

*материалы XII Международной научно-практической конференции / Гродненский государственный аграрный университет. – Гродно, 2009. – С. 435–436.*

УДК 619:616.98

## **НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КОШЕК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИКЛИЧЕСКОГО ДИГУАНОЗИНМОНОФОСФАТА**

**\*Зинченко А.И., \*Бирическая Л.Л., \*\*Красочко П.А., \*\*\*Барашков А.Н.**

\*ГНУ «Институт микробиологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

\*\*УО УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

\*\*\*ГЛПУ «Витебская городская ветеринарная станция», г. Витебск, Республика Беларусь

**Введение.** Из болезней кошек в последнее время опухоли молочных желез (ОМЖ) имеют широкое распространение. Так, онкологические заболевания кошек это опухоли молочной железы – (избыточное и не контролируемое организмом разрастание тканей молочной железы) и рак или карцинома молочной железы (злокачественная опухоль из эпителиальной ткани молочной железы). При этом занимают третье место по частоте встречаемости среди всех новообразований у домашних кошек и составляют примерно 17% от общего числа [1-5].

Чаще всего опухоли молочных желез диагностируют у кошек среднего и старшего возраста, с медианой в 10–12 лет. Породная предрасположенность отмечается у сиамских и домашних короткошерстных пород кошек.

Самым значимым фактором в развитии ОМЖ у кошек являются женские половые гормоны. Самки имеют значительно больший риск развития опухолей молочных желез, по сравнению с самцами, а у стерилизованных кошек ОМЖ встречаются в 7 раз реже [1, 2]. Также одним из факторов возникновения опухолей являются также и стрессы [8, 9].

ОМЖ могут также встречаться и у самцов (3%), особенно если они получали препараты на основе прогестинов. Так, например, в одном исследовании 8 из 22-х самцов с опухолями молочных желез имели в анамнезе историю применения прогестинов [7].

У кошек 85–95% новообразований молочных желез являются злокачественными. Доброкачественные патологии и опухоли встречаются в 5-15% и к ним относят такие гиперпластические и диспластические процессы, как фиброэпителиальная гиперплазия, лобулярная гиперплазия, протоковая эктазия молочных желез [6], также встречаются различные виды аденом/фиброаденом.

Самая распространенная доброкачественная патология молочных желез у кошек – это фиброэпителиальная гиперплазия, развитие которой связано с избыточной пролиферацией клеток молочной железы из-за воздействия на них женских половых гормонов (прогестерона). Болезнь может развиваться на фоне применения лекарственных средств на основе прогестинов или у беременных или бесплодных самок в возрасте до года. В отличие от новообразований, данная

патология самостоятельно регрессирует после прекращения воздействия на ткань молочной железы прогестерона [1].

Среди злокачественных процессов у кошек преобладают эпителиальные новообразования, однако могут встречаться саркомы и другие неэпителиальные опухоли (мастоцитомы, лимфома) молочных желез. Большинство карцином развиваются из люминарного эпителия протоков и альвеол. Опухоли смешанного происхождения встречаются реже. Чаще всего карциномы молочных желез у кошек тубулярно-папиллярного, солидного и анапластического типа. К более редким типам относят липидосодержащую карциному, муцинозную карциному, веретенчатую карциному и карциному с плоскоклеточной дифференциацией. У кошек также встречаются воспалительные карциномы, но гораздо реже чем у собак [1, 15-19].

Очевидно, что риск развития ОМЖ у кошек связан с воздействием эстрогенов, однако точная их роль в туморогенезе неизвестна. Как и у всех млекопитающих, женские половые гормоны необходимы для развития молочных желез и воздействуют на них как митогены, которые индуцируют пролиферацию потокового эпителия.

Клиническая картина и диагностика ОМЖ. Внешне опухоли выглядят как округлые, плотные массы, растущие из ткани молочной железы, у 60% кошек отмечаются множественные поражения. Рядом расположенные соски могут быть увеличены и выделять различный по виду экссудат.

Большие по объему опухоли могут выглядеть воспаленными или иметь на своей поверхности изъязвления, истинные воспалительные карциномы у кошек встречаются крайне редко [1, 2].

Клинически сложно отличить злокачественную опухоль от доброкачественной, признаками рака являются быстрый рост, воспаление/изъязвление/некроз, инвазия в окружающие ткани опухоли и увеличение в размерах паховых, подмышечных или других лимфатических узлов [20].

Для большинства кошек с раком молочных желез прогноз осторожный, смерть обычно наступает от прогрессирования основного заболевания или метастазирования в жизненно важные органы.

Оперативное удаление ОМЖ является самым эффективным способом лечения ОМЖ у кошек, которое заключается в унилатеральной мастэктомии – удалении ВСЕХ молочных желез с одной стороны или билатеральной мастэктомии – удалении ВСЕХ молочных желез с двух сторон в два этапа (сначала удаляют молочные железы с одной стороны, а через несколько недель с другой стороны) [10, 11, 12].

Проведение менее радикальных операций (простая мастэктомия, лампэктомия) не рекомендовано, так как связано с повышенной частотой локального рецидивирования опухоли и сниженной медианой продолжительности жизни [11].

В большинстве случаев для увеличения продолжительности жизни проводят удаление регионарных лимфатических узлов.

В связи с этим, на данный момент, большинство исследований и авторов рекомендуют использование традиционной химиотерапии в качестве адъювантного лечения у кошек с ОМЖ [1, 2].

Основными показаниями к использованию химиотерапии являются:

- опухоли более 3 сантиметров в диаметре;
- низкодифференцированные новообразования;
- наличие метастазов в лимфатических узлах;
- III или IV стадия заболевания.

Самым распространенным препаратом для химиотерапии у кошек является доксорубицин. По данным целого ряда исследований использование химиотерапии в сочетании с хирургической операцией у кошек с III или менее стадией ОМЖ позволяет добиться медианы продолжительности жизни в 460 и более суток [12-14]. Основные минусы этих исследований заключаются в маленькой выборке животных, отсутствие контрольных групп и большом разнообразии клинических стадий и гистологических степеней дифференцировки ОМЖ, которые значительно влияют на продолжительность жизни.

На данный момент унилатеральная мастэктомия является методом выбора для локального контроля за новообразованием, а адьювантная терапия используется у животных с II и III стадией заболевания или низкодифференцированными опухолями.

В настоящее время стремительное развитие получило новое многообещающее направление в лечении различных заболеваний, включая инфекционные, аутоиммунные и онкопатологии – иммунотерапия. Этот подход предполагает использование в борьбе с заболеванием собственных защитных сил организма – системы иммунитета.

Мощными агентами иммунотерапии выступают адьюванты – соединения, стимулирующие иммунный ответ организма. В последние годы многие новые типы адьювантов были идентифицированы и применены в экспериментах при разработке противораковых вакцин.

Одним из таких стимуляторов иммунитета является циклический димерный гуанозин-5'-монофосфат (цикло-ди-ГМФ). Этот динуклеотид, известный с конца 1980-х, повсеместно встречается у бактерий, но не у млекопитающих. У бактерий цикло-ди-ГМФ играет роль универсального вторичного мессенджера, который координирует разнообразные аспекты бактериального роста и поведения, включая подвижность, формирование биопленок и деление клеток, а также является одним из факторов вирулентности многих видов бактерий.

В настоящее время общепринято, что цикло-ди-ГМФ является не только важной микробной сигнальной молекулой, но может также секретироваться бактериями и взаимодействовать с иммунной системой человека и животных, регулируя иммунные ответы организма хозяина. Показано, что цикло-ди-ГМФ способен активировать врожденный иммунный ответ многих иммуноцитов, включая дендритные клетки, макрофаги и моноциты.

Молекулы цикло-ди-ГМФ, которые секретируются бактериями или высвобождаются при лизисе клеток, выступают в роли PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и детектируются врожденной иммунной системой организма человека и животных с помощью рецепторных белков, наиболее известным из которых является STING (stimulator of interferon genes). Далее, активированный стимулятор генов интерферона STING индуцирует выработку интерферонов 1-го типа и других провоспалительных цитокинов, которые необходимы для формирования врожденных иммунных ответов и адаптивного иммунитета.

В настоящее время накоплено достаточно информации для утверждения о том, что белок-STING играет центральную роль в активации иммунных ответов,

направленных на опухоль. Это обстоятельство привлекает значительное внимание к возможности разработки разнообразных химически модифицированных агонистов STING (в т.ч. цикло-ди-ГМФ) для использования при терапии онкологических заболеваний.

Уроки изучения спонтанной регрессии рака и научно-практического наследия В. Коули – хирурга, практиковавшего в Нью-Йорке более ста лет назад и добивавшегося полного излечения некоторых уже неоперабельных форм рака, свидетельствуют о том, что во многом успеху способствовал внутриопухолевый способ введения иммуностимулирующих препаратов. Согласно современным воззрениям, именно инъекция непосредственно в опухоль различных иммуностимулирующих соединений способна частично разрушать опухоль и превращать ее в своеобразную индивидуализированную вакцину. Принимая во внимание изложенное выше, в настоящем исследовании предлагается использовать внутриопухолевое введение препарата цикло-ди-ГМФ для терапии карциномы молочной железы кошек.

**Материалы и методы исследований.** Исследования проведены в условиях ГЛПУ «Витебская городская ветеринарная станция» и УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». Лабораторный образец цикло-ди-ГМФ наработан ферментативным способом в лаборатории молекулярной биотехнологии Института микробиологии НАН Беларуси с помощью дигуанилатциклазы, выделенной из рекомбинантного бактериального штамма-продуцента.

Исследования по оценке влияния цикло-ди-ГМФ на течение онкологического заболевания было проведено на беспородных кошках с диагностированной карциномой молочной железы (средний размер опухоли составлял 4,0×6,0 см). В опыт было взято 10 голов животных с клинически выраженной карциномой молочной железы (2–3 стадия процесса). Животных разделили на 2 группы по 5 голов в группе. Препарат в виде стерильного раствора цикло-ди-ГМФ в концентрации 5,0 мг/мл вводили больным животным в точку опухоли четырехкратно с интервалом в 2 недели в дозе 0,5 мл на голову.

За животными проведено наблюдение в течение 2 месяцев.

**Результаты исследований.** К концу срока наблюдения установлено, что у обработанных животных клинически отмечено улучшение состояния. Животные были активны, аппетит был восстановлен. К этому времени размер опухоли снизился на 20–25% и составил 3,0–3,2×4,5–4,8 см. У опытных животных после введения препаратов были показания для оперативного удаления (рисунки 1 и 2).



Рисунок 1 – Опухоль молочной железы у кошки (перед лечением)



Рисунок 2 – Уменьшение опухоли молочной железы у кошки на 20-30%

У контрольных животных, не подвергнутых лечению, ухудшалось общее состояние, отмечалось истощение; размер опухоли оставался практически неизменным. У отдельных животных в месте опухоли повреждалась капсула и опухоль вскрывалась. При этом прогноз был неблагоприятным (рисунки 3 и 4).



**Рисунок 3 – Опухоль молочной железы у кошки (начальная стадия, лечение не проводилось)**



**Рисунок 4 – Вскрытие опухоли молочной железы у кошки (без лечения)**

Примечание: Фотографированию были подвергнуты различные животные.

**Заключение.** Полученные результаты указывают на перспективность использования исследованного биопрепарата циклического дигуанозинмонофосфата (цикло-ди-ГМФ) для терапии онкологических заболеваний животных.

Представляется целесообразным дальнейшее исследование противоопухолевой активности препарата цикло-ди-ГМФ как в виде монотерапии, так и с совместным использованием других иммуномодуляторов.

**Литература.** 1. Дюльгер, П. Г. Опухоль (рак) молочной железы у кошки [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.dyulger.ru/napравlenija-raboty/onkologija/opuhol-rak-molochnoj-zhelezy-u-koshki/>. 2. Фиброэпителиальная гиперплазия молочных желез у кошек / П. Г. Дюльгер [и др.] // Ветеринария и зоотехния. – 2019. – № 1. – С. 39–43. 3. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. I. Methodology and description of cases / C. R. Dorn [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1968. – Vol. 40, № 2. – P. 295–305. 4. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County / C. R. Dorn [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1968. – Vol. 40, № 2. – P. 307–318. 5. Hayes, H. M. Jr. Epidemiological features of feline mammary carcinoma / H. M. Hayes Jr., K. L. Milne, C. P. Mandell // Vet. Rec. – 1981. – Vol. 108. – P. 476–479. 6. Hayden, D. W. Feline mammary tumours / D. W. Hayden, S. W. Nielsen // J. Small Anim. Pract. – 1971. – Vol. 12. – P. 687–698. 7. Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats / K. A. Skorupski [et al.] // J. Vet. Intern. Med. – 2005. – Vol. 19. – P. 52–55. 8. Физиологические основы проявления стрессов и пути их коррекции в промышленном животноводстве: монография. В 2 ч. Ч. 1 / Ф. И. Фурдуй [и др.] ; под ред. П. А. Красочко. - Горки : БГСХА, 2013. - 564 с. 9. Физиологические основы проявления стрессов и пути их коррекции в промышленном животноводстве : монография. В 2 ч. Ч. 2 / Ф. И. Фурдуй [и др.] ; под ред. П. А. Красочко. - Горки : БГСХА, 2013. - 492 с. 10. Lana, S. E. Tumors of the mammary gland / S. E.

- Lana, G. R. Rutteman, S. J. Withrow // In Withrow S.J., Vail D.M., editors: *Small animal clinical oncology*, St Louis, 2007, Elsevier. – P. 619–636. 11. Prognostic factors for feline mammary tumors / E. G. MacEwen [et al.] // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1984. – Vol. 185. – P. 201–204. 12. Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma / C. J. McNeill [et al.] // *J. Vet. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 23. – P. 123–129. 13. Borrego, J. F. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007) / J. F. Borrego, J. C. Cartagena, J. Engel // *Vet. Comp. Oncol.* - 2009. - Vol. 7. - P. 213–221. 14. Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases / C. A. Novosad [et al.] // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* – 2006. – Vol. 42. – P. 110–120. 15. Withrow, S. J. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology (Kindle Location 31795)* / S. J. Withrow, D. M. Vail, R. Page // Elsevier Health Sciences. – 2013. 16. Proposed classification of the feline «complex» mammary tumors as ductal and intraductal papillary mammary tumors / V. Zappulli [et al.] // *Vet. Pathol.* – 2013. – Vol. 50. – P. 1070–1077. 17. Are complex carcinoma of the feline mammary gland and other invasive mammary carcinoma identical tumours? Comparison of clinicopathologic features, DNA ploidy and follow-up / F. Seixas [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2008. – Vol. 84. – P. 428–433. 19. Seixas, F. Complex carcinomas of the mammary gland in cats: pathological and immunohistochemical features / F. Seixas, M. A. Pires, C. A. Lopes // *Vet. J.* – 2008. – Vol. 176. – P. 210–215. 20. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases / M. D. Perez-Alenza [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2004. – Vol. 6. – P. 300–307.

УДК 636.09:619.08.07

## ОЦЕНКА СРАВНИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БРОНХОПНЕВМОНИИ ТЕЛЯТ

**Казанина М.А.**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»,  
г. Уфа, Российская Федерация

**Введение.** Одной из самых распространенных болезней среди телят, является бронхопневмония. Предрасполагающими факторами являются неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия: такие как переохлаждения, наличие сквозняков в помещениях, а также несвоевременный перевод молодняка в закрытые помещения после рождения [9].

В основном для лечения бронхопневмонии у телят повсеместно применяют, антибиотики, но при длительном их применении в организме молодняка начинает формироваться устойчивая к ним микрофлора. Это приводит к дисбалансу обмена веществ, а также нарушению функций внутренних органов и систем [7, 8, 11]. Для лечения больных животных, лучше применять комплексную терапию [1-4].

Целью нашей работы явилось выявить наиболее эффективный метод лечения при бронхопневмонии телят.

**Материалы и методы исследований.** Материалом для исследований служили телята больные бронхопневмонией, черно-пестрой породы в возрасте трех месяцев.