

Показники	Клінічно здорові (n=15)	Мастопатія	
		Дифузна (n=167)	Вузлова (n=22)
(HGB) гемоглобін, г/л	163±2,8	117,8 ±5,98**	109,3±7,22**
(HCT) гематокрит,%	0,49±0,1	40,5±1,9	44,2±2,2
(RBC) еритроцити, Т/л	6,9±0,9	6,08±0,23***	5,55±0,28***
ШОЕ, мм/год	4,2±1,4	6,4±1,4***	8,7±2,4***
(PLT) тромбоцити 10 ⁹ /л	247,4 ± 11,32	389,1 ±20,5	386,5±19,7
(WBC) лейкоцити, 10 ⁹ /л	8,23±0,17	13,5±1,1**	15,2±1,4**
Нейтрофіли паличкоядерні г/л	2,1±0,03	3,4±0,06	4,5±0,06**
Нейтрофіли сегментоядерні г/л	6,2±0,3	6,7±0,5	8,2±0,4

** - P<;0.01; *** - P<;0.001, відносно клінічно здорових тварин

Відмічено підвищення кількості лейкоцитів

($p < 0,01$), що свідчить про активізацію імунної системи у відповідь на патологічний процес, нейтрофілів ($p < 0,001$), що більш характерно для вузлової форми мастопатії. Це вказує на запальні та деструктивні процеси в організмі.

Решта морфологічних показників крові знаходилась в межах фізіологічних норм.

Результати аналізу свідчать про те, що мастопатія у собак супроводжується змінами в лейкоцитарному складі крові, зокрема підвищенням лейкоцитів, та нейтрофілів, що свідчать про прогресуючі запальні реакції в організмі.

Дослідження морфологічного складу крові у собак з мастопатією дозволяє оцінити ступінь тяжкості патологічного процесу в кожному конкретному випадку. Проте, ґрунтуючись лише на морфологічному аналізі крові, не можливо проводити диференційну діагностику.

При біохімічному дослідженні крові виявлено підвищення рівня загального білка майже в двічі відносно референтних норм ($< 0,001$).

За рахунок підвищення фракції глобулінів, що є прогностичною ознакою запального процесу та активізації імунних механізмів організму.

Відзначається зниження процесу синтезу альбумінової фракції в досліджуваній крові собак при мастопатії що є несприятливою ознакою, яка вказує, що в організмі відбувається зниження захисних компенсаторних сил (табл.3.17)

Таблиця 3.17

Зміна біохімічних показників крові за різних форм мастопатії

Показники	Клінічно здорові (n=15)	Мастопатія	
		Дифузна (n=167)	Вузлова (n=22)
Загальний білок г/л	72,8±6,02	78,1±5**	80,6***
Альбуміни, г/л	30,04±3,18	25,1±3,23**	24,6±2,27**
Глобуліни, г/л	42,80±6,14	53,4±4,1**	57,3 ±5,4***

Холестерин, ммоль/л	3,13±0,23	4,63±0,8	5,34±0,8**
Глюкоза ммоль/л	5,94±0,29	4,1 ±0,6	3,8±0,9**
АсАТ од/л	42,20±3,98	44,92±3,22	49,57±5,34
АлАТ од/л	67,65±5,46	47,8±11,3	39,7±12,9*

** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$, відносно клінічно здорових собак

Значне відхилення відмічено у показниках глікогенезу, що у першу чергу пов'язано з окисленням глюкози. Вміст глюкози в крові безпосередньо залежить від глюколітичної функції МЗ при мастопатії та знаходиться у високому ступені достовірності ($p < 0,01$).

Відмічено підвищення рівня холестерину в 2,2 рази у собак з вузловою формою мастопатії, що може бути пов'язано з гормональним дисбалансом (підвищення рівнів естрогену та прогестерону зокрема), що впливає на метаболізм ліпідів, та викликає гіперхолестеринемію.

Також це може бути викликано інсулінорезистентністю.

Внаслідок захворювання розвивається симптом, обумовлений сенсibilізацією організму та антигеном зміненої залозистої тканини МЗ. При цьому мастопатія пов'язана з розвитком імунокомплексного ушкодження тканин і, насамперед, стероїдозалежних гормонів.

У 82,54 % тварин спостерігається статистично достовірне підвищення цих показників.

Аналіз показників АсАТ і АлАТ необхідно розглядати не окремо, а одночасно, оскільки вони відповідають за функціональний стан печінки та функціонуючої МЗ.

Оцінка змін гормонального фону у сук за кістозно-фіброзної хвороби вказує на його дисбаланс, який проявлявся достовірним підвищенням рівня: фолікулостимулюючого гормону в 1,6 рази ($P < 0,001$), пролактину – в 1,4 ($P < 0,01$) – 1,6 ($P < 0,001$) рази, естрадіолу – в 1,5 – 1,8 рази ($P < 0,001$) на тлі зниження вмісту прогестерону в 1,7 – 2 рази ($P < 0,001$) (табл. 3,18).

Таблиця 3,18

Гормональний статус сук із мастопатією (стадія анеструсу)

Показники	Клінічно здорові (n=15)	Мастопатія	
		Дифузна (n=167)	Вузлова (n=22)
Фолікулостимулюючий гормон мМО/л	4,2±0,3	6,9±0,5***	6,7±0,5***
Прогестерон, нмоль/л	2,2±0,2	1,3±0,2***	1,1±0,1***
Пролактин мМО/л	9,6±0,6	13,2±0,4**	15,1±0,7***
Естрадіол нмоль/л	197,1±13,0	357,9±14,4***	326,4±22,3***

** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$, відносно показників клінічно здорових тварин

Біохімічне дослідження крові собак з мастопатією демонструє зміни в показниках метаболізму. Підвищення рівня загального білка в двічі ($< 0,001$), за рахунок підвищення фракції глобулінів. При цьому знижується синтез альбумінової фракції, що вказує на зниження компенсаторних можливостей організму.

Додатково, відхилення у показниках глікогенезу та підвищення рівня глюкози свідчать про порушення метаболізму в МЗ. Значне підвищення рівня холестерину у собак з вузловою формою мастопатії може бути зумовлено гормональним дисбалансом, який впливає на метаболізм ліпідів, а також інсулінорезистентністю. Ці зміни підкреслюють необхідність комплексного підходу до діагностики та лікування мастопатії, враховуючи біохімічні показники як важливий аспект для моніторингу стану здоров'я тварин.

Аналіз змін гормонального фону у сук з кістозно-фіброзною хворобою свідчить про виражений гормональний дисбаланс. Ці зміни вказують на активізацію гіпофізарно-яєчникової системи, що може бути наслідком порушення фізіологічних механізмів регуляції репродуктивної функції. Водночас, спостерігалось значне зниження рівня прогестерону в 1,7 – 2 рази,

що свідчить про недостатність лютеїнової фази циклу і може бути пов'язано з аномальною проліферацією епітеліальних клітин у МЗ.

3.3.5 Діагностична цінність визначення рівнів СЕА та СА 15-3 у сук за змішаних пухлин МЗ

Дослідження біомаркерів, які можна виміряти в крові, є важливим аспектом як у медицині людини, так і у ветеринарії (Henry, 2010; Church et al., 2012). Біомаркери, за визначенням, є об'єктивно вимірними індикаторами біологічних або патогенних процесів. Вони здатні надавати цінну інформацію про наявність злоякісного новоутворення та його біологічну поведінку (Strimbu & Tavel, 2010). Отримана інформація суттєво допомагає у постановці діагнозу, прогнозуванні перебігу захворювання та прийнятті рішень щодо терапевтичних стратегій.

Наразі кількість комерційно доступних сироваткових онкомаркерів для собак є обмеженою. До таких маркерів належать карциноембріональний антиген (СЕА) та альфа-фетопротеїн, які мають клінічне застосування (Marchesi et al., 2007).

Оцінка рівня онкомаркерів у сук за патології МЗ дозволила встановити наступні закономірності експресії карциноембріонального і ракового антигенів (табл. 3,19).

У клінічно здорових тварин експресія СЕА становила $0,14 \pm 0,03$ ng/ml, СА 15-3 – $3,65 \pm 0,48$ IU/ml. У тварин із наявністю фіброзно-кістозної хвороби їх рівні перевищували референтні значення: СЕА – в 3,9 рази ($P < 0,01$), СА 15-3 – 2,5 разів ($P < 0,001$). У сук, в яких діагностована мастопатія та злоякісні новоутворення МЗ експресія СЕА була вищою, відносно клінічно здорових тварин – в 20,6 разів ($P < 0,001$), собак із мастопатією – 13,8 рази ($P < 0,001$), фіброзно-кістозною хворобою і доброякісними неоплазіями – в 5,3 рази ($P < 0,001$), СА 15-3 – в 3,6 ($P < 0,001$), 2,5 ($P < 0,001$) та 1,4 ($P < 0,01$) рази, відповідно.

Таблиця 3,19

Рівень онкомаркерів у сук із неоплазіями МЗ

Групи тварин	CEA(ng/ml)	CA 15-3 (IU/ml)
Референтні показники	0,00-0,23	0,0–7,00
Клінічно здорові (n=15)	0,14±0,03	3,65±0,48
Мастопатія (n=28)	0,21±0,08	5,19±1,23
Мастопатія +доброякісні пухлини (n=17)	0,55±0,2**	8,97±1,19***
Мастопатія +злякісні неоплазії (n=21)	2,89±1,27*** ^{◇◇} ^{°°}	12,96±1,36*** ^{◇◇} ^{°°}

** - P<0,01; *** - P<0,001, відносно показників клінічно здорових тварин

◇◇ - P<0,001, відносно показників сук із мастопатією

°° - P<0,01; °°° - P<0,001, відносно собак мастопатія+доброякісні пухлини

Отримані результати свідчать про значущу кореляцію між рівнями експресії біомаркерів CEA та CA 15-3 і наявністю мастопатії, а також злякісних новоутворень МЗ у сук. Підвищені концентрації CEA у тварин з фіброзно-кістозною хворобою, а особливо у тих, у кого діагностовано злякісні новоутворення, вказують на потенційне використання цього маркера як засобу для діагностики та моніторингу прогресії патологічного процесу.

Зокрема, експресія CEA, що перевищує нормальні значення в 20,6 разів у сук з злякісними новоутвореннями у порівнянні з клінічно здоровими тваринами, свідчить про активний онкогенез, оскільки цей маркер є продуктом, що секретується злякісними клітинами.

За мастопатії, що супроводжується фіброзно-кістозними змінами, підвищений рівень CEA може свідчити про наявність прогресуючого пухлинного процесу, що вказує на ризик переродження доброякісних утворень у злякісні.

Рівні експресії CA 15-3, які підвищуються у відповідь на розвиток новоутворень МЗ, також пов'язані з еволюцією патологічних змін у тканинах, що є характерними для мастопатії. Зокрема, це може бути наслідком

дисфункції МЗ, викликані гормональними змінами, які супроводжують мастопатію.

Крім того, як СЕА, так і СА 15-3 можуть бути чутливими маркерами запальних процесів у МЗ, які також можуть сприяти розвитку мастопатії. Хронічне запалення, яке часто супроводжує фіброзно-кістозну хворобу, може активувати продукцію цих маркерів, що свідчить про їхню участь у патогенезі мастопатії.

Таким чином, результати дослідження мають важливе значення для подальшого розвитку діагностичних стратегій, спрямованих на раннє виявлення і моніторинг мастопатії та інших новоутворень молочної залози у собак. Це підкреслює необхідність подальших досліджень, які можуть допомогти в уточненні патогенезу цих захворювань та вдосконаленні терапевтичних підходів.

Оцінка діагностичної значимості різних методів діагностики мастопатії у собак представлено у таблиці 3,20

Таблиця 3,20

Взаємозв'язок діагностичних критеріїв за мастопатії у сук

Дослідження	Мастопатія	
	дифузна форма	вузлова форма
Клінічні	Больова реакція незначного ступеня, функціональна тканина молочної залози залежно від тривалості захворювання характеризується зернистою структурою, до якої в подальшому додаються ущільнені еластичні ділянки (фіброз), об'єм яких поступово збільшується.	Біль реєструється не завжди, визначають щільні вузлики частіше незначного розміру, витікання із соска
Ультрасонографія	Верифікується гіперплазія залозистих часточок і розширення молочних протоків. За тривалого	Встановлює гіперплазію залозистих часточок, кісти, оточені ділянками

	перебігу хвороби додатково визначають структурні порушення залозистої тканини, вогнища фіброзу, розширення молочних протоколів, кісти	фіброзу, розширені молочні протоки,
Рентгенографія	За дисгормональні дисплазії зміни не визначаються. За розвитку фіброзу паренхіма набуває неоднорідного характеру	Візуалізуються щільні округлі ділянки (вогнищеві звапнення) та кістозні порожнини
Гістологія	Верифікують розширення молочних протоків та атрофію альвеолярних часточок, в подальшому – наявність атрофованого епітелію, великих клітин з еозинофільною цитоплазмою	Характеризується залозисто-сосочковими, солідними та трабекулярними ділянками
Визначення гормонального статусу	Підвищення рівня естрадіолу, фолікулостимулюючого гормону, пролактину на тлі зниження концентрації прогестерону	
Онкомаркери: карциноембріональний (СЕА) і раковий антиген (СА 15-3)	На межі верхнього кордону референтних значень	

Кожен із діагностичних критеріїв за мастопатії у сук є складовим елементом комплексного підходу до встановлення діагнозу, при цьому кожен з них виконує специфічну функцію, взаємно доповнюючи один одного:

- клінічне обстеження дозволяє виявити первинні ознаки патології та визначає доцільність подальшого діагностичного пошуку;
- УЗД діагностика забезпечує візуалізацію морфологічних змін тканини МЗ (кісти, потовщення строми, неоднорідність структури);
- рентген діагностика, хоч і не є рутинним методом, у загальній схемі діагностики новоутворень МЗ, проте може бути корисним для виключення кальцифікатів (ознаки хронічного процесу або мінералізовані кісти), для оцінки поширення ураження в глибоких шарах (якщо УЗД має обмежену

візуалізацію). Рентген доповнює УЗД діагностику, особливо якщо є підозра на злоякісне переродження, або для оцінки змін у прилеглих тканинах чи для вивлення метастазів, наприклад у легенях (рентген грудної клітки);

- гістологічне дослідження є ключовим у верифікації діагнозу, дозволяючи встановити ступінь фіброзу, проліферації епітелію МЗ та наявність атипії;

- біохімічний аналіз (зокрема гормональний профіль) дозволяє оцінити рівень статевих гормонів (естроген, прогестерон, пролактин), що підтверджує ендокринозалежну природу мастопатії.

Для відображення клініко-патогенетичних та гістопатологічних особливостей кістозно-фіброзної хвороби МЗ у собак пропонується наступна схема її комплексної діагностики (рис. 3,16).

Алгоритм діагностики та лікування мастопатії базується на комплексному підході, який передбачає застосування клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження з метою визначення нозологічної форми захворювання та вибору оптимальної схеми лікування.

Перший етап – первинний прийом, включає збір анамнезу з урахуванням віку, репродуктивного статусу, попередніх захворювань та терапії; клінічне дослідження, що включає пальпацію МЗ та поверхневих лімфатичних вузлів; інструментальні методи обстеження, із застосуванням рентгенографії та узд для оцінки структурних змін; цитологічне або гістологічне дослідження – для визначення морфологічної природи новоутворення.

Другий етап – встановлення діагнозу.

На основі результатів, отриманих на першому етапі проводять диференціацію новоутворень на злоякісні, доброякісні та мастопатії. Злоякісні новоутворення поребують додаткового визначення клінічної стадії та вибору між консервативним та оперативним методами лікування. Доброякісні новоутворення підлягають динамічному спостереженню або хірургічному видаленню. Мастопатії (фіброзно-кістозна хвороба, гіперплазії та процеси запалення) потребують патогенетичної терапії.

Третій етап – додаткові дослідження.

За необхідності проводять оцінку гомонального статусу, з метою встановлення етіологічного чинника. Визначають онкомаркери (СЕА, СА 15-3) для оцінки проліферативної активності пухлинного процесу та для моніторингу лікування.

Четвертий етап – аналіз отриманих результатів та вибір лікування.

В залежності від встановленого діагнозу проводять хірургічне лікування, чи консервативну терапію, яка включає гормональну, протизапальну, симптоматичну та імунотерапію.

Застосування зазначеної схеми дозволяє своєчасно диференціювати патології МЗ у собак та оптимізувати підхід до лікування відповідно до морфологічної характеристики змін.

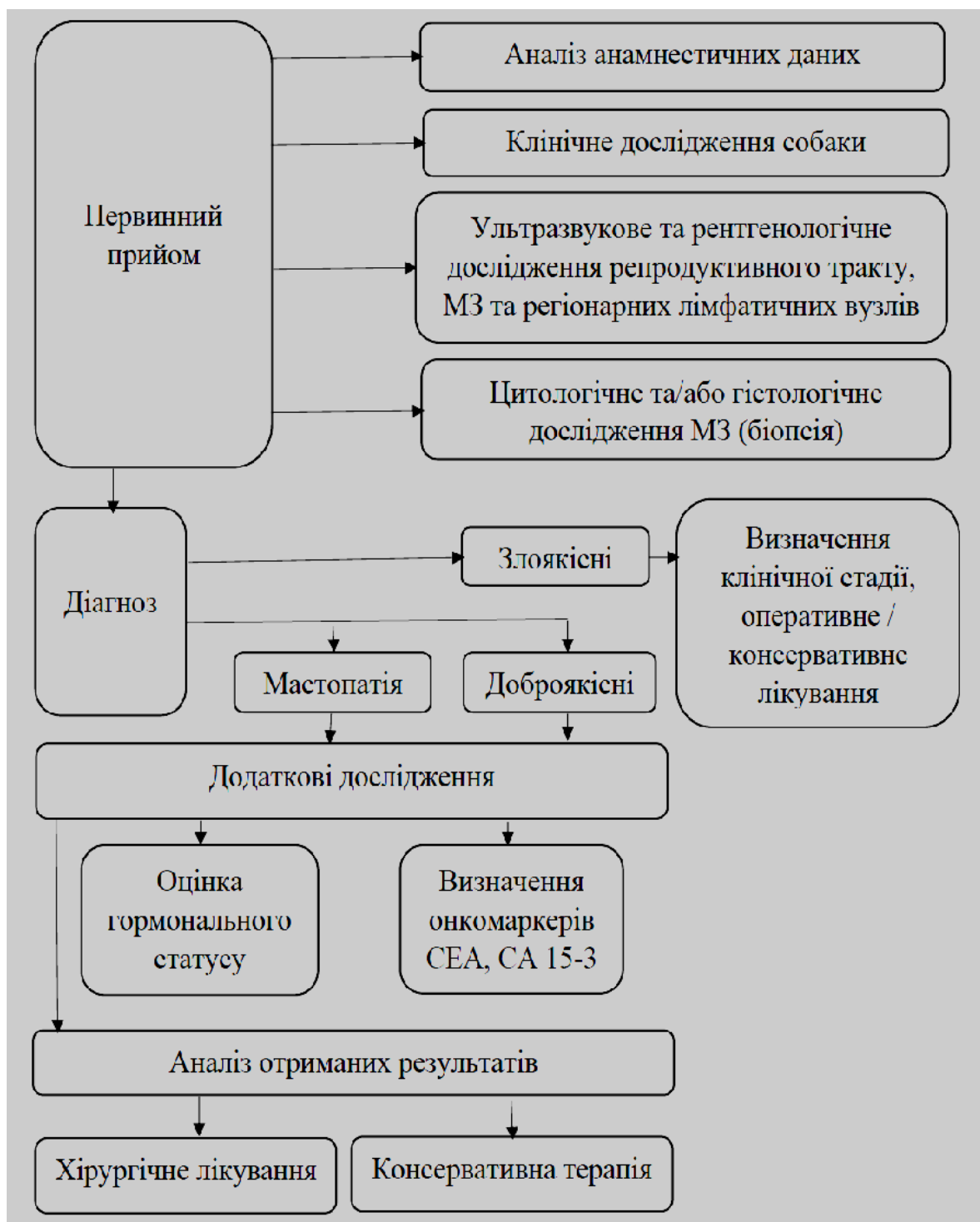


рис. 3,16 Схеми діагностики мастопатії

3.3.6 Клінічна апробація комплексної схеми лікування сук за мастопатії

Мастопатія є поліетіологічним захворюванням, що супроводжується проліферативними та дисгормональними змінами тканин МЗ. Одним із ефективних підходів до лікування є застосування метформіну-бігуаніду, який впливає на метаболічні та проліферативні процеси.

Метформін є активатором АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК), яка ігібує шлях mTOR, цим самим знижуючи проліферативну активність клітин. Важливим є також його вплив на гормональний гомеостаз, зокрема зниження рівня інсуліну та інсуліноподібного фактору росту (IGF), сприяє пригніченню гіперпластичних процесів у МЗ. Метформін модулює обмін естрогенів, зменшуючи рівень біоактивного естрадіолу. Додатково він має протизапальний ефект, що пов'язано зі зниженням експресії цитокінів, таких як IL-6 та TNF- α .

Поєднання метформіну з іншими препаратами дозволяє посилити його терапевтичний ефект та впливати на різні ланки патогенезу мастопатії. Тамоксифен, як селективний модулятор естрогенових рецепторів, блокує їх активацію в тканині МЗ, що пригнічує процеси проліферації. У комбінації з метформіном, відмічається синергетичний ефект завдяки додатковому зниженню біодоступності естрогенів та пригніченню проліферативних сигнальних шляхів.

Застосування достинексу (каберголіну), впливає на секрецію пролактину. Оскільки пролактин стимулює проліферацію епітелію молочних протоків, його зниження сприяє регресії гіперпластичних процесів, а метформін сприяє цьому ефекту, через пригнічення пролактин-асоційованих сигнальних шляхів. Індол-3-карбінол (природній регулятор естрогенового обміну) у поєднанні з метформіном посилює антиестрогеновий ефект, що додатково знижує проліферативну стимуляцію тканин МЗ.

Значну роль у лікуванні мастопатії відіграє системна ензимотерапія. Застосування вобензиму, який має протизапальну, антифібротичну, імуномодулюючу дію, сприяє зменшенню набряку, покращенню

мікроциркуляції. У комплексі з метформіном, вобензин додатково знижує рівень протизапальних факторів, що знижує ризик прогресування мастопатії.

Оскільки печінка відіграє важливу роль у біотрансформації стероїдних гормонів, доцільним є включення у схему лікування гепатопротекторів. Гепавікел покращує функції печінки, та сприяє детоксикації естрогенів. Оскільки метформін впливає на обмін глюкози в печінці, їхнє поєднання допомагає зменшити токсичне навантаження на організм, особливо при тривалому лікуванні гормональними препаратами.

Клінічна та патоморфологічна оцінка проведеного лікування собак із мастопатією (табл. 3,21) вказує на те, що включення до терапевтичного протоколу метформіну обумовлювала підвищення його ефективності на 9 %, на тлі скорочення термінів видужання.

Зокрема, додаткове призначення метформіну дозволило збільшити кількість видужавших тварин: протягом перших 4 тижнів на 8 % (з 5 до 13), других 4 тижнів – на 10 % (з 47 до 57 %). Загалом, вже через 2 місяці лікування позитивний ефект досягнути у 70 % собак, тоді як у контролі – 53 %.

Таблиця 3.21

Ефективність лікування собак із мастопатією за клініко-морфологічними критеріями

Група	Загальна кількість	Одужало		Період спостереження, тижнів							
		n	%	2		4		8		12	
				N	%	n	%	n	%	n	%
Контрольна	23	19	83	-	-	1	5	9	47	9	47
Дослідна	25	23	92	1	4	2	9	13	57	7	30

Застосування метформіну у комплексній схемі лікування мастопатії сприяло регресії патологічних змін у тканинах МЗ, що підтверджується даними ультразвукового дослідження та рентгенографії.

За результатами УЗД відмічали зменшення товщини парехіми МЗ та нормалізацію ехоструктури – зменшення гіперехогенних ділянок, що

відповідали за процеси фіброзу, та нормалізацію співвідношення жирової та залозистої тканини; значше зменшення в деяких випадках зникнення кіст (виявлялись як гіпоехогенні утворення з чіткими контурами); зменшення ділянок фіброзу та покращення васкуляризації.

За результатами рентгену відмічали зниження загальної рентгенощільності тканини, що пов'язано із зменшенням набряку, фіброзу та гіперплазії МЗ. Зменшення у розмірі та зникнення вузлових утворень та мікрокальцифікатів. Відновлення природнього співвідношення жирової та залозистої тканини, що проявляється рівномірним рентгеноконтрастним фоном.

Аналіз динаміки змін показників гормонального статусу вказує, що застосування у комплексному лікуванні метформіну забезпечувало більш раннє їх відновлення – на 4 тижні лікування, порівняно із 8 тижнем у контролі (табл. 3.22).

У собак дослідної групи, відносно початкового рівня у хворих тварин, через 4 тижні, відбувалось зниження ($P < 0,001$): рівня фолікулостимулюючого гормону в 1,4 раза, пролактину – в 1,5 рази, естрадіолу – в 1,6 раза на тлі підвищення концентрації пролактину в 1,6 раза.

При цьому у собак контрольної групи, відповідні значення складали – 1,3; 1,2; 1,4 та 1,3 раза.

По проходженню 8 тижнів лікування в обох групах концентрація фолікулостимулюючого гормону, прогестерону, естрадіолу і пролактину відповідали показникам клінічно здорових тварин та впродовж наступних 4 тижнів суттєво не змінювалась.

Таблиця 3,22

Динаміка рівня гормонів за лікування сук із дифузною мастопатією

Група	До лікування	Період спостереження, тижнів			
		2	4	8	12
Фолікулостимулюючий гормон, мМО/л (клінічно здорові - 4,2±0,3 мМО/л)					
контрольна (n=23)	6,7±0,4	5,8±0,7	5,3±0,4**	4,7±0,3***	4,4±0,5***
дослідна (n=25)	6,9±0,7	6,2±0,6	5,0±0,6***	4,8±0,4***	4,1±0,3***
Прогестерон, нмоль/л (клінічно здорові – 2,2±0,2 нмоль/л)					
контрольна (n=23)	1,1±0,1	1,4±0,4	1,4±0,3	1,9±0,3***	2,2±0,2***
дослідна (n=25)	1,1±0,2	1,3±0,4	1,8±0,2***	2,2±0,2***	2,3±0,3***
Пролактин, мМО/л (клінічно здорові - 9.6±0,6 мМО/л)					
контрольна (n=23)	14,9±0,4	13,0±0,5**	12,7±0,6**	10,2±0,8***	9,6±0,7***
дослідна (n=25)	15,0±0,7	12,3±0,4***	10,1±0,6***	9,9±0,5***	9,5±0,7***
Естрадіол, пмоль/л (клінічно здорові – 197,1±13,0 пмоль/л)					
контрольна (n=23)	365,4±18,9	322,3±29,9	253,3±12,9***	219,9±18,2***	199,8±16,9** *
дослідна (n=25)	372,1±22,8	313,5±22,3	227,8±19,4***	216,7±20,2***	205,2±18,4** *

** - P<0,01; *** - P<0,001, відносно показників до початку лікування

Подальше спостереження за пацієнтами упродовж 6 місяців засвідчило наступне (табл. 3.23). Призначення терапевтичного протоколу, до складу якого входить метформін, знижувало ризик подальшого прогресування захворювання упродовж 24 тижнів спостереження на 19 %, що реєструвалось не раніше 4 тижнів після закінчення курсу лікування (у 11 % тварин).

При цьому у контрольній групі протягом цього ж періоду (8 тижнів) появу нових структурних змін функціональної тканини МЗ реєстрували у 18 % сук.

За використання контрольного протоколу (тамоксифен, достинекс, індол 3-карбінол OS, вобензим, гепа-вікел) прогресування через 12-24 місяці після завершення лікування діагностували у 37 % тварин, тоді як додаткове призначення метформіну збільшило цей показник на 30 % (до 67 %).

Таблиця 3,23

Прогресування захворювання після лікування сук із мастопатією

Група	Загальна кількість	Прогресування захворювання		Період спостереження, тижнів							
		n	%	2		4		8		12	
				n	%	n	%	n	%	n	%
Контрольна	23	11	58	1	9	1	9	5	45	4	37
Дослідна	25	9	39	-	-	1	11	2	22	6	67

Висновок до розділу 3.

Отже, аналізуючи результати власних досліджень слід відмітити ефективність комплексного лікування мастопатії у сук з використанням препарату метформіну, в поєднанні з іншими терапевтичними засобами, яке продемонструвало значне покращення клінічних та патоморфологічних показників.

Включення метформіну до терапевтичного протоколу призвело до зниження рівнів гормонів, фолікулостимулюючого в 1,4 раза, пролактину – в 1,5 рази, естрадіолу – в 1,6 раза на тлі підвищення концентрації пролактину в 1,6 раза.

Ультразвукові та рентгенографічні дослідження підтвердили регресію патологічних змін у тканинах МЗ, що проявилось у зменшенні товщини паренхіми, зникненні кістозних утворень і покращенні васкуляризації. Динаміка одужання тварин свідчить про підвищення ефективності лікування

на 9 % і скорочення термінів видужання, зокрема, значно збільшилась кількість видужавших тварин упродовж перших 4 тижнів.

Подальше спостереження за пацієнтами вказує на зниження ризику прогресування захворювання у дослідній групі, в порівнянні з контрольною. Це підкреслює важливість метформіну в комплексній терапії мастопатії, оскільки його застосування не лише покращує клінічні результати, але й стабілізує гормональний статус, що є критично важливим для запобігання рецидивам захворювання.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мастопатії є найбільш поширеними патологіями МЗ, що зумовлює актуальність їх дослідження як у ветеринарній так і гуманній медицині.

Частка мастопатії в структурі новоутворень МЗ є досить високою, та в середньому становить 25% від загальної кількості. Ці дані співпадають з рядом попередніх досліджень щодо поширеності мастопатій (Єсіна Е., Білий Д., 2012).

Аналізуючи амбулаторні дані ветеринарних клінік міст Дніпро та Запоріжжя, спостерігається тенденція до стійкого зростання кількості випадків новоутворень МЗ у тварин на протязі 3 років. У Дніпрі відсоток приросту захворюваності становить 80,45 %, а в Запоріжжі -73,11 %. Вочевидь такі високі відсотки пов'язані із збільшенням популяції домашніх тварин, високими темпами урбанізації та свідчать про канцерогенний вплив факторів навколишнього середовища, що також узгоджується з результатами досліджень (Білий, 2015).

На основі патогістологічного дослідження біоптатів у сук, проведеного за класифікацією Goldschmidt et al. (2011), було верифіковано ряд злоякісних та доброякісних уражень МЗ. Серед виявлених злоякісних новоутворень переважну частку склали злоякісні епітеліальні новоутворення, які були

діагностовані у 545 випадках, що становить 90,5 % від загальної кількості (95 % СІ: 86 % -97 %). Серед них найбільшу частку займає протокова карцинома, яка діагностована у 150 випадках (25,0 %, 95% СІ: 2–28%). Серед доброякісних новоутворень МЗ найчастіше діагностували фіброаденому (117 випадків, 20,6 %, 95 % СІ: 19–23 %), доброякісну змішану пухлину (102 випадки, 18,0 %, 95 % СІ: 17–19 %) та внутрішньопротокову папілярну аденому (101 випадок, 17,8 %, 95% СІ: 16–20 %).

Що стосується гістопатології мастопатії, то найбільш поширеними змінами є регулярна гіперплазія з фіброзом (міждолькова волокниста сполучна тканина) (94 випадки, 24,0 %, 95 % СІ: 21–27 %), ектазія протоки (89 випадків, 22,8 %, 95% СІ: 19–27 %) та часточкова гіперплазія (аденоз) (66 випадків, 16,9 %, 95 % СІ: 15–18 %).

Згідно досліджень (2010 – 2012 рр.) встановлено, що за даними лікарень ветеринарної медицини, міста Дніпро, ФКХ становила 28,57 % усіх патологічних змін функціональної тканини МЗ (Єсіна & Білий, 2012).

Питання породної сприйнятливості до новоутворень МЗ залишається предметом наукових дискусій. Згідно з дослідженням *Banchi et al.* (2022), ризик виникнення доброякісних пухлин молочної залози є вищим у собак великих порід (53,6 %), тоді як злоякісні пухлини частіше спостерігаються у представників карликових та малих порід (59 %). При цьому не було виявлено достовірної різниці у частоті пухлинного ураження МЗ між чистопородними тваринами та метисами. У той же час, дослідження *Varma et al.* (2021) свідчить про те, що чистопородні собаки мають вищу схильність до неоплазій МЗ. Більшість із них представлена метисами (23,5%), у породному аспекті – цвергшнауцерами та стандартними таксами (11,9) (*Salautin et al.*, 2019).

За даними 12 річного ретроспективного дослідження пацієнтів з онкологією в клініці дрібних тварин Університету ветеринарної медицини та фармакології (UVMP) в Кошиці, мастопатії складала 5,8 % у структурі ураження МЗ. Пік захворюваності був виявлений у 10–14 річних метисів (24,7

%), кокер-спанієлів (13,2) та пуделів (11,2) (Valencakova-Agyagosova et al., 2011).

Порідний аспект поширеності мастопатій у собак має велике значення для розуміння ризиків розвитку цього захворювання у різних порід. Попри невивченість цієї теми, встановлено що мастопатія частіше зустрічається у тих порід, що схильні до гормональних дисбалансів або мають генетичну predisпозицію до захворювань МЗ. До таких порід належать пуделі (15-20 %), йоркширські тер'єри (10–15), кокер-спанієлі (10–12), джек-рассел тер'єри (5 – 8), басед-хаунди (5–7), маленькі та середні породи (25–30), (Valencakova-Agyagosova et al., 2011).

Ці відсотки є орієнтовними та відображають відносну частоту випадків мастопатії серед порід, де захворювання зустрічається найчастіше, та корелюють в залежності від умов утримання, генетичних факторів, вчасності надання ветеринарної допомоги (Valencakova-Agyagosova et al., 2011), (Михаленко & Кмітевич, 2019), (Bearss, 2011).

Незалежно від того, що породна схильність до новоутворень МЗ досить відома, вона може істотно варіювати залежно від фенотипу та екогеографічних факторів. Найбільш сприйнятливими до мастопатії є суки німецької вівчарки та лабрадора ретривера: у структурі захворюваності їхня частка становить 12,5 % (95 % CI: 11–14 %) та 10,0 % (95 % CI: 9–11%) відповідно. Серед порід, у яких захворюваність не перевищує 6%, є йоркширські тер'єри (5,8 %, 95 % CI: 5–8 %), ротвейлери (5,0 %, 95 % CI: 4–7 %), пекінеси (4,2 %, 95 % CI: 4–5 %), середньоазіатські вівчарки (3,3 %, 95 % CI: 3–4 %), англійські та французькі бульдоги (2,5 %, 95 % CI: 2–3 %). Метиси становили 13,4 % (95 % CI: 11–16 %). Ймовірно, така структура захворюваності певною мірою зумовлена кількісним показником популяцій представлених порід, однак у цілому вона співпадає з даними ряду авторів (Gujarat / M.A. Dhami, P.H. Tank, A.S. Karle).

МЗ є органом-мішенню для гормонів гіпоталамуса, гіпофіза, щитовидної залоз та яєчників (Stolnicu, 2018; Assis et al., 2023; Kot et al., 2023).

Патогнетичні механізми мастопатій у собак пов'язані із складними взаємодіями гормонів, запальних процесів та змін МЗ при різних стадіях статевого циклу (Білий, 2019).

Гормональна регуляція МЗ у собак є складним процесом, який значною мірою залежить від рівнів естрогенів і прогестерону в різних фазах статевого циклу (Blank, 2008).

Фаза проєструсу характеризується поступовим підвищенням концентрацій естрогенів, які стимулюють проліферацію епітелію молочних проток та альвеолярних структур. Це явище обумовлено активацією естрогенових рецепторів, що веде до збільшення кількості альвеолярних одиниць та підготовки залози до подальших репродуктивних процесів (Blank, 2008).

Вплив естрогенів не обмежується лише епітелієм: вони також стимулюють ріст сполучної тканини, що призводить до збільшення кількості сполучнотканинних волокон і потовщення стінок проток. Візуально, в цей період МЗ може демонструвати збільшені розміри та підвищену напругу (Travis & Key, 2003).

Фаза еструсу супроводжується піковими рівнями естрогену, що активізує не лише проліферацію епітеліальних клітин, а й васкуляризацію МЗ, підвищуючи її функціональний потенціал для лактації. Однак, надмірна продукція естрогенів (гіперестрогенія) може спричинити гіперплазію епітелію молочних протоків, що є основним патологічним проявом мастопатії. Нерегульовані проліферативні процеси можуть призводити до утворення доброякісних вузлів, а також мікроцист або більш виражених кістозних змін (Ali & Faraj, 2023).

Естрогени також впливають на процеси апоптозу, що є критично важливим для підтримання гомеостазу в тканинах. Порухення цього регуляторного механізму може призвести до накопичення аномальних клітин у МЗ, формуючи патологічну гіперплазію та атипію клітин, що, в свою чергу, підвищує ризик малігнізації у контексті хронічної мастопатії. Зміни в рівнях

естрогену також можуть призводити до фіброзу тканин, що є типовою ознакою мастопатії, з надмірним відкладенням колагену, що сприяє формуванню вузлів і ущільнень (Коренева зі співавт., 2019).

У фазі метаеструсу (діеструсу) спостерігається підвищення рівня прогестерону, який є домінуючим гормоном цього періоду. Прогестерон стимулює ріст і розвиток альвеол, забезпечуючи підготовку МЗ до лактації. Однак, у фазі анеструсу, яка є періодом функціонального спокою, рівні естрогенів і прогестерону знижуються до мінімуму, що супроводжується регресією альвеолярних та протокових структур. Це призводить до атрофії епітеліальних клітин, зменшення кількості функціональних альвеол і відновлення базального стану (Григорова, 2024).

Отже, незбалансована продукція естрогенів в порівнянні з прогестероном у фазах проеструсу та еструсу може призвести до гормональної дестабілізації, яка сприяє неконтрольованій проліферації клітин. Цей дисбаланс є основою для розвитку мастопатії у собак, що підкреслює необхідність подальшого вивчення гормональних механізмів у контексті ветеринарної онкології та ендокринології.

Основні молекулярно-клітинні механізми мастопатій включають гормональну регуляцію, генетичні зміни, порушення клітинної сигналізації, адгезії та апоптозу (Burrai et al., 2020).

1. Гормональна регуляція. Як зазначалось вище, гормони відіграють ключову роль у патогенезі мастопатії. Естрогени, шляхом стимуляції проліферації епітеліальних клітин молочних проток та альвеол. Вони взаємодіють з рецепторами естрогенів ($E\alpha$ і $E\beta$), що активує транскрипційні фактори, такі як c-Myc і Cyclin D1. Це призводить до активації генів, відповідальний за клітинний ріст та розмноження, і сприяє гіперплазії епітелію. Естрогени також впливають на регуляцію клітинного циклу, що посилює проліферацію клітин та може сприяти формуванню патологічних змін у МЗ (Burrai et al., 2020).

На стадії метаеструсу прогестерон стимулює розвиток альвеолярних структур і підвищує секреторну активність МЗ. Високі рівні прогестерону ведуть до розвитку альвеолярних структур, які можуть розширюватися і накопичувати секрет, що сприяє утворенню кістозних утворень. Прогестерон також впливає на рецептори естрогенів, змінюючи їх експресію та впливаючи на гормональну чутливість тканин (Chang et al., 2009).

2. Генетичні зміни. Мутації в генах, що регулюють клітинний цикл і апоптоз, можуть бути причиною розвитку мастопатій. Активація онкогенів, таких як HER2/neu може сприяти аномальному клітинному росту і поділу. Збільшення його експресії пов'язане з прогресуванням мастопатії до злоякісних форм. Мутації також можуть порушувати функцію генів супресорів пухлин, таких як p53 і BRCA1/2, що веде до дисфункції контролю клітинного поділу і накопичення аномальних клітин. Гени-супресори пухлин, як p53, відіграють важливу роль у регуляції клітинного циклу і апоптозу (Patel et al., 2019).

3. Порушення клітинної сигналізації. Сигнальні шляхи, такі як PI3K/Akt грають важливу роль у регуляції клітинного росту та апоптозу, їх активність може сприяти проліферації клітин і запобігати апоптозу, що веде до прогресування мастопатії. Дисрегуляція MAPK -шляху також може впливати на клітинний ріст та диференціацію, сприяючи патологічним змінам у МЗ (XIN et al., 2020).

Сигнальний шлях JAK/STAT є універсально вираженим внутрішньоклітинним шляхом передачі сигналу, який бере участь у багатьох важливих біологічних процесах, включаючи клітинну проліферацію, диференціацію, апоптоз та імунну регуляцію. Він забезпечує прямий механізм експресії генів, що регулюється позаклітинними факторами (XIN et al., 2020).

Гіперактивація STAT3 асоціюється з хронічним запаленням, інгібуванням апоптозу та посиленням ангіогенезу, що створює сприятливі умови для прогресування патологічних змін. Водночас порушення STAT5

впливає на морфогенез МЗ, зокрема на проліферацію епітеліальних клітин та їхню диференціацію (Kieslinger et al, 2019).

Активація білків інфламмасом та запальних каспаз може призводити до хронічного запалення, що сприяє розвитку фіброзних змін у МЗ. Запальні процеси можуть викликати локальні зміни у тканинах і погіршувати клінічний перебіг мастопатій (Galadima, 2024).

4. **Порушення клітинної адгезії.** Порушення експресії молекул адгезії, таких як E-cadherin, може призводити до втрати клітинної адгезії і розвитку метастатичних процесів. Зміни в інтегринах можуть впливати на взаємодію клітин з міжклітинною матрицею, що веде до формування фіброзних та кістозних змін у МЗ (Cullen & Breen, 2016).

5. **Порушення апоптозу.** Нерегульована експресія білків, які контролюють апоптоз, таких як Bcl-2 і Bax, може призводити до підвищення клітинної виживаності та накопичення аномальних клітин. Порушення функцій каспаз, відповідальних за ініціацію апоптозу, також може сприяти збереженню патологічно змінених клітин, що сприяє прогресуванню мастопатій (Cullen & Breen, 2016).

Отже, враховуючи це слід зазначити що патогенетичні механізми розвитку мастопатій та неопластичних процесів у собак мають багатофакторний характер, та включають складні взаємозв'язки між ендокринною, імунною та генетичною регуляцією процесів проліферації у тканинах МЗ. Дисбаланс стероїдних гормонів, порушення процесів апоптозу, активація сигнальних шляхів, пов'язаних із проліферацією та ангиогенезом (PI3K/Akt, MAPK, JAK/STAT), є ключовими факторами у патогенезі мастопатії. Медіатори запалення, оксидативний стрес та дисфункція екстрацелюлярного матриксу сприяють ремоделюванню мікрооточення, що визначає біологічну поведінку патологічного процесу. Ідентифікація специфічних молекулярних маркерів і розуміння механізмів патогенезу відкривають перспективи для ранньої діагностики, прогнозування та розробки ефективної терапевтичної стратегії за мастопатії у собак.

Основну роль у виникненні новоутворень МЗ відіграють ендокринні чинники, що пов'язані із патологією яєчників, наднирників, щитоподібної залози, та зумовлюють ендокринний дисбаланс організму тварин і відповідно рецепторну дисфункцію клітин МЗ (Білий, 2018), (Михайленко & Войцехович, 2017).

МЗ є органом-мішенню для стероїдних гормонів яєчників, кори надниркових залоз, пептидних гормонів гіпофізу, щитовидної залози, а також різних біологічно активних речовин. При гормональних коливаннях основні компоненти МЗ (stroma, протоки і часточки) мають схильність до фіброзно-кістозних змін. У репродуктивному віці залозиста тканини МЗ безпосередньо пов'язана з циклічними стрибками рівня естрадіолу і прогестерону в плазмі (Malherbe et al. 2023). Серед причин, що призводять до порушень циклічних процесів в МЗ і ведуть до розвитку дисгормональної патології, слід виділити наступні: гормональні впливи, ендокринні та обмінні захворювання, захворювання нервової системи, зниження функціональної активності репродуктивної системи і недостатня її реалізація, широке і безконтрольне застосування засобів гормональної контрацепції (Carvalho et al., 2023).

Гормональні фактори. ФКХ – це гормон залежне захворювання, обумовлене дисбалансом у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. Гормональний вплив на МЗ гормонів гіпофіза, статевих стероїдних гормонів, гормонів щитоподібної, підшлункової залози, наднирників визначає мультифакторний патогенез захворювання з широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин МЗ (Spoeri et al., 2015).

Порушення гормональної рівноваги відіграє провідну роль у процесах пухлиноутворення в гормонозалежних тканинах органів репродуктивної системи, а розвиток і прогресія патології МЗ обумовлені не стільки впливом на тканини-мішені істинних естрогенів, скільки гормональним дисбалансом між класами стероїдних гормонів та їхніх метаболітів, порушенням механізмів регуляції їхньої секреції, взаємодії між собою та з клітинами-мішенями (Chandra et al., 2010), (Millan et al., 2013).

Навіть транзиторний надлишок пролактину чинить прямий стимулюючий вплив на проліферативні процеси в МЗ, як шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу в тканинах залози, так і через підвищення до нього чутливості клітин. В нормі секрецію пролактину контролюють гіпоталамічні дофамінергічні нейрони, однак в умовах стресу або під час глибокого сну «сторожова» секреція дофаміну відповідними ядрами гіпоталамуса знижується, провокуючи транзиторну гіперпролактинемію (Queiroga et al., 2014), (Queiroga et al., 2015), (Пирогова зі співавт., 2019).

Вплив статевих гормонів на молочну залозу. Регуляція нормального росту й розвитку МЗ відбувається під впливом комплексної взаємодії між різними гормонами. У фолікуліновій фазі статевого циклу відбувається клітинна проліферація в кінцевій структурі часточок та проток (Коренева, 2017).

Порушення співвідношення між естрогенним і гестагенним компонентами викликає зміну співвідношення сполучнотканинного й залозистого компонентів і розвитку в них проліферативних процесів (Queiroga et al., 2014).

Залежно від дози й тривалості впливу прогестерон може потенційно видозмінювати відповідь як нормальних, так і ракових клітин МЗ на різних рівнях: стимуляція продукції 17 β -гідроксистероїд дегідрогенази й естронсульфо трансферази, які швидко окиснюють E2 і потім, зв'язуючи естрон (E1), перетворюють його в неактивний естрону сульфат; дозрівання й диференціація епітелію альвеол, що піддається подальшому клітинному розподілу; супресія естрогенних рецепторів в епітелії МЗ; модуляція апоптозу клітин МЗ за допомогою специфічного білка (p53) – супресора пухлини; модулювання мітогенних протоонкогенів, таких як C-мус і C-loc. (Gracanin et al., 2012).

Украй важлива тривалість впливу прогестагену на МЗ. Результати клінічних спостережень свідчать, що тривале (але не циклічне) призначення прогестинів забезпечує їх пригнічуючий вплив на МЗ: комбіноване лікування

сприяло зниженню кількості клітин з естрогенними й прогестероновими рецепторами (Chandra et al., 2010).

Гіперпролактинемія – патологія, що зустрічається досить часто, має опосередкований вплив на статевий цикл, процеси метаболізму, а також взаємозалежна з гіпофункцією щитоподібної залози. Гіпотиреоїдні стани й гіперпролактинемія підвищують ризик розвитку мастопатії більш ніж у 3 рази (Michel et.al., 2014).

Вплив гормонів наднирків (кортикостерону, дезоксикортикостерону й альдостерону) полягає в експресії рецепторного поля до пролактину, стимуляції росту епітеліальних клітин і проток разом із пролактином (Michel, et.al., 2014).

Хвороби ендокринної системи відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні новоутворень МЗ у тварин (Brisken C., 2015).

Гіпотиреоз є одним з найбільш поширених ендокринних розладів у собак, який пов'язаний зі зниженою функцією щитоподібної залози та недостатньою продукцією тиреоїдних гормонів (тироксину - Т4 та трийодтироніну - Т3). Ці гормони відіграють ключову роль у регуляції метаболізму та впливають на роботу репродуктивної системи в тому числі (Barber L., 2007).

Щитоподібна залоза та її гормони безпосередньо беруть участь у морфогенезі й функціональному диференціюванні МЗ. Зміна секреції тиреоїдних гормонів може сприяти прогресуванню порушень органогенезу гормонально залежних тканин, модулює дію естрогенів на клітинному рівні й сприяє формуванню гіперпластичних процесів (Vala et al., 2013).

Стан рецепторного апарату МЗ – жирова тканина МЗ містить менше рецепторів і виконує роль депо естрогенів, гестагенів й андрогенів. Під впливом ароматази, андрогени перетворюються в естрадіол та естрон. Цей процес із віком підсилюється, що є одним з факторів збільшення захворювань МЗ (Goldschmidt et al., 2016).

Порушення вуглеводного обміну – інсулін разом із прогестероном, пролактином і кортикостероїдами впливає на розвиток і структуру проток (Смоланка І., Ляшенко А., 2014).

Вплив дифузної ендокринної системи – АПУД-системи (апудоцити виявляються у всіх органах і системах): у злоякісних клітинах виявляється велика кількість апудоцитів; апудоцити продукують велику кількість біологічно активних речовин – серотонін, вендорфіни (Nicholson et al., 2001).

Вплив імунологічних процесів на апоптоз: апоптоз регулюється геном і виробленням специфічного протеїну – p53 (“протектор геному”), які у свою чергу активізуються естрогенами й прогестероном. Естрогени можуть як підвищувати так і знижувати рівень експресії p53, в залежності від фізіологічних умов та клітинного контексту (Nicholson et al., 2001).

Естрогени можуть індукувати активацію p53 у клітинах, стимулюючи його роль у репарації ДНК та ініціації апоптозу у разі пошкодження геному. Зокрема, естрогени впливають на шляхи сигналізації, що ведуть до активації p53 через фосфорилування, та активує його транскрипційну активність. При надмірному впливі естрогенів спостерігається зниження рівня p53, або навіть пригнічення його функцій, що сприяє проліферації клітин та розвитку новоутворень (Koshino et al., 2016), (Dolka et al., 2016).

На ріст і розвиток МЗ впливають вагітність та естральний цикл (Moulton, 1990; Шкbahar et.al., 1999; Pollard, 2001; Macias, & Hinck, 2012).

В тканинах МЗ, ендометрію та яєчників, прогестерон може пригнічувати процеси апоптозу через механізми активації PR-A PR-B рецепторів, експресію Bcl-2 білку (таким чином блокуючи внутрішній шлях апоптозу), пригніченням активності каспаз-3 та -9 (пригнічуючи мітохондріальний шлях апоптозу), активацією PI3K/Akt-шляху (Gardner et al., 2016).

У клітинах, що зазнали генетичних ушкоджень або ж під час регресії тканин, прогестерон сприяє процесу апоптозу. Це реалізується через Fas/FasL-шлях; індукцію експресії білка p53 та інволюційних процесів у МЗ (після завершення лактації або при зміні гормонального фону) (Gardner et al., 2016).

У розвитку мастопатій важливе значення має генетична детермінованість, так породи собак (кокер-спанієлі, пуделі, німецькі вівчарки) мають вищий ризик розвитку захворювань МЗ, що може бути пов'язане з генетичними порушеннями ендокриної регуляції та механізмів апоптозу в клітинах МЗ. Генетична теорія (генетичної детермінації) (Huxley, 1951, 1958) пояснює явну генетичну залежність виникнення пухлин. На доказ реальності генетичної теорії окремі автори, спираючись на результати своїх досліджень з інбридингу, висловлюються на користь абсолютного успадкування раку; інші, аналізуючи дані захворюваності на рак людей і тварин пов'язаних родовою близькістю, не поділяють цієї точки зору (Утеченко & Черниш, 2021).

Одним із ключових метаболічних порушень у собак, що може мати патогенетичний зв'язок із розвитком неопластичних та диспластичних уражень МЗ є ожиріння. Наразі ожиріння серед людей - глобальна зростаюча проблема, одна з найбільших в сфері охорони здоров'я. Більшість дослідників погоджуються, що, як і у людей, захворюваність серед популяції тварин-компаньйонів також зростає (Beliy & Khomutenko, 2024).

Численні дослідження підтверджують, що надлишкова маса тіла впливає на гормональний статус, рівень хронічного запалення та метаболічні процеси, які можуть сприяти розвитку мастопатії та злоякісних неоплазій (Perez-Alenza et.al., 2000; Vanchi et al., 2022). За результатами аналізу історій хвороби, виявлено, що частка собак із надлишковою масою тіла та діагностованими пухлинами МЗ має наступні показники: злоякісні пухлини: 52,7% (95% CI: 47–59%), доброякісні пухлини- 46,5% (95% CI: 40–54%); мастопатія: 30,7% (95% CI: 25–36%); при оптимальному стані тіла: злоякісні пухлини: 37,5% (95% CI: 33–43%), доброякісні пухлини: 44,5% (95% CI: 39–51%), мастопатія: 60,1% (95% CI: 53–70%).

Дослідження показали позитивну кореляцію між оцінкою стану тіла (БКС) та ступенем гістологічної пухлини ($p < 0,01$), що підтверджує зв'язок між ожирінням та прогнозом у сук (Shin et al., 2016).

Кількість кахексичних тварин, у яких спостерігалися неопластичні зміни функціональної тканини МЗ, коливалася в межах 9–10%.

Діагностична значимість малоінвазивних методів обґрунтовується статистично підтвердженим висновком щодо наявності біологічного зв'язку між «одночасними» пухлинами (доброякісні або злоякісні) (Gunnes et al., 2017).

Діагностичну значимість клінічного дослідження тварин із мастопатією та пухлинами МЗ підтверджують Шулешко зі співавт. (2023). Її результати дають первинні данні щодо локалізації та місцевих особливостей патологічного вогнища, стану регіонарних лімфатичних вузлів, а також є основою для планування подальших діагностичних заходів.

В дослідженнях Kaszak et al., 2022, було підтверджено, що ефективність гістопатологічного дослідження у діагностиці новоутворень МЗ, становила 94–96%.

Гістопатологічні дослідження підтвердили, що за фіброзно-кістозної хвороби верифікуються кістозні зміни, фіброз, аденоз і епітеліальна гіперплазія. Кістозні структури вислані одно- або двошаровим сплосченим епітелієм, визначали підвищену зернистість, помірний плеоморфізм та гіперхроматичні зміни епітеліальних клітин (Jamwal et al., 2023). Отримані результати узгоджуються із інформацією Vagholkar (2014) про те, що наявність та характер кістозної рідини, множинність кіст, апокринна метаплазія, атипова протокова гіперплазія і склерозуючий аденоз виступають у ролі прогностичних детермінант злоякісної трансформації фіброзно-кістозної хвороби МЗ. Але при цьому оцінка фіброзно-кістозної хвороби, доброякісних/злоякісних пухлин МЗ на основі гістопатологічних змін часто утруднена внаслідок різниці у методологічних підходах і недосконалості загальноприйнятих технік (Bender et al., 1982).

Обґрунтування комплексного підходу до діагностики фіброзно-кістозної хвороби підтверджено Корейбою та співавт. (2024), які стверджують про необхідність поєднаного використання методів візуальної діагностики

(соно- та рентгенографія), а також морфологічної верифікації патологічних змін функціональної тканини МЗ, що дозволяє з високою ймовірністю диференціювати мастопатію від подібних захворювань. Комплексна інтерпретація клінічних, ультразвукових і рентгенологічних результатів високу діагностичну точність патологічних змін функціональної тканини МЗ у собак та є основним аргументом для визначення ефективних напрямків подальшого лікування (Мисак зі співавт., 2018).

При цьому виділено ряд рентгенологічних та сонографічних критеріїв, візуалізація яких може суттєво допомогти в ідентифікації пухлинної патології (Salautin et al., 2019).

Основними рентгенологічними критеріями мастопатій у собак є: наявність щільних, добре контурованих тіней у ділянці МЗ; наявність асиметрії контурів МЗ (Mysak et al., 2018).

У дослідженні Mysak et al., 2018, вказано що у 43,1% обстежених собак, рентгенографія мала низьку інформативність, для ідентифікації пухлин, через недостатньо чітку візуалізацію структурних змін. Однак, у 56,9% собак з пухлинами II, III та IV стадій, рентгенографія дозволила досить точно ідентифікувати первинні неоплазії, їх розмір, форму та зв'язок із навколишніми тканинами. Таким чином, при встановленні до операційного діагнозу у цих тварин, особливу увагу було приділено результатам ультразвукового дослідження.

Сонографічні ознаки мастопатій МЗ є наявність гіпоехогенних або анехогенних утворень, з чіткими рівними контурами, округлої чи овальної форми, з низьким ступенем кровопостачання змінених ділянок залози (Feliciano et al., 2017).

Незважаючи на те, що золотим стандартом діагностики уражень МЗ є патогістологічне дослідження, окремі ультразвукові ознаки мають прогностичне значення. Серед різних сонографічних методів еластографію можна вважати найнадійнішим методом для точного диференціювання доброякісних пухлин від злоякісних, коли злоякісні ураження мають

підвищену жорсткість. Ультразвукове дослідження зазвичай використовується для виявлення метастазів у черевній порожнині (Feliciano et al., 2023).

Новою технологією, яка здатна визначити жорсткість тканини для оцінки уражень МЗ є соноеластографія. Вузлові ураження МЗ показали широкий діапазон жорсткості тканини з подібним середнім значенням як еластографія напруги (STE) і еластографія зсувної хвилі (SWE) у доброякісних ($4\pm 0,3$ та $115,4\pm 12,6$ кПа, відповідно) та злоякісних ураженнях ($3,8\pm 0,1$ та $115,5\pm 4,5$ кПа, відповідно). SWE – надійний маркер, який корелює із фіброзом та є подібним для злоякісних і доброякісних типів новоутворень (Massimini et al., 2022).

Аналіз публікації за період 1990–2022 роки засвідчив доцільність використання ультразвукового сканування із контрастним посиленням (CEUS) для діагностики cystic endometrial hyperplasia (CEH) and CEH–ruometra complex, диференціації фолікулярних фаз та визначення їх кістозних порушень. При цьому даний метод діагностики виявився не специфічними при вивченні структури МЗ за злоякісних/доброякісних пухлин та паранеопластичних захворювань, за виключенням складних карцином і неопластичної васкуляризації (Sinagra et al., 2023).

Еластографію та ультразвукове дослідження із контрастуванням у В–та доплерівському режимі рекомендовано як скринінгові тести, які потенційно є альтернативою інвазивним методам відбору проб для цитологічного та гістопатологічного аналізу. Еластографії, може допомогти у виявленні та диференціації злоякісних і доброякісних структур: злоякісні пухлини більш жорсткі і отже менш деформовані, порівняно із доброякісними ураженнями та не зміненою паренхімою. Застосування зазначених методів не потребує седації, дозволяє отримати інформацію щодо тканинної перфузії на основі визначення макро- та мікроциркуляції (Ercolin et al., 2024).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та флуоресцентна діагностика є сучасними методами, які активно використовуються для діагностики

неоплазій центральної нервової системи та МЗ. Результати досліджень, свідчать про високу ефективність та перспективність цих методів (Jobson, 2019).

Дослідження Favril et al., 2018 підтвердили ефективність флуоресцентної діагностики в онкології, зокрема при визначенні меж пухлин за допомогою флуоресценції фотосенсибілізаторів, таких як 5-амінолевулінова кислота (5-ALA). Цей метод дозволяє з високою точністю ідентифікувати межі пухлинних утворень, що є особливо важливим при хірургічному втручанні. Ефективність флуоресцентної діагностики при неоплазіях МЗ становила 71,3%, що свідчить про її значний потенціал у клінічній практиці.

Об'єднання МРТ та флуоресцентної діагностики може значно підвищити точність діагностики та покращити результати лікування неоплазій. МРТ забезпечує детальну візуалізацію структурних змін та дозволяє оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів, тоді як флуоресцентна діагностика допомагає чітко визначити межі пухлинних утворень. Такий підхід сприяє більш точному плануванню хірургічних втручань та підвищенню ефективності лікування.

Тому інтеграція цих методів у клінічну практику ветеринарної онкології може значно покращити точність діагностики, забезпечити оптимальне планування лікування та підвищити виживаність пацієнтів. Подальші дослідження та розвиток цих технологій відкривають нові перспективи у діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань у тварин (Wang et al., 2022).

УЗД дозволяє виявити структурні зміни в тканинах МЗ, такі як кісти, фіброзні утворення, гіперплазія та можливі новоутворення, а також оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів, що в свою чергу є важливим для визначення ступеня поширення патологічного процесу та планування подальших діагностичних і терапевтичних заходів.

УЗД є ефективним інструментом для моніторингу динаміки змін у МЗ під час лікування, дозволяючи оцінити ефективність терапії та своєчасно виявляти рецидиви або нові патологічні зміни (Salautin et al., 2019).

Наші результати узгоджуються із даними Millanta et al. (2005) про відсутність достовірної різниці в експресії прогестерону між «здоровою» тканиною, дисплазією і доброякісними пухлинами та її зниження у сук із злоякісними новоутвореннями МЗ. При цьому рівні експресії естрогену і прогестерону не залежали від гістопатологічних змін та не корелювали із терміном виживання. Spoerri et al. (2015) підтверджено, що злоякісна трансформація неоплазій МЗ пов'язана зі значним зниженням експресії генів рецепторів окремих гормонів. На рівні стероїдів не впливала експресія відповідного рецептора в новоутвореннях МЗ, за виключенням підвищеного рівня пролактину, пов'язаного з низькою експресією гена рецептора пролактину у злоякісних пухлинах.

Високі показники пролактину за злоякісних неоплазій МЗ свідчать про наявність рецидиву та/або метастатичних вогнищ та відкривають можливість актуальної індивідуальної верифікації пухлин з метою рекомендації відповідного лікування (Queiroga et al., 2014; Queiroga et al., 2015).

Ledecky et al., 2013 доведено можливість використання діагностичних наборів із гуманної медицини у сук та встановлено референтні значення для карциноембріонального антигену (СЕА) – 0,00–0,23 нг/мл та ракового антигену (СА 15-3) – 0,0–7,00 МО/мл.

Valensakova et al., 2023 показали достовірне підвищення зазначених показників в онкохворих сук ($P < 0,0001$), порівняно із «нормальною» МЗ: СЕА – до $1,53 \pm 1,15$ проти $0,89 \pm 0,79$; СА 15-3 – до $2,87 \pm 1,11$ проти $1,52 \pm 0,66$.

Отримані дані узгоджуються із результатами Hasan et al. (2015), згідно яким у здорових собак СА 15-3 знаходився в межах ≥ 1 ОД/мл, за пухлин МЗ підвищувався до $7,7$ ОД/мл та не мав кореляції із гістологічним типом, розміром неоплазії і наявністю на ній виразкових дефектів. Хоча, Manuali et al. (2012) показали експресію СА 15-3 в клітинних і тканинних лініях новоутворень МЗ та кореляцію ($P = 0,0019$) його сироваткового рівня і гістологічного ступеня злоякісності.

Наші результати засвідчили можливість використання онкомаркерів СЕА і СА 15-3 з метою раннього виявлення пухлин, які перебігають одночасно із мастопатією, тоді як Ramadan et al., 2022, вказують на діагностичну значимість лише СА 15-3.

Наразі «золотим» стандартом діагностики пухлин молочної залози у собак є патологоанатомічна оцінка зміненої тканини. Однак ступінь пухлини можна оцінити лише після хірургічного видалення або біопсії зміненої тканини. Тому корисно було б прогнозувати біологічну поведінку пухлини перед виконанням операції. У ветеринарній медицині, на відміну від гуманної, NLR і AGR недостатньо вивчені як прогностичні фактори розвитку раку (Uribe-Querol et al., 2023).

Запропоновано використання швидкої аналітичної платформи для мас-спектрометричного (МС) профілювання тканин МЗ собак у їх нативній формі для побудови прогнозної статистичної моделі. Швидка випарна іонізаційна мас-спектрометрія (REIMS) у поєднанні з хірургічною електрокаутерією (інтелектуальний ніж- iKnife) може бути використана для збору даних МС із гістологічно оброблених зразків МЗ, класифікованих на здорові, гіперпластичні/диспластичні, маститні та пухлинні. Відмінності в ліпідному складі дозволяли розрізнити тканини з точністю понад 90% (Mangraviti et al., 2022).

Останнім часом, у гуманній та ветеринарній медицині, все більш широко застосовуються імуногістохімічні (ІГХ) методи, які надають можливість вивчити експресію специфічних білків у тканинах, що в свою чергу дозволяє отримати додаткову інформацію про біологічні характеристики новоутворень (Misdorp, 2002; Goldschmidt et al., 2011).

Ці методи ґрунтуються на визначенні показників згортаючої системи крові, гуморальних факторів імунної та ендокринної систем, різноманітних онкомаркерів, експресії рецепторів стероїдних гормонів (для естрогенів і прогестерону), епідермального фактору росту (HER2/neu) (Bearss et al., 2011).

Дослідження біомаркерів, є досить важливим аспектом як у медицині людини, так і у ветеринарії (Henry, 2010; Church et al., 2012). Останнім часом активно досліджуються РНК або метаболічні продукти пухлинних клітин, проте результати цих досліджень виявляються неоднозначними (Zhou et al., 2012; Beck et al., 2013; Hayes et al., 2014; Muc-Wierzgoń et al., 2014; Suzuki et al., 2014).

Враховуючи, що проліферація є ключовим компонентом неопластичних змін, можна припустити, що молекули, пов'язані з проліферацією, можуть бути корисними біомаркерами для виявлення злоякісних пухлин. Це відкриває нові можливості для розробки діагностичних тестів, які б використовувалися в практиці ветеринарної медицини для підвищення точності діагностики та моніторингу лікувальних процесів.

Одним з таких біомаркерів, що характеризують проліферацію клітин, є ядерний білок Ki-67, який вперше було описано на початку 1980-х років (Gerdes et al., 1984). Ki-67 виявляється лише під час клітинного циклу, де він локалізується в хромосомах, тоді як у клітинах, що перебувають у стані спокою, його експресія є відсутньою (Scholzen & Gerdes, 2000; Endl et al., 2001). Хоча точна функція Ki-67 залишається невизначеною, його присутність протягом клітинного циклу вказує на можливу роль цього білка як регулятора проліферативних процесів (Endl & Gerdes, 2000).

Наявність Ki-67 у активних клітинах та його відсутність у спокійних клітинах робить його ідеальним біомаркером проліферації, що може свідчити про неопластичні зміни. З огляду на це, Ki-67 активно досліджувався як тканинний маркер для виявлення злоякісних новоутворень, зокрема при лімфомі, раку МЗ та плоскоклітинному раку (Huang et al., 2014; Verma et al., 2014; Tökés et al., 2015). У ряді пухлинних утворень експресія Ki-67 у пухлинній тканині використовувалася в клінічних умовах для оцінки ступеня злоякісності (Al-Dissi et al., 2007; Nowak et al., 2007; Pereira et al., 2013; Vascellari et al., 2013).

Діагностична значущість виявлення рецепторів до естрогену та прогестерону підтверджена, оскільки вони присутні приблизно в двох третинах випадків пухлин МЗ. Водночас експресія маркерів p53, COX-2 та MMP-7 може коливатися, збільшуючись або зменшуючись (Maiti et al., 2014). Зміни рівня гормонів в неопластичному вогнищі в порівнянні з незміненою тканиною молочної залози можуть слугувати показником низької проліферативної та апоптозної активності пухлинного процесу.

На базі клінічного, патоморфологічного, біохімічного досліджень та порушень, визначених методами візуальної діагностики, Zhelavskiy & Dmytriv пропонують розробити уніфіковану класифікацію, яка забезпечить індивідуальний підхід до диференції захворювання, а також вибір оптимальної стратегії лікування.

Визначені підходи до лікування фіброзно-кістозної хвороби МЗ у собак підтверджують Самойлюк зі співавт. (2024) – рекомендованим повинно бути консервативне лікування антагоністами прогестерону, мастектомію може бути розглянута на пізніх стадіях захворювання (за трансформації мастопатії у новоутворення).

Отримані позитивні результати клінічного використання Метформіну у сук із мастопатією узгоджуються із даними щодо його ефективності в гуманній медицині (Talaei et al., 2017). Покращення результатів пояснюється такими фармакологічними ефектами Метформіну, як: оптимізація метаболічних механізмів, за рахунок чого усувається інсулінорезистентність і периферична нейропатія; блокування імунних контрольних точок; усунення ендокринних розладів (Wu et al., 2023). Alipour et al. (2021) повідомляють про зменшення кластерів мікрокіст у паренхімі МЗ на тлі призначення Метформіну.

Позитивний ефект застосування запропонованих протоколів лікування собак із мастопатією обумовлений впливом на патогенетичні мішені захворювання: основними регуляторами метаболізму МЗ є естрадіол, прогестерон, пролактин, гормон росту та інсуліноподібний фактор росту 1, які

контролюють функцію, проліферацію та диференціацію клітин шляхом активації внутрішньоклітинного сигнального каскаду (Erk, Akt, JNK та Ark/Stat) тканин МЗ (Vujovic et al., 2021).

Динамічне зниження пролактину можна пояснити підвищенням рівня лютеїнізуючого гормону під впливом Метформіну за відсутності його дії на продукцію фолікулостимулюючого гормону (Krysiak et al., 2021). Вплив Метформіну на лактотропну секреторну функцію частково визначається естрогенним статусом (Krysiak et al., 2021). Проте метформін не завжди демонструє стійкий інгібуючий ефект на рівні пролактину в сироватці крові (Portari et al., 2022). У стані інсулінорезистентності, який є фактором ризику ініціації канцерогенезу, підвищується рівень циркулюючого інсуліну, який знижує рівень статевих гормонів і підвищує рівень естрогену та андрогену в крові. Як сенсibiliзатор інсуліну, метформін ефективно сприяє використанню глюкози тканинами організму, тим самим знижуючи рівень циркулюючого інсуліну та відновлюючи гормональний баланс (Mu et al., 2020).

Метформін зменшує естроген-індуковану гіперплазію у щурів за допомогою активації каспазозалежного мітохондріального апоптотичного шляху такою ж мірою, як прогестерон (Sahin et al., 2018).

Отримані дані про позитивний вплив метформіну на клінічний перебіг мастопатії та структурні зміни паренхіми МЗ та дозволяють розглядати подібний підхід як перспективний напрямок патогенетичного впливу за даної патології.

Таким чином, незважаючи на підтверджений експериментально терапевтичний ефект метформіну детальні механізми його впливу на тканини МЗ у сук з мастопатією потребують подальшого вивчення. Крім того, клінічна застосовність метформіну окремо або в комбінації з іншими препаратами залишається невизначеною, що також потребує додаткових досліджень.

Результати наших клініко-експериментальних досліджень доповнюють та підтверджують наявну інформацію про високу частоту захворюваності новоутвореннями МЗ, зокрема мастопатії.

Проте незважаючи на отримані результати, існує потреба в подальшому поглибленому аналізі патогенетичних механізмів мастопатії. Окрім того, удосконалення існуючих діагностичних методів та пошук нових ефективних схем лікування, що можуть суттєво покращити якість життя тварин з пухлинною патологією, залишається актуальним та перспективним напрямком ветеринарної онкології.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена інноваційному вирішенню проблеми діагностики і лікування мастопатії у собак. Підґрунтям для розробки і клінічного впровадження діагностичної схеми є результати комплексної оцінки особливостей клінічного перебігу; гістопатологічних, рентгенографічних і сонографічних змін структури функціональної тканини МЗ; гематологічних, біохімічних порушень; порушення співвідношення рівнів статевих естрогенів і прогестерону; рівнів онкомаркерів СЕА і СА 15-3. Підтверджене покращення результатів лікування є обґрунтованим призначенням сукам із мастопатією комплексу: тамоксифен, індол 3-карбінол OS, достинекс, гепаві-кел, вобензим, метформін.

1. В структурі хвороб, які супроводжуються патоморфологічними порушеннями структури функціональної тканини МЗ, поряд із доброякісними і злроякісними неоплазіями, у 25 % випадків діагностується мастопатія. Впродовж останніх трьох років (2021–2023 роки) одночасно із негативною тенденцією до збільшення кількості собак, хворих на новоутворення МЗ, в 1,5 рази підвищився рівень захворюваності на мастопатію. Максимальний відсоток захворюваності на мастопатію (32 %) встановлено у 4–8-річних тварин, які у 13,4 % випадків представлені метисами, 12,5 – німецькими вівчарками, 10 – лабрадорами.

2. Серед нозологічних форм злроякісних пухлин найпоширеніші – протокова (25 %), тубуло-папілярна (11) і тубулярна (10) карцинома; доброякісних новоутворень – фіброаденома (20,6 %), доброякісна змішана пухлина (18) і внутрішньопотокова папілярна аденома (17,8); мастопатії – регулярна гіперплазія з фіброзом (24), ектазія протоки (22,8) і часточкова гіперплазія (16,9). У собак молодшої і середньої вікових груп (до 8 років) найчастіше верифікують фіброаденоматоз (36,5–63,5), старшої (від 9 до 12 років) – папіломи (74).

3. Суттєвий вплив на розвиток мастопатії спричинює супутня патологія та ожиріння. Одночасно із фіброзно-кістозною хворобою МЗ в 60,3 % пацієнтів діагностують хвороби репродуктивної системи, 18,8 % – патологію нирок, 12,5 % – захворювання сечовивідних шляхів. За останні 3 роки частка тварин із надмірним індексом маси тіла збільшилась в 2,2 раза. Збільшення індексу маси тіла (з оптимального до надмірного) корелює із підвищенням ризику розвитку мастопатії (в 1,8 раза) та новоутворень МЗ (в 1,3–1,7 раза). Більше відхилення маси тіла від оптимальної обумовлює вищу ймовірність мастопатії. За надмірної маси тіла найчастіше (32,6–35,8 %) фіброзно-кістозну хворобу МЗ діагностують у сук, старших 9 років.

4. За мастопатії у сук високу інформативність має діагностична схема, яка поєднує клінічне дослідження, оцінку морфологічних і біохімічних порушень крові, рентгено- та ультрасонографію, патоморфологічну верифікацію, визначення гормонального статусу (прогестерону, естрадіолу, фолікулостимулюючого гормону, пролактину) та рівнів онкомаркерів (СЕА і СА 15-3). Результати аналізу клінічного прояву фіброзно-кістозної хвороби, на які впливає нозологічна форма і ступінь гормонального дисбалансу (надлишок естрогенів на тлі недостатнього рівня прогестерону, $P < 0,001$), узгоджується із рентгено-/сонографічною оцінкою структури МЗ (ущільнені ділянки, неоднорідність, посилена васкуляризація, наявність кіст), морфологічними і біохімічними змінами крові (лейкоцитоз, гемоглобінопенія, еритроцитопенія, високий рівень С-реактивного білка, $P < 0,01–0,001$). Висока концентрація онкомаркерів СЕА і СА 15-3 ($P < 0,001$) дозволяє визначити одночасний перебіг мастопатії і неоплазій МЗ (як доброякісних, так і злоякісних).

5. Включення Метформіну у комплексну схему лікування сук із мастопатією (Тамоксифен, Достинекс, Індол 3-карбінол OS, Вобензим, Гепавікел) покращило її ефективність на 9 % та скоротити термін видужування тварин. Клінічні результати підтверджуються більш динамічним (на 4 тижні) відновлення вмісту пролактину, фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу,

прогестерону. В довгостроковій перспективі рекомендоване лікування забезпечувало у всіх випадках ремісію захворювання протягом мінімум 4 тижнів на тлі зниження ймовірності прогресування захворювання впродовж 12 місяців на 19 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1) Проведення роз'яснювальної роботи з власниками тварин, щодо важливості планових та превентивних обстежень, з метою контролю ризиків розвитку мастопатій, особливо для тварин, які знаходяться в групі ризику (собаки з надмірною масою тіла, нестерилізованих та тих, які мають схильність до новоутворень МЗ).

2) Результати клінічних та експериментальних досліджень можуть бути використані у навчальному процесі за програмою підготовки здобувачів другого (магістерського) і третього (освітньо-наукового) рівнів вищої освіти спеціальності 211 – Ветеринарна медицина, викладанні теоретичних і практичних курсів за проведення підвищення кваліфікації, науково-практичних семінарів і тренінгів для практикуючих лікарів ветеринарної медицини, а також в науково-дослідній роботі за підготовки навчальних посібників, методичних рекомендацій, наукових статей, монографій.

3) За фіброзно-кістозної форми мастопатії рекомендовано протокол лікування із застосуванням Тамоксифену (перорально 0,8 мг/кг/добу, протягом 3 місяців), Достинексу (перорально 5 мкг/кг/добу протягом 3 місяців), Індол 3-карбінолу OS (перорально 25 мг/кг/добу протягом 30 днів), Вобензиму (перорально 1 таблетка/6 кг/добу впродовж 30 днів), Гепавікелу (1 мл/5 кг підшкірно разово) та Метформіну (перорально 20 мг/кг/добу протягом 3 місяців), для стабілізації структурних порушень МЗ, та недопущення злякисного переродження новоутворень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Білий, Д. Д. (2019). Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук, Біла Церква, 2019.
2. Білий, Д. Д. (2015). Екологічні аспекти поширеності пухлин молочної залози у дрібних домашніх тварин в умовах Дніпропетровської області. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 30(2), 40–43.
3. Брода, Н. А. (2010). Видові та вікові особливості пухлинних захворювань дрібних домашніх тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 12(44), 24–27.
4. Борисевич, Б. В., Лісова, В. В., & Кравченко, А. В. (2015). Особливості пухлинного росту при аденокарциномі молочної залози кішок. *Вісник Житомирського національного агроекологічного університету*, (2 (1)), 344–347.
5. Виговська, К. Л. (2013). Диференційна діагностика пухлин молочних залоз у кішок. *Scientific Progress & Innovations*, (1), 178–182. <https://doi.org/10.31210/visnyk2013.01.44>
6. Галайчук, І. Й. (2010). TNM-класифікація злоякісних пухлин: історія, принципи, практичне застосування. Науково-практичний журнал “Онкологія”, Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.Є. Кавецького НАН України, N 3, 270–275.
7. Дмитренко, Н. І., & Шерстюк, Л. М. (2020). Поширеність та лікування патології тканинного росту в собак. *Scientific Progress & Innovations*, 2, 179–186. <https://doi.org/10.31210/visnyk2020.02.22>
8. Єсіна, Е. В., & Білий, Д. Д. (2012). Патоморфологічна картина новоутворень молочної залози в собак. *Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету*, (2), 140–143.

9. Івашків, Б. Б., Мисак, А. Р., Хомин, Н. М., & Прицак В.В. (2019). Моніторинг поширення спонтанних неоплазій у собак в умовах м. Львів та в приміській зоні обласного центру. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 2, 97–104.
10. Касянчик, О. М. (2011). Поширення та структура онкологічних захворювань у собак залежно від породи, статті та віку. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*, 13(2-1 (48)), 112–116.
11. Лещова, М. О., Шулешко, О. О., & Балчухов, В. О. (2018). Поширення і структура новоутворень тварин у місті Дніпро. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 6(2), 30–37.
12. 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. Ветеринарні науки*, 93, 240-244
13. Коренєва ЖБ, М. Ю. (2017). Новоутворення молочної залози у дрібних тварин: етіологія, патоморфологія. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної Інтернет-конференції, м. Полтава, Полтавська державна аграрна академія, 84-86.
14. Максимович, В. & Мисак А. "Поширення неоплазій молочних залоз у кішок залежно від віку, породи та репродуктивного статусу. "Conference" *Modern methods of diagnostic, treatment and prevention in veterinary medicine*". 2024, 159-160.
15. Мамчук, Н. А. (2008). Моніторинг пухлинних захворювань дрібних тварин. *Наук.–техн. бюлетень Інституту біології тварин УААН та ДНДКІ вет преп. та корм. добавок МАПУ* 9 (3), 184–188.
16. Мисак, А. Р. (2012). Проблема неоплазій у продуктивних і дрібних домашніх тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*, 14(2-1 (52)), 251-256.

17. Мисак, А. Р. (2010). Порівняльні аспекти моніторингу неоплазій у собак. *Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук праць.*—Біла Церква, 75-80.
18. Михайленко, Н. И., & Войцехович, Д. В. (2017). Органна локалізація пухлин у дрібних тварин різних видів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*, 19(77), 162–165.
19. Пирогова, В. І., Шурпяк, С. О., & Місюра, А. Г. (2019). Порівняльна оцінка ефективності комплексних біоактивних індоло-і прутняковмісних препаратів у лікуванні доброякісної дисплазії молочної залози. *Reproductive Endocrinology*, (49), 18–23. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.49.18-23>
20. Рощина, Г. Ф. (2006). Молочна залоза—вікові особливості та тактика лікування. Вінницька обласна наукова медична бібліотека, 58-63.
21. Смоланка, І. І., & Ляшенко, А. О. (2014). Фіброзно-кістозна мастопатія. *Reproductive endocrinology*, (18), 17-23.
22. Утеченко, М. В., & Черниш, І. О. (2021). Деякі аспекти фізичного та генетичного канцерогенезу неоплазм молочної залози у сук. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції “Аграрна освіта та наука: досягнення, роль, фактори росту”, Біла Церква, 53-55.
23. Abdullah, M. A., Al-Mufty, B. I., Yasin, M. I., & Hassan, N. J. (2014). Clinical and histopathological study of mammary tumors in foreign dog's breeds in Kurdistan region of Iraq. *Basrah Journal of Veterinary Research* 50(1), 1.
24. Abdelmegeed, Somaia M., and Sulma Mohammed. "Canine mammary tumors as a model for human disease." *Oncology letters* 15.6 (2018): 8195-8205. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8411>
25. Ali, A. A., & Faraj, F. H. (2023). Clinicopathological profile of mastalgia in females: incidence, types, and pathological correlations. a Cross-Sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, 85(10), 4764-4772. [doi: 10.1097/MS9.0000000000001159](https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001159)

26. Alenza, D. P., Rutteman, G. R., Peña, L., Beynen, A. C., & Cuesta, P. (1998). Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *Journal of veterinary internal medicine*, 12(3), 132–139. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x>
27. Andrade, F. H., Figueiroa, F. C., Bersano, P. R., Bissacot, D. Z., & Rocha, N. S. (2010). Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. *Diagnostic pathology*, 5, 1-5.
28. Alhowail, A. H., Chigurupati, S., Sajid, S., & Mani, V. (2019). Ameliorative effect of metformin on cyclophosphamide-induced memory impairment in mice. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(21), 9660–9666. https://doi.org/10.26355/eurev_201911_19460
29. Anadol, E., Yar Saglam, A. S., Gultiken, N., Karakas, K., Alcigir, E., Alkan, H., & Kanca, H. (2017). Expression of iNOS, COX-2 and VEGF in canine mammary tumours and non-neoplastic mammary glands: Association with clinicopathological features and tumour grade. *Acta Veterinaria Hungarica*, 65(3), 382–393. <https://doi.org/10.1556/004.2017.036>
30. Antuofermo, E., Miller, M. A., Pirino, S., Xie, J., Badve, S., & Mohammed, S. I. (2007). Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs - a model of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(11), 2247–2256. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0932>
31. Ariyaratna, H., Aberdein, D., Thomson, N., Gibson, I., & Munday, J. S. (2022). Canine mammary gland disease in New Zealand: a review of samples from 797 dogs. *New Zealand veterinary journal*, 70(2), 95–100. <https://doi.org/10.1080/00480169.2021.2004953>
32. Bahrami, A., Daraei, H., & Khadivar, F. (2013). Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an Clinico-Cytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine. *Cancer cell international*, 13, 79. doi: 10.1186/1475-2867-13-79

33. Bakhshab, S., Ahmed, F., Schulten, H. J., Ahmed, F. W., Glanville, M., Al-Qahtani, M. H., & Weaver, J. U. (2018). Proangiogenic effect of metformin in endothelial cells is via upregulation of VEGFR1/2 and their signaling under hyperglycemia-hypoxia. *International journal of molecular sciences*, *19*(1), 293. <https://doi.org/10.3390/ijms19010293>
34. Baldwin, Kimberly, et al. "AAHA nutritional assessment guidelines for dogs and cats." *Journal of the American Animal Hospital Association* *46*(4) (2010): 285–296. <https://doi.org/10.5326/0460285>
35. Banchi, P., Morello, E. M., Bertero, A., Ricci, A., & Rota, A. (2022). A retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. *Veterinary and comparative oncology*, *20*(1), 172–178. <https://doi.org/10.1111/vco.12759>
36. Barber, L. G. (2007). Thyroid tumors in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *37*(4), 755-773. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.03.008>
37. Barbieri, F., Thellung, S., Ratto, A., Carra, E., Marini, V., Fucile, C., & Florio, T. (2015). In vitro and in vivo antiproliferative activity of metformin on stem-like cells isolated from spontaneous canine mammary carcinomas: translational implications for human tumors. *BMC cancer*, *15*, 1-17.
38. Barrella, N., Eisenberg, B., & Simpson, S. N. (2017). Hypoglycemia and severe lactic acidosis in a dog following metformin exposure. *Clinical Case Reports*, *5*(12), 2097. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1255>
39. Baquero, O. S., Chiozzotto, E. N., de Cassia Maria Garcia, R., Amaku, M., & Ferreira, F. (2015). Demographic characteristics of owned dogs and cats of Votorantim, São Paulo State, Brazil. *Ciência Rural*, *45*(11), 2039–2043. <https://doi.org/10.1590/0103-8478CR20141646>
40. Baquero, O. S., Marconcin, S., Rocha, A., & Garcia, R. C. M. (2018). Companion animal demography and population management in Pinhais, Brazil. *Preventive veterinary medicine*, *158*, 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.07.006>

41. Bearss J.J. Histologic, immunohistochemical and clinical features of 27 mammary tumors in 18 male dogs / J.J. Bearss, F.Y. Schulman, D. Carter // *Veterinary Pathology*.—2011.—Vol.3.—P.32–35.

<https://doi.org/10.1177/0300985811402843>

42. Belyi, D. D., & Khomutenko, V. (2024). The influence of dog body conditions on the risk of mastopathy. *Acta Veterinaria Eurasia*, 50 (1), 37-46.

<https://doi.org/10.5152/actavet.2024.23050>

43. Beauvais, W., Cardwell, J. M., & Brodbelt, D. C. (2012). The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs—a systematic review. *The Journal of small animal practice*, 53(6), 314–322. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01220.x>

44. Benavente, Micaela Andrea, Carolina Paula Bianchi, and Marcelo Alfredo Aba. "Canine mammary tumors: risk factors, prognosis and treatments." (2016). *Journal of Veterinary Advances* 6(8), 1291-1300 [doi:10.5455/jva.20160916045115](https://doi.org/10.5455/jva.20160916045115)

45. Benka, V. A., Scarlett, J. M., Sahrman, J., Rieke, K., Briggs, J. R., Ruple, A., Zawistowski, S., Morrison, J. A., Spofford, N., & Romagnoli, S. (2023). Age at gonadectomy, sex, and breed size affect risk of canine overweight and obese outcomes: a retrospective cohort study using data from United States primary care veterinary clinics. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(9), 1316–1325. <https://doi.org/10.2460/javma.22.12.0596>

46. Betz, D., Schoenrock, D., Mischke, R., Baumgärtner, W., & Nolte, I. (2012). Postoperative treatment outcome in canine mammary tumors. Multivariate analysis of the prognostic value of pre- and postoperatively available information. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 40(4), 235–242.

47. Beynen, A. C. (2020). Diet and canine cancer. *Bonny canteen*, 1, 137-148.

48. 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. Doi 10.3906/vet-2011-8

49. Bilyi, D. D., & Khomutenko, V. L. (2022). Canine mastopathy (Overview). *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 10(4), 3-11. <https://doi.org/10.32819/2022.10016>

50. Bilyi, D. D., & Kovalenko, M. S. (2023). Efficacy of metformin treatment for bitches with the mammary gland carcinoma. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 11(2), 21–28. <https://doi.org/10.32819/2023.11009>

51. Bilyi, D., & Khomutenko, V. (2024). The influence of dog body conditions on the risk of mastopathy. *Acta Veterinaria Eurasia*, 50 (1), 37-46. • <https://doi.org/10.5152/actavet.2024.23050>

52. Bohrer, E. R., Löhr, C. V., & Kutzler, M. A. (2017). Prolactin and growth hormone immunoactivity in canine mammary adenomas and adenocarcinomas. *Reproduction in Domestic Animals*, 52, 293-297.

53. Brackett C. C. (2010). Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*, 50(3), 407–410. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2010.08090>

54. Brisken, C., & Ataca, D. (2015). Endocrine hormones and local signals during the development of the mouse mammary gland. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 4(3), 181-195. <https://doi.org/10.1002/wdev.172>

55. Brito-Casillas, Y., Melián, C., Holder, A., Wiebe, J. C., Navarro, A., Quesada-Canales, Ó., Expósito-Montesdeoca, A. B., Catchpole, B., & Wägner, A. M. (2021). Studying the heterogeneous pathogenesis of canine diabetes: Observational characterization of an island population. *Veterinary medicine and science*, 7(4), 1071–1081. <https://doi.org/10.1002/vms3.452>

56. Bjørnvad, C. R., Gloor, S., Johansen, S. S., Sandøe, P., & Lund, T. B. (2019). Neutering increases the risk of obesity in male dogs but not in bitches - A cross-sectional study of dog- and owner-related risk factors for obesity in Danish companion dogs. *Preventive veterinary medicine*, 170, 104730. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104730>

57. Brønden, L. B., Nielsen, S. S., Toft, N., & Kristensen, A. T. (2010). Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Veterinary Record*, *166*(19), 586-590. <https://doi.org/10.1136/vr.b4808>
58. Blank, E. W., Wong, P. Y., Lakshmanaswamy, R., Guzman, R., & Nandi, S. (2008). Both ovarian hormones estrogen and progesterone are necessary for hormonal mammary carcinogenesis in ovariectomized ACI rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(9), 3527-3532. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710535105>
59. Burrai, G. P., Gabrieli, A., Moccia, V., Zappulli, V., Porcellato, I., Brachelente, C., & Antuofermo, E. (2020). A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: a multicenter study. *Animals*, *10*(9), 1687.
60. Canadas, A., França, M., Pereira, C., Vilaça, R., Vilhena, H., Tinoco, F., & Santos, M. (2019). Canine mammary tumors: comparison of classification and grading methods in a survival study. *Veterinary pathology*, *56*(2), 208–219. <https://doi.org/10.1177/0300985818806968>
61. Cassali, G. (2009). Perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of mammary neoplasms in dogs. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress – WSAVA*, 29–34.
62. Cassali, G. D., Damasceno, K. A., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Lavalle, G. E., Santis, G. D., & Nakagaki, K. Y. (2017). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, *17*(3), 152–163.
63. Chandra SA, Mark Cline J, Adler RR. Cyclic Morphological Changes in the Beagle Mammary Gland. *Toxicologic Pathology*. 2010;38(6):969-983. doi:10.1177/0192623310374327
64. Chang, C. C., Tsai, M. H., Liao, J. W., Chan, J. P. W., Wong, M. L., & Chang, S. C. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting

survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 391-396. <https://doi.org/10.2460/javma.235.4.391>

65. Chiang, C. F., Villaverde, C., Chang, W. C., Fascetti, A. J., & Larsen, J. A. (2022). Prevalence, risk factors, and disease associations of overweight and obesity in dogs that visited the veterinary medical teaching hospital at the University of California, Davis from January 2006 to December 2015. *Topics in companion animal medicine*, 48, 100640. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2022.100640>

66. Childress, M. O. (2012). Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(1), 123–155. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.09.009>

67. 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>

68. Chun, J. L., Bang, H. T., Ji, S. Y., Jeong, J. Y., Kim, M., Kim, B., Lee, S. D., Lee, Y. K., Reddy, K. E., & Kim, K. H. (2019). A simple method to evaluate body condition score to maintain the optimal body weight in dogs. *Journal of animal science and technology*, 61(6), 366–370. <https://doi.org/10.5187/jast.2019.61.6.366>

69. Clavijo-Maldonado, Alejandro, et al. (2020). Canine mammary cancer: clinical implications with specific focus on the HER-2 gene. *Veterinarska Stanica* 51 (4), 425–439

70. Cleary, M. P., Grossmann, M. E., & Ray, A. (2010). Effect of obesity on breast cancer development. *Veterinary pathology*, 47(2), 202–213. <https://doi.org/10.1177/0300985809357753>

71. Cufi, S., Vazquez-Martin, A., Oliveras-Ferraros, C., Martin-Castillo, B., Joven, J., & Menendez, J. A. (2010). Metformin against TGF β -induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT): from cancer stem cells to aging-associated fibrosis. *Cell cycle*, 9(22), 4461-4468. <https://doi.org/10.4161/cc.9.22.14048>

72. Cullen, J. M., & Breen, M. (2016). An overview of molecular cancer pathogenesis, prognosis, and diagnosis. *Tumors in domestic animals*, 1-26. <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch1>

73. Danforth, D. N. (2021). The role of chronic inflammation in the development of breast cancer. *Cancers*, 13(15), 3918. <https://doi.org/10.3390/cancers13153918>

74. de Andrés, P. J., Cáceres, S., Illera, J. C., Crespo, B., Silván, G., Queiroga, F. L., & Peña, L. (2022). Hormonal homologies between canine mammary cancer and human breast cancer in a series of cases. *Veterinary Sciences*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/vetsci9080395>

75. de Souza, Thiago Alves, et al. "Relationship between the inflammatory tumor microenvironment and different histologic types of canine mammary tumors." *Research in Veterinary Science* 119 (2018): 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.06.012>

76. Dharni, M. A., Tank, P. H., Karle, A. S., Vedpathak, H. S., & Bhatia, A. S. (2010). Epidemiology of canine mammary gland tumours in Gujarat. *Veterinary World*, 3(6), 282.

77. Dhein, E. S., Heikkilä, U., Oevermann, A., Blatter, S., Meier, D., Hartnack, S., & Guscelli, F. (2024). Incidence rates of the most common canine tumors based on data from the Swiss Canine Cancer Registry (2008 to 2020). *PloS one*, 19(4), e0302231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302231>

78. Diessler, M. E., Castellano, M. C., Portiansky, E. L., Burns, S., & Idiart, J. R. (2017). Canine mammary carcinomas: influence of histological grade, vascular invasion, proliferation, microvessel density and VEGFR2 expression on lymph node status and survival time. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 450–461. <https://doi.org/10.1111/vco.12189>

79. do Carmo Silva, H., de Oliveira, A. R., dos Santos Horta, R., Merísio, A. C. R., de Sena, B. V., de Souza, M. C. C., & Flecher, M. C. (2019). Epidemiology of canine mammary gland tumours in Espírito Santo, Brazil. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.89901>

80. Dobson, J., de Queiroz, G. F., & Golding, J. P. (2018). Photodynamic therapy and diagnosis: Principles and comparative aspects. *The Veterinary Journal*, 233, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.11.012>
81. Dobson, J. M. (2019). Significant advances in veterinary oncology—60 years on. *Journal of Small Animal Practice*, 60(12), 711–722. <https://doi.org/10.1111/jsap.13076>
82. Dolka, I., Król, M., & Sapieryński, R. (2016). Evaluation of apoptosis-associated protein (Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3 and p53) expression in canine mammary tumors: An immunohistochemical and prognostic study. *Research in veterinary science*, 105, 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.02.004>
83. Dolka, Izabella, et al. (2018). Diagnostic efficacy of smear cytology and Robinson's cytological grading of canine mammary tumors with respect to histopathology, cytomorphometry, metastases and overall survival. *PLoS One*, 13(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191595>
84. Ežerskytė, A., Zamokas, G., Grigonis, A., & Juodžiukynienė, N. (2011). The retrospective analysis of mammary tumors in dogs. *Veterinarinarija ir Zootechnika (Vet Med Zoot)*. 53(75), 3–8.
85. Egenvall, A., Bonnett, B. N., Ohagen, P., Olson, P., Hedhammar, A., & von Euler, H. (2005). Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive veterinary medicine*, 69(1–2), 109–127. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.014>
86. Feliciano, Marcus Antonio Rossi, et al. (2017). Ultrasonography methods for predicting malignancy in canine mammary tumors. *PLoS One* 12(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178143>
87. Feliciano, Marcus Antonio Rossi, et al. (2018) Accuracy of four ultrasonography techniques in predicting histopathological classification of canine mammary carcinomas. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 59(4), 444–452. <https://doi.org/10.1111/vru.12606>

88. Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Cavalcanti, M. F., Schmitt, F. C., & Cassali, G. D. (2009). The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(4), 230–235. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00193.x>
89. Ferreira, P. A., Capella, S. D. O., Theodoro, S. D. S., Felix, S. R., Peres, W., & Nobre, M. D. O. (2015). Serum lipid profile of spayed and non-spayed female dogs associated with the body condition score. *Ciência Animal Brasileira*, 16, 262–267. <https://doi.org/10.1590/1089-6891v16i226348>
90. Fujioka, N., Fritz, V., Upadhyaya, P., Kassie, F., & Hecht, S. S. (2016). Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Molecular nutrition & food research*, 60(6), 1228–1238.
91. Galadima, M. (2024). Serum and tissue biomarkers for clinical diagnosis of canine mammary tumours. PhD Thesis, Animal Medicine and Health, 23-35.
92. Garden, O. A., Volk, S. W., Mason, N. J., & Perry, J. A. (2018). Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action. *The Veterinary Journal*, 240, 6–13.
93. Gardner, H. L., Fenger, J. M., & London, C. A. (2016). Dogs as a model for cancer. *Annual review of animal biosciences*, 4(1), 199–222. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022114-110911>
94. García-Jiménez, C., García-Martínez, J. M., Chocarro-Calvo, A., & De la Vieja, A. (2013). A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose. *Journal of molecular endocrinology*, 52(1), 51–66. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0152>
95. Gargiulo, G. (2018). Next-generation in vivo modeling of human cancers. *Frontiers in Oncology*, 8, 429.
96. Gedon, J., Wehrend, A., & Kessler, M. (2022). Ovariectomy reduces the risk of tumour development and influences the histologic continuum in canine

mammary tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 20(2), 476–483.
<https://doi.org/10.1111/vco.12793>

97. Giannini, A., Palla, G., Goglia, L., Genazzani, A. R., Genazzani, A., & Simoncini, T. (2015). Effects of preoperative and perioperative administration of wobenzym vital on minimal-mild endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 7(2), 71–77.

98. Giuliano, A., Horta, R. S., Vieira, R. A., Hume, K. R., & Dobson, J. (2022). Repurposing drugs in small animal oncology. *Animals*, 13(1), 139.
<https://doi.org/10.3390/ani13010139>

99. Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary pathology*, 48(1), 117–131.
<https://doi.org/10.1177/0300985810393258>

100. Gracanin, A., De Gier, J., Zegers, K., Bominaar, M., Rutteman, G. R., Schaefers-Okkens, A. C., ... & Mol, J. A. (2012). Progesterone receptor isoforms in the mammary gland of cats and dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 313–317. <https://doi.org/10.1111/rda.12045>

101. Gray, M., Meehan, J., Martínez-Pérez, C., Kay, C., Turnbull, A. K., Morrison, L. R., Pang, L. Y., & Argyle, D. (2020). Naturally-Occurring Canine Mammary Tumors as a Translational Model for Human Breast Cancer. *Frontiers in oncology*, 10, 617. doi: 10.3389/fonc.2020.00617

102. Gundim, L. F., de Araújo, C. P., Blanca, W. T., Guimarães, E. C., & Medeiros, A. A. (2016). Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. *Canadian journal of veterinary research–Revue canadienne de recherche veterinaire*, 80(4), 318–322.

103. Gupta, P., Raghunath, M., Gupta, A. K., Sharma, A., & Kour, K. (2014). Clinical study for diagnosis and treatment of canine mammary neoplasms (CMNs) using different modalities. *Indian Journal of Animal Research*, 48(1), 45–49.
<https://doi.org/10.5958/j.0976-0555.48.1.009>

104. Han, J. H., Kim, K. S., & Kim, J. H. (2017). Mammary gland tumors in three male dogs. *Korean Journal of Veterinary Research*, 56(4), 229–232. <https://doi.org/10.14405/kjvr.2016.56.4.229>
105. Hörnfeldt, M. B., & Mortensen, J. K. (2023). Surgical dose and the clinical outcome in the treatment of mammary gland tumours in female dogs: a literature review. *Acta veterinaria Scandinavica*, 65(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13028-023-00674-1>
106. Horta, R. D. S., Lavallo, G. E., Cunha, R. M. D. C., Moura, L. L. D., Araújo, R. B. D., & Cassali, G. D. (2014). Influence of surgical technique on overall survival, disease free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors. *Advances in Breast Cancer Research*, 3(02), 38–46. <https://doi.org/10.4236/abcr.2014.32006>
107. Im, K. S., Kim, N. H., Lim, H. Y., Kim, H. W., Shin, J. I., & Sur, J. H. (2014). Analysis of a new histological and molecular-based classification of canine mammary neoplasia. *Veterinary Pathology*, 51(3), 549–559.
108. Ibraheem, S. R. (2016). Physiological and Histological Study for the Effect of Escalation Doses of Dostinex (Caprigoline) on Male Mice through Some Biochemical Parameters. *Journal of Biotechnology Research Center (JOBRC)*, 10(1), 42–47.
109. Jing, Z., Feng, J., & Jin, H. (2024). Epidemiological investigation and surgical treatment of canine mammary tumors in Dalian, China, from 2019 to 2023. *PloS one*, 19(11), e0314292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314292>
110. Johnston, C. A., Dickinson, V. S. M., Alcorn, J., & Gaunt, M. C. (2017). Pharmacokinetics and oral bioavailability of metformin hydrochloride in healthy mixed-breed dogs. *American journal of veterinary research*, 78(10), 1193–1199. <https://doi.org/10.2460/ajvr.78.10.1193>
111. Kallen, M. E., & Hornick, J. L. (2021). The 2020 WHO classification: what's new in soft tissue tumor pathology. *The American journal of surgical pathology*, 45(1), e1–e23.

112. Kasznicki, J., Sliwinska, A., & Drzewoski, J. (2014). Metformin in cancer prevention and therapy. *Annals of translational medicine*, 2(6), 57. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01
113. Katz, Ella, Sophia Nisani, and Daniel A. Chamovitz (2018). Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Research* 7., 1–9. doi: 10.12688/f1000research.14127.1
114. Kaszak, Ilona, et al. "The novel diagnostic techniques and biomarkers of canine mammary tumors." *Veterinary Sciences* 9.10 (2022): 526. <https://doi.org/10.3390/vetsci9100526>
115. Kelsey, J. L., Moore, A. S., & Glickman, T. (1998). Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs. *Epidemiologic reviews*, 20(2), 204–217.
116. Khomutenko, V. L., & Bilyi, D. D. (2024). Argumentation of the complex scheme for diagnosis and treatment of mastopathy in dogs. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 12(3), 18–28. <https://doi.org/10.32819/2024.12013>
117. Kieslinger, M., Swoboda, A., Kramer, N., Pratscher, B., Wolfesberger, B., & Burgener, I. A. (2019). Companion animals as models for inhibition of STAT3 and STAT5. *Cancers*, 11(12), 2035.
118. Kivrak, M. B., & Aydin, I. (2017). Treatment and prognosis of mammary tumors in bitches. *International Journal of Veterinary Science*, 6(4), 178–186.
119. Klose, K.; Packeiser, E.M.; Müller, P.; Granados-Soler, J.L.; Schille, J.T.; Goericke-Pesch, S.; Kietzmann, M.; Escobar, H.M.; Nolte, I. (2021). Metformin and sodium dichloroacetate effects on proliferation, apoptosis, and metabolic activity tested alone and in combination in a canine prostate and a bladder cancer cell line. *PLoS ONE*, 16, e0257403.
120. Kristiansen, V. M., Nødtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., & Sørenmo, K. (2013). Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 935–942. <https://doi.org/10.1111/jvim.12110>

121. Koide, N., Nishio, A., Kono, T., Yazawa, K., Igarashi, J., Watanabe, H., Nimura, Y., Hanazaki, K., Adachi, W., & Amano, J. (1999). Histochemical study of vascular endothelial growth factor in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Hepato-gastroenterology*, *46*(26), 952–958.

122. Kmitevych, E. O., & Mykhalenko, N. I. (2019). Anamnestic, clinical and pathomorphological characteristics of malignant mammary tumors and dysplasia in dogs. *Український часопис ветеринарних наук*, *10*(3), 50–55. <https://doi.org/10.31548/ujvs2019.03.007>

123. Koreyba, L. V., Masyuk, D. M., Skliarov, P. M., & Leshchova, M. O. (2024). Organopathology of the mammary gland in female carnivores: current state of research issues. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, *26*(113), 132–139. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11320>

124. Kovalenko, M. S., Bilyi, D. D., Skliarov, P. M., Maslikov, S. N., Suslova, N. I., Spitsyna, T. L., & Yevtushenko, I. D. (2021). Prognostic markers of canine mammary tumours: Retrospective study of 142 cases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, *12*(4), 649–654. <https://doi.org/10.15421/022189>

125. Koshino, A., Goto-Koshino, Y., Setoguchi, A., Ohno, K., & Tsujimoto, H. (2016). Mutation of p53 gene and its correlation with the clinical outcome in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *30*(1), 223–229. <https://doi.org/10.1111/jvim.13807>

126. Kot, T., Dubovyi, A., & Liakhovchuk, Y. (2024). Features of mammary gland morphology in domestic carnivores. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, *26*(114), 10–15. <https://doi.org/10.32718/nvlvet11402>

127. Kristiansen, V. M., Nødtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M. & Sørenmo, K. (2013). Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *27*(4), 935–942. <https://doi.org/10.1111/jvim.12110>

128. Kudnig, S. T., & Séguin, B. (Eds.). (2022). *Veterinary surgical oncology*. John Wiley & Sons.
129. Li, M., Hu, X., Xu, Y., Hu, X., Zhang, C., & Pang, S. (2019). A Possible Mechanism of Metformin in Improving Insulin Resistance in Diabetic Rat Models. *International journal of endocrinology*, 2019, 3248527. <https://doi.org/10.1155/2019/3248527>
130. Lim, H. Y., Seung, B. J., Cho, S. H., Kim, S. H., Bae, M. K., & Sur, J. H. (2022). Canine mammary cancer in overweight or obese female dogs is associated with intratumoral microvessel density and macrophage counts. *Veterinary Pathology*, 59(1), 39–45. <https://doi.org/10.1177/03009858211040481>
131. Liu, J., Sun, Y., Liu, X., Yang, Y., Widjaya, A. S., Long, Z., & Jiang, Y. (2020). Efficiency of different treatment regimens combining anti-tumor and anti-inflammatory liposomes for metastatic breast cancer. *AAPS PharmSciTech*, 21, 1-12.
132. Madiraju, A. K., Qiu, Y., Perry, R. J., Rahimi, Y., Zhang, X. M., Zhang, D., & Shulman, G. I. (2018). Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nature medicine*, 24(9), 1384-1394.
133. Magalhães, J. R., Guimarães, J. B., Bonfim, L. S., Carvalho, C. F., Luz, L. C., Cagnini, D. Q., & Amaral, A. V. (2020). Relationship of obesity with clinical and laboratory changes in female dogs with mammary neoplasia. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 40, 536–545. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6451>
134. Maiti, S. K., Kumar, D. K., Kumar, S., Ravindran, N. A., Mathew, D., Palakkara, S., & Kumar, N. (2014). Mammary gland tumours in male dogs: a hormonal and tumour marker study. *Veterinarski arhiv*, 84(5), 537-548.
135. Mainenti, M., Rasotto, R., Carnier, P., & Zappulli, V. (2014). Oestrogen and progesterone receptor expression in subtypes of canine mammary tumours in intact and ovariectomised dogs. *The Veterinary Journal*, 202(1), 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.06.003>
136. Marchi, P. H., Vendramini, T. H., Perini, M. P., Zafalon, R. V., Amaral, A. R., Ochamoto, V. A., & Brunetto, M. A. (2022). Obesity, inflammation, and

cancer in dogs: Review and perspectives. *Frontiers in veterinary science*, 9, 1004122. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1004122>

137. Marino, G., Pugliese, M., Pecchia, F., Garufi, G., Lupo, V., Di Giorgio, S., & Sfacteria, A. (2021). Conservative treatments for feline fibroadenomatous changes of the mammary gland. *Open Veterinary Journal* 11(4): 680–685. doi:10.5455/OVJ.2021.v11.i4.1

138. Marchi, P. H., Vendramini, T., Perini, M. P., Zafalon, R., Amaral, A. R., Ochamoto, V. A., Da Silveira, J. C., Dagli, M., & Brunetto, M. A. (2022). Obesity, inflammation, and cancer in dogs: Review and perspectives. *Frontiers in veterinary science*, 9, 1004122. doi: 10.3389/fvets.2022.1004122

139. Martín-Ruiz, Asunción, et al. (2018). Effects of indole-3-carbinol on steroid hormone profile and tumor progression in a mice model of canine inflammatory mammarycancer. *BMC cancer* 18 (1), 1–9.

140. McNeill, C., & Vienna, V. A. (2015). Treatment of Mammary Gland Tumors in Cats and Dogs. *2015 CVC Washington, DC*, 618–620.

141. Menon, S. S., Guruvayoorappan, C., Sakthivel, K. M., & Rasmi, R. R. (2019). Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clinica chimica acta*, 491, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.01.011>

142. Millán, Y., Guil-Luna, S., Sánchez-Céspedes, R., & Martín de las Mulas González-Albo, J. (2013). Sex steroid hormones and tumors in domestic animals. *Insights from Veterinary Medicine*. <http://dx.doi.org/10.5772/54324>

143. Misdorp W. (2002). Tumors of the mammary gland. *Tumors in Domestic Animals, 4th edition*, 575–606. DOI:10.1002/9780470376928

144. Moon, C. H., Kim, D. H., Yun, S. H., Lee, H. B., & Jeong, S. M. (2022). Assessment of prognostic factors in dogs with mammary gland tumors: 60 cases (2014–2020). *Korean Journal of Veterinary Research*, 62(1), 9–1. <https://doi.org/10.14405/kjvr.20210046>

145. Monteiro, L. N., Dos Reis, D. C., Salgado, B. S., & Cassali, G. D. (2021). Clinical significance and prognostic role of tumor-associated macrophages infiltration according to histologic location in canine mammary carcinomas.

- Research in veterinary science*, 135, 329–334.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.10.010>
146. Montoya-Alonso, J. A., Bautista-Castaño, I., Peña, C., Suárez, L., Juste, M. C., & Tvarijonaviciute, A. (2017). Prevalence of Canine Obesity, Obesity-Related Metabolic Dysfunction, and Relationship with Owner Obesity in an Obesogenic Region of Spain. *Frontiers in veterinary science*, 4, 59. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00059>
147. Mysak, A., Khomyn, N., Pritsak, V., Tsisinska, S., Lenyo, Y., Nazaruk, N. & Gutyj, B. (2021). Clinical and pathomorphological characteristics of spontaneous neoplasia of the dairy gland in dogs. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(3), 130–134. doi: 10.15421/2021_154
148. Mysak, A., Kielbowicz, Z., Khomyn, N., Pritsak, V., & Gutyj, B. (2018). Graphically x-ray and ultrasound diagnostics for monitoring neoplasia of the mammary gland in bitches. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(1), 386–393. doi: 10.15421/2018_226
149. Nadhiya, C., Nair, M. G., Kumar, R., Uma, A. W. L. S., & Alphonse, R. M. D. (2020). Occurrence and pathology of canine mammary neoplasms-A prospective study. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 8(4), 1498–1503.
150. Nawaf, S. A. A., & Ibrahim, N. S. (2019). Hormonal assay for estimation of progesterone levels in normally and induced Estrus Bitches. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, 43(2), 1–5. <https://doi.org/10.30539/ijvm.v43i2.953>
151. Nelson, E. R., Chang, C. Y., & McDonnell, D. P. (2014). Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25(12), 649–655. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.001>
152. Neumann, S., Schuettler, J., Frenz, M., Kaup, F. J., & Gessler, F. (2017). Investigation of serum Ki-67 as a biomarker in tumor-bearing dogs. *Research in veterinary science*, 110, 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.10.012>
153. Nicchio, B. O., Barrouin-Melo, S. M., Machado, M. C., Vieira-Filho, C. H., Santos, F. L., Martins-Filho, E. F., Barbosa, V. F., Barral, T. D., Portela, R. W., Damasceno, K. A., & Estrela-Lima, A. (2020). Hyperresistinemia in Obese Female

Dogs with Mammary Carcinoma in Benign-Mixed Tumors and Its Correlation with Tumor Aggressiveness and Survival. *Frontiers in veterinary science*, 7, 509. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00509>

154. Nicholson, S. A., Okby, N. T., Khan, M. A., Welsh, J. A., McMenamin, M. G., Travis, W. D., & Harris, C. C. (2001). Alterations of p14 ARF, p53, and p73 genes involved in the E2F-1-mediated apoptotic pathways in non-small cell lung carcinoma. *Cancer research*, 61(14), 5636-5643.

155. Nosalova, N., Huniadi, M., Horňáková, Ľ., Valenčáková, A., Horňák, S., Nagoos, K., & Cizkova, D. (2024). Canine mammary tumors: classification, biomarkers, traditional and personalized therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2891. <https://doi.org/10.3390/ijms25052891>

156. 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>

157. Nunes, F. C., Damasceno, K. A., de Campos, C. B., Bertagnolli, A. C., Lavalle, G. E., & Cassali, G. D. (2019). Mixed tumors of the canine mammary glands: Evaluation of prognostic factors, treatment, and overall survival. *Veterinary and Animal Science*, 7, 100039. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2018.09.003>

158. O'Neill, D. G., Skipper, A. M., Barrett, K., Church, D. B., Packer, R. M. A., & Brodbelt, D. C. (2023). Demography, common disorders and mortality of Boxer dogs under primary veterinary care in the UK. *Canine medicine and genetics*, 10(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40575-023-00129-w>

159. Patel, M. P., Ghodasara, D. J., Raval, S. H., & Joshi, B. P. (2019). Incidence, gross morphology, histopathology and immunohistochemistry of canine mammary tumors. *The Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 14(4), 40–44. doi: 10.21887/ijvsbt.14.4.11

160. Pegram, C., Raffan, E., White, E., Ashworth, A. H., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & O'Neill, D. G. (2021). Frequency, breed predisposition and demographic risk factors for overweight status in dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 62(7), 521–530. <https://doi.org/10.1111/jsap.13325>

161. Peña, L., De Andrés, P. J., Clemente, M., Cuesta, P., & Pérez-Alenza, M. D. (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary pathology*, *50*(1), 94–105. <https://doi.org/10.1177/0300985812447830>
162. Petrov, E. A., Ilievska, K., Trojancanec, P., Celeska, I., Nikolovski, G., Gjurovski, I., & Dovenski, T. (2014). Canine mammary tumours-clinical survey. *Macedonian Veterinary Review*, *37*(2), 129–134. <http://dx.doi.org/10.14432/j.macvetrev.2014.05.015>
163. Pezzani, R., Jimenez-Garcia, M., Capo, X., Sönmez Gürer, E., Sharopov, F., Rachel, T. Y. L., & Calina, D. (2023). Anticancer properties of bromelain: State-of-the-art and recent trends. *Frontiers in oncology*, *12*, 1068778.
164. Pinho, S.S., Carvalho, S., Cabral, J., Reis, C.A., & Gärtner, F. (2012). Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational Research*, *159*(3), 165–172. <https://doi:10.1016/j.trsl.2011.11.005>.
165. Pope, B. D., Warren, C. R., Parker, K. K., & Cowan, C. A. (2016). Microenvironmental control of adipocyte fate and function. *Trends in cell biology*, *26*(10), 745–755. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.05.005>
166. Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, M. D., Gonzalez Gil, A., Silvan, G., Pena, L., & Illera, J. C. (2014). Clinical and prognostic implications of serum and tissue prolactin levels in canine mammary tumours. *Veterinary Record*, *175*(16), 403-403. <https://doi.org/10.1136/vr.102263>
167. Queiroga, F. L., Perez-Alenza, M. D., González-Gil, A., Silván, G., Peña, L., & Illera, J. C. (2017). Quantification of epidermal growth factor receptor (EGFR) in canine mammary tumours by ELISA assay: clinical and prognostic implications. *Veterinary and Comparative Oncology*, *15*(2), 383–390. <https://doi.org/10.1111/vco.12174>
168. Raval, S. H., Joshi, D. V., Parmar, R. S., Patel, B. J., Patel, J. G., Patel, V. B., Ghodasara DJ, Chaudhary PS, Kalaria VA, Charavala, A. H. (2018). Histopathological classification and immunohistochemical characterization of

canine mammary tumours. *Indian Association of Veterinary Pathologists*, 42(1), 19–27. doi: 10.5958/0973-970X.2018.00004.4

169. Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577-1585.

170. Rueda, J. R., Porto, C. D., Franco, R. P., da Costa, I. B., Bueno, L. M. C., Girio, R. J. S., & Repetti, C. S. F. (2024). Mammary neoplasms in female dogs: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Veterinárni medicína*, 69(4), 99. <https://doi.org/10.17221/4/2024-VETMED>

171. Ryu, T. Y., Park, J., & Scherer, P. E. (2014). Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes & metabolism journal*, 38(5), 330–336. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.330>

172. Ross, F. A., MacKintosh, C., & Hardie, D. G. (2016). AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours. *The FEBS journal*, 283(16), 2987–3001. <https://doi.org/10.1111/febs.13698>

173. Saengboonmee, C., Sanlung, T., & Wongkham, S. (2021). Repurposing Metformin for Cancer Treatment: A Great Challenge of a Promising Drug. *Anticancer research*, 41(12), 5913–5918. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15410>

174. Saisho Y. (2015). Metformin and Inflammation: Its Potential Beyond Glucose-lowering Effect. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 15(3), 196–205. <https://doi.org/10.2174/1871530315666150316124019>

175. Salas, Yaritza, et al. "Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem." *PloS one* 10.5 (2015): e0127381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>

176. Salautin, V., Gorinsky, V., Molchanov, A., Demkin, G., Pudovkin, N., & Salautina, S. (2019). Incidence rate of breast cancer, clinical and ultrasound approaches to diagnosing the same in dogs. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 32(2), 155–159.

177. Santos, M., Marcos, R., & Faustino, A. M. R. (2010). Histological study of canine mammary gland during the oestrous cycle. *Reproduction in Domestic Animals*, 45(5), e146-e154. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01536.x>
178. Samoiliuk G. V. (2021). The prevalence of tumor pathology in dogs of the metropolis. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 9(2), 98–104. <https://doi.org/10.32819/2021.92016>
179. Schrank, M., Bonsembiante, F., Fiore, E., Bellini, L., Zamboni, C., Zappulli, V., & Mollo, A. (2017). Diagnostic approach to fibrocystic mastopathy in a goat: termographic, ultrasonographic, and histological findings. *Large Animal Review*, 23(1), 33–37.
180. Sewoyo, P. S., Ayu Mirah Adi, A. A., Oka Winaya, I. B., & Wirata, I. W. (2023). Mammary Tumors in Dogs, Recent Perspectives and Antiangiogenesis as a Therapeutic Strategy: Literature Study. *Jurnal Medik Veterinar*, 6(2). https://doi.org/10.20473/jmv.vol6.iss2.2023.271_287
181. Shafiee, R., Javanbakht, J., Atyabi, N., Kheradmand, P., Kheradmand, D., Bahrami, A., Daraei, H., & Khadivar, F. (2013). Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an Clinico-Cytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine. *Cancer cell international*, 13, 79. doi: 10.1186/1475-2867-13-79
182. Shin, J. I., Lim, H. Y., Kim, H. W., Seung, B. J., Ju, J. H., & Sur, J. H. (2016). Analysis of Obesity-Related Factors and their Association with Aromatase Expression in Canine Malignant Mammary Tumours. *Journal of comparative pathology*, 155(1), 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.05.005>
183. Sleenckx, N., De Rooster, H. E. J. V. K., EJ, V. K., Van Ginneken, C., & Van Brantegem, L. (2011). Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in domestic animals Zuchthygiene*, 46(6), 1112-1131. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x>
184. Sleenckx, N., Van Brantegem, L., Van den Eynden, G., Fransen, E., Casteleyn, C., Van Cruchten, S., Veldhuis Kroeze, E., & Van Ginneken, C. (2014).

Angiogenesis in canine mammary tumours: a morphometric and prognostic study. *Journal of comparative pathology*, 150(2-3), 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.09.005>

185. Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A. M., Langeland, M., & Goldschmidt, M. H. (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and comparative oncology*, 7(3), 162–172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>

186. Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V., & Goldschmidt, M. H. (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary pathology*, 48(1), 85–97. <https://doi.org/10.1177/0300985810389480>

187. Sorenmo, K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(3), 573–596.

188. Spoerri, M., Guscetti, F., Hartnack, S., Boos, A., Oei, C., Balogh, O., & Kowalewski, M. P. (2015). Endocrine control of canine mammary neoplasms: serum reproductive hormone levels and tissue expression of steroid hormone, prolactin and growth hormone receptors. *BMC veterinary research*, 11, 1–10.

189. Stynen, B., Abd-Rabbo, D., Kowarzyk, J., Miller-Fleming, L., Aulakh, S. K., Garneau, P., & Michnick, S. W. (2018). Changes of cell biochemical states are revealed in protein homomeric complex dynamics. *Cell*, 175(5), 1418–1429.

190. Suarez, L., Bautista-Castaño, I., Peña Romera, C., Montoya-Alonso, J. A., & Corbera, J. A. (2022). Is Dog Owner Obesity a Risk Factor for Canine Obesity? A "One-Health" Study on Human-Animal Interaction in a Region with a High Prevalence of Obesity. *Veterinary sciences*, 9(5), 243. <https://doi.org/10.3390/vetsci9050243>

191. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

192. Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., & Cree, I. A. (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77(2). <https://doi.org/10.1111/his.14091>
193. Tamarindo, G. H., Novais, A. A., Chuffa, L. G. A., & Zuccari, D. A. P. C. (2023). Metabolic alterations in canine mammary tumors. *Animals*, 13(17), 2757. <https://doi.org/10.3390/ani13172757>
194. Tesi, M., Millanta, F., Poli, A., Mazzetti, G., Pasquini, A., Panzani, D., Rota, A., & Vannozzi, I. (2020). Role of body condition score and adiponectin expression in the progression of canine mammary carcinomas. *Veterinary medicine and science*, 6(3), 265–271. <https://doi.org/10.1002/vms3.238>
195. Timmermans-Sprang, E. P., Gracanin, A., & Mol, J. A. (2017). Molecular signaling of progesterone, growth hormone, Wnt, and HER in mammary glands of dogs, rodents, and humans: new treatment target identification. *Frontiers in veterinary science*, 4, 53. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00053>
196. Tran, C. M., Moore, A. S., & Frimberger, A. E. (2016). Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Veterinary and Comparative oncology*, 14(3), 252–262. doi: 10.1111/vco.12092
197. Travis, R. C., & Key, T. J. (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*, 5, 1–9.
198. Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., Cuthbertson, D. J., Biourge, V., Morris, P. J., & German, A. J. (2012). Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC veterinary research*, 8, 147. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-147>
199. Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., de Torre, C., Ljubić, B. B., Holden, S. L., Queau, Y., Morris, P. J., Pastor, J., & German, A. J. (2016). Obese dogs with and without obesity-related metabolic dysfunction - a proteomic approach. *BMC veterinary research*, 12, 211. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0839-9>
200. Tvarijonaviciute, A., Barić-Rafaj, R., Horvatic, A., Muñoz-Prieto, A., Guillemain, N., Lamy, E., Tumpa, A., Ceron, J. J., Martinez-Subiela, S., & Mrljak,

V. (2019). Identification of changes in serum analytes and possible metabolic pathways associated with canine obesity-related metabolic dysfunction. *Veterinary journal* (London, England: 1997), 244, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.006>

201. Vala, H., Mesquita, J. R., Esteves, F., Santos, C., Cruz, R., Mega, C., & Nóbrega, C. (2013). The endocrine glands in the dog: From the cell to hormone. In *Insights from Veterinary Medicine*. IntechOpen. doi: 10.5772/53577

202. Valdivia, G., Alonso-Diez, Á., Pérez-Alenza, D., & Peña, L. (2021). From conventional to precision therapy in canine mammary cancer: a comprehensive review. *Frontiers in veterinary science*, 8, 623800.

203. Valenčáková-Agyagosová, A., Ledecký, V., Hajurka, J., Ledecká, K., Kredatusová, G., & Szakallová, I. (2011). Incidence of mammary gland tumors in bitches admitted to the university of veterinary medicine and pharmacy in Kosice in the period 2001-2011. *Folia*, 55(4), 162–166.

204. Varma, C. G., Teja, L., & Lavanya, K. (2021). K. Assessment of risk factors for incidence of canine mammary tumors. *The Pharma Innovation Journal*, 10(5), 554–556.

205. Wang, G., Li, W., Shi, G., Tian, Y., Kong, L., Ding, N., & Du, Y. (2022). Sensitive and specific detection of breast cancer lymph node metastasis through dual-modality magnetic particle imaging and fluorescence molecular imaging: a preclinical evaluation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(8), 2723-2734.

206. Webster, J. D., Dennis, M. M., Dervisis, N., Heller, J., Bacon, N. J., Bergman, P. J., & Kiupel, M. (2011). Recommended guidelines for the conduct and evaluation of prognostic studies in veterinary oncology. *Veterinary pathology*, 48(1), 7–18. <https://doi.org/10.1177/0300985810377187>

207. Wong, S. K., Chin, K. Y., Suhaimi, F. H., Fairus, A., & Ima-Nirwana, S. (2016). Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutrition & metabolism*, 13, 1–12.

208. Woodward, W. A. (2015). Inflammatory breast cancer: unique biological and therapeutic considerations. *The Lancet Oncology*, *16*(15), e568-e576.
209. Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., & Sun, S. (2020). The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *International immunopharmacology*, *80*, 106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>
210. Xu, C. X., Zhu, H. H., & Zhu, Y. M. (2014). Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World journal of diabetes*, *5*(3), 372. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.372>
211. Zhang, C. S., Li, M., Ma, T., Zong, Y., Cui, J., Feng, J. W., & Lin, S. C. (2016). Metformin activates AMPK through the lysosomal pathway. *Cell metabolism*, *24*(4), 521–522.

ДОДАТКИ

Додаток А. Список праць, опублікованих за темою дисертації

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

Додаток В. Акти впровадження результатів дисертації в практичну діяльність

Додаток Г. Висновок біоетичної експертизи

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

**Наукові праці, які відображають основні наукові результати дисертації:
Статті у наукових виданнях,**

включених до наукометричної бази даних Scopus:

1) Bilyi, D., & Khomutenko, V. (2024). The influence of dog body conditions on the risk of mastopathy. In Serhat Alkan, Atila Ates, Ali Aydin, Gülcan Demirel, Bülent Ekiz, Osman Behzat Burak Esener, Karlo Muratoğlu, Kerem Oter, Ozge Turna, Hüseyin Yılmaz. *Acta Veterinaria Eurasia*, 50 (1), 37-46. (Здобувачкою було проведено клінічні дослідження стосовно впливу надмірних показників маси тіла на виникнення та розвиток мастопатії у собак, надано аналітичну оцінку отриманих результатів, підготовлено рукопис до друку).

Статті у наукових фахових виданнях України:

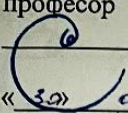

1) Хомутенко, В. Л., & Білий, Д. Д. (2023). Сучасний підхід класифікації мастопатій у собак. У Д. В. Феценко, С. С.Заїка (Ред.). *Наукові читання 2023. Еколого-регіональні проблеми сучасного тваринництва та ветеринарної медицини* (128–131). Поліський національний університет. (Здобувачка провела аналіз та узагальнення сучасних класифікацій мастопатії, підготувала рукопис до публікації).


2) Хомутенко В.Л., Білий Д.Д. (2022). Ожиріння як фактор ризику мастопатій у сук. У М. Морозов, Ж. Коренєва, К. Родіонова, Є. Ващик, Є. Розум, І. Запека (Ред.), *Сучасні проблеми ветеринарної медицини за хірургічної та акушерської патологій* (70–72). Одеський державний аграрний університет. (Дисертантка провела оцінку впливу надмірної маси тіла на ризик розвитку мастопатії у сук, оформила матеріали для публікації).

3) Хомутенко, В. Л., & Білий, Д. Д. (2022). Мастопатія у сук: регіональний аналіз захворюваності. У М. І. Цвіліховський, С. І. Голопура, Н. Г. Грушанська, П. В. Шарандак, Т. В. Немова, Т. А. Палюх (Ред.), *«Єдине здоров'я–2022»* (75–77). Національний університет біоресурсів і природокористування України. (Здобувачка провела

аналіз історій хвороб сук, визначили особливості поширення мастопатії, підготувала матеріали для публікації).

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

<p>«Затверджую» Перший проректор – проректор з навчальної роботи, професор</p> <p> Дмитро ОНОПРІЄНКО</p> <p>« 30 » 08 _____ 2024 р.</p>	<p>«Погоджено» Проректор з наукової та інноваційної діяльності, професор</p> <p> Юрій ТКАЛЧ</p> <p>« 30 » 08 _____ 2024 р.</p>
--	---

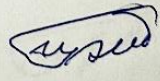


Акт впровадження/використання результатів дисертаційної роботи у навчальний процес та науково-дослідну роботу

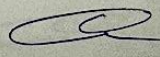
Матеріали дисертаційної роботи аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії» використовуються в навчальному 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»
 діяльності
 Білоцерківського національного
 аграрного університету,
 професор
 Тетяна ДИМАНЬ
 « 05 » вересня 2024 р.

АКТ

про впровадження результатів у освітній процес

Даним актом стверджується, що матеріали дисертаційної роботи аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії» 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

«21» жовтня 2024 р.

«Затверджую»

Проректор з науково-педагогічної
роботи та цифрової трансформації,
професор
Олена ВЛАЗУНОВА

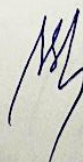
«21» жовтня 2024 р.

**Акт****про впровадження результатів дисертації у навчальний процес**

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії», що представлена на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 21 «Ветеринарія» та спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» виконаної аспіранткою кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни, розглянуто на засіданні кафедри ветеринарної хірургії ім. акад І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України (протокол № 5 від 16 жовтня 2024 року).

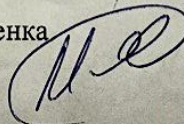
Результати досліджень впроваджено в навчальну програму кафедри для викладання дисциплін «Хвороби собак і котів» «Загальна і спеціальна хірургія», «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії, анестезіологія» під час підготовки фахівців ОС «Магістр» із спеціальності 211 «Ветеринарна медицина»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



Мargarита ЛИШЕНКО

«Сересия» 2024 р.
Акт

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

Даним актом стверджується, що матеріали дисертаційної роботи аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії» 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.).

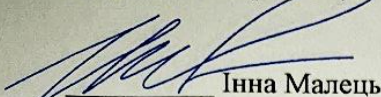
Декан факультету ветеринарної
медицини Сумського національного
аграрного університету, професор

Людмила НАГОРНА

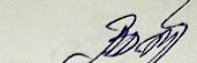
Завідувач кафедри акушерства та хірургії
Сумського національного аграрного
університету, професор

Оксана ШКРОМАДА

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


Інна Малецька
«30» жовтня 2024 р.

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


Тетяна НЕБОГА
«30» жовтня 2024 р.

Акт

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

Даним актом стверджується, що матеріали дисертаційної роботи аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії» 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 В. Акти впровадження результатів дисертації в практичну діяльність

Приватна лікарня ветеринарної медицини «VetVille»

м. Дніпро, пр. Богдана Хмельницького, 41

АКТ

ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Складений у тому, що в умовах приватної лікарні ветеринарної медицини «VetVille» міста Дніпра в практичну діяльність спеціалістів ветеринарної медицини впроваджено комплексні схеми діагностики та лікування сук із фіброзно-кістозною хворобою молочної залози, розроблені аспіранткою кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторією Леонідівною при виконанні дисертаційної роботи «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії».

Рання діагностика, яка включала визначення рівня експресії онкомаркерів молочної залози, та подальше комплексне лікування собак із мастопатією за протоколом тамоксифен + достинекс + індол 3-карбінол OS + вобензим + гепаві-кел + метформін, дозволяла стабілізувати структурні порушення молочної залози та не допустити трансформації у новоутворення.

Директор приватної ветеринарної
лікарні «VetVille», спеціаліст
ветеринарної медицини



Приватна лікарня ветеринарної медицини «Ветсервіс»

м. Дніпро, вул. Калинова, 53

АКТ

**ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ**

Складений в тому, що приватна лікарня ветеринарної медицини «Ветсервіс» міста Дніпро слугувала базою для проведення клінічних досліджень мастопатії у сук, відповідно до дисертаційної тематики аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії».

Широке розповсюдження та негативна динаміка реєстрації новоутворень молочної залози у собак, недостатня ефективність їх лікування, зумовлює актуальність розробки і впровадження нових сучасних протоколів. Одним із напрямків вирішення даної проблеми – рання діагностика передпухлинного стану (фіброзно-кістозної хвороби) та впровадження сучасних лікувальних схем.

Клінічна апробація використання запропонованого Хомутенко В.Л. протоколу, який включає тамоксифен, достинекс, індол 3-карбінол OS, вобензим, гепаві-кел, метформін свідчить про зменшення ймовірності трансформації мастопатії в пухлину молочної залози, подовження та підвищення якості життя сук із фіброзно-кістозною хворобою.

Директор приватної ветеринарної
клініки «Ветсервіс», магістр
ветеринарної медицини


Сергій МАЛЮШЕНКО

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 на базі приватної ветеринарної лікарні «Best» міста Запоріжжя в період з 2018 по 2023 роки проводився моніторинг мастопатії та пухлинних уражень у сук, а також дослідження особливостей їх клінічного перебігу, гематологічних і біохімічних показників, гормонального статусу.

Результати дисертаційної роботи аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії» використовуються в практичній діяльності лікарні ветеринарної медицини. Зокрема, діагностика фіброзно-кістозної хвороби молочної залози у сук повинна базуватись на комплексному підході із урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання та включати оцінку: даних анамнезу, рентгенологічних, ультразвукових, гістопатологічних змін, ступеня вираження гормонального дисбалансу, рівня експресії онкомаркерів СЕА і СА 15-3. У сук із мастопатією рекомендовано використовувати протокол лікування: Тамоксифен, Достинекс, Індол 3-карбінол OS, Вобензим, Гепавікел, Метформін. Його ефективність підтверджена позитивною динамікою клінічних і гістоморфологічних змін, а також відновленням показників гормонального статусу починаючи із 4 тижня лікування.

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 проведено вивчення поширення, причин виникнення, особливостей клінічного перебігу та ефективності діагностики і лікування сук за мастопатії.

Спеціалістами лікарні ветеринарної медицини запроваджено у практичну діяльність протоколи верифікації та терапії фіброзно-кістозної хвороби молочної залози у сук, розроблені аспіранткою кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторією Леонідівною за виконання дисертаційної роботи «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії». Застосування запропонованої схеми комплексної діагностики, яка додатково включає визначення онкомаркерів СЕА і СА 15-3, дозволяє ранню верифікацію мастопатії та, відповідно, своєчасне лікування, а також об'єктивний його контроль. Протокол лікування, до складу якого включено тамоксифен, достинекс, індол 3-карбінол OS, вобензим, гепавікел і метформін, дає змогу суттєво підвищити ефективність лікування фіброзно-кістозної хвороби та профілактики неоплазій молочної залози.

Головний лікар ветеринарної медицини
Навчально-науково-виробничого центру
факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ




Валерія ПЯТИБРАТ

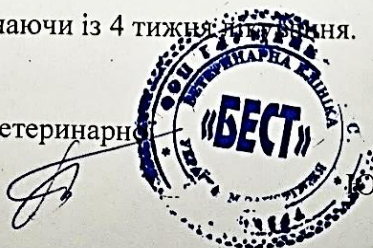
Приватна лікарня ветеринарної медицини «Best»
м. Запоріжжя, вул. Петра Сагайдачного, буд. 52

АКТ
ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Складений в тому, що на базі приватної ветеринарної лікарні «Best» міста Запоріжжя в період з 2018 по 2023 роки проводився моніторинг мастопатії та пухлинних уражень у сук, а також дослідження особливостей їх клінічного перебігу, гематологічних і біохімічних показників, гормонального статусу.

Результати дисертаційної роботи аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії» використовуються в практичній діяльності лікарні ветеринарної медицини. Зокрема, діагностика фіброзно-кістозної хвороби молочної залози у сук повинна базуватись на комплексному підході із урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання та включати оцінку: даних анамнезу, рентгенологічних, ультразвукових, гістопатологічних змін, ступеня вираження гормонального дисбалансу, рівня експресії онкомаркерів СЕА і СА 15-3. У сук із мастопатією рекомендовано використовувати протокол лікування: Тамоксифен, Достинекс, Індол 3-карбінол OS, Вобензим, Гепавікел, Метформін. Його ефективність підтверджена позитивною динамікою клінічних і гістоморфологічних змін, а також відновленням показників гормонального статусу починаючи із 4 тижня лікування.

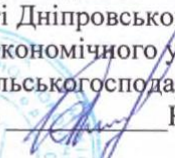
Директор приватної лікарні ветеринарної
медицини «Бест»



Юлія ГЛУЩЕНКО

Додаток Г. Висновок біоетичної експертизи

«Затверджую»

Проректор з наукової та інноваційної діяльності Дніпровського державного аграрно-економічного університету, доктор сільськогосподарських наук, професор  Юрій ТКАЛІЧ

«26» 12 2021 р.

ВИСНОВОК З БІОЕТИЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

Дніпровського державного аграрно-економічного університету щодо експериментальних досліджень аспірантки кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології Хомутенко Вікторії Леонідівни, викладених у дисертаційній роботі на здобуття ступеня доктор філософії (PhD) «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії»

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 Хомутенко Вікторії Леонідівни, викладених у дисертаційній роботі на здобуття ступеня доктор філософії (PhD) «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії».

Висновок комісії: експериментальні дослідження аспірантки факультету ветеринарної медицини Дніпровського державного аграрно-економічного університету Хомутенко Вікторії Леонідівни, викладених у дисертаційній роботі на здобуття ступеня доктор філософії (PhD) «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексної діагностики та лікування сук за мастопатії» 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 собак 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

