

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет
имени Н.И. Вавилова»

На правах рукописи

ПУСТОТИН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА И ТЕРАПИЯ
ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ МАСТОПАТИИ У СОБАК**

06.02.06 – ветеринарное акушерство и
биотехника репродукции животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель
доктор ветеринарных наук
Рыхлов А. С.

Саратов 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ	14
1.1. Современные представления о патогенезе и роли гормональных изменений в формировании заболеваний молочной железы у животных	14
1.2. Диагностика и классификация неоплазий молочных желез у плотоядных	30
1.3. Методологические принципы лечения болезней молочных желез у плотоядных	35
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Клиническая характеристика больных животных	41
2.3. Методы исследования Клиническое обследование больных животных	42
2.4. Морфологическое и биохимическое исследование крови	42
2.5. Гормональное обследование больных животных	42
2.6. Определение продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных систем	43
2.7. Ультразвуковое исследование	43
2.8. Рентгенологическое исследование	44
2.9. Анализ variability сердечного ритма	44
2.10. Фармакологическое обоснование гормональной терапии	44
2.11. Статистическая обработка результатов	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
РАЗДЕЛ 3.1. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МАСТОПАТИИ У СОБАК	47
3.1.1 Выявление факторов обуславливающих группу риска собак по мастопатии	47

3.1.2 Клиническая симптоматика, характер и макроструктура различных форм мастопатии у собак.....	51
3.1.3. Цитологическая и гистологическая характеристика различных форм мастопатии у сук	58
3.1.4. Рентгенологические и эхографические данные дифференциальной диагностики различных форм мастопатии	65
РАЗДЕЛ 3.2. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У СОБАК, БОЛЬНЫХ МАСТОПАТИЕЙ, И ВЫЯВЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРОВ	69
РАЗДЕЛ 3.3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ТАМОКСИФЕН» В СОЧЕТАНИИ С КОМПЛЕКСОМ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ МАСТОПАТИИ У СОБАК.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	Ошибка! Закладка не определена.
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Содержание плотоядных в домашних условиях городских квартир и возникновение в связи с этим социальных семейных взаимоотношений между проживающими ставят перед ветеринарией этические вопросы. Разрешение возникшей ситуации требует выполнения диагностических и терапевтических мероприятий, направленных на сохранение жизнеспособности домашних животных. Данное состояние особенно актуально для собак, содержащихся в городских квартирах на ограниченной территории, когда хозяин вынужден проводить гормональный контроль половых циклов и беременности. В связи с этим в настоящее время резко возросли среди собак психосоматические заболевания, во многом копирующие заболевания человека.

Ветеринарная статистика [1, 2, 13, 25] свидетельствует о том, что заболеваемость сук возросла в 2–5 раз за последние 15–20 лет, при этом на болезни органов репродукции приходится от 10,6 до 45,4% от обращаемости в ветеринарные клиники. Особое место в структуре этих болезней занимают заболевания молочной железы, которые снижают качество жизни, как домашних питомцев, так и их хозяина [14, 27, 33]. Среди всех заболеваний молочной железы наиболее значима мастопатия, которая, как известно, возникает вследствие дисбаланса нейроэндокринной системы организма и является предраковым заболеванием. Абсолютная или относительная гиперэстрогемия и дефицит прогестерона, который возникает при искусственном гормональном контроле полового цикла и беременности приводит к неконтролируемому клеточному делению [57, 61, 80].

Развитие знаний об предопухолевых заболеваниях молочной железы лежит в основе профилактики неопластических процессов, и имеет

немаловажное значение для изучения патогенеза мастопатии и совершенствования лечебных мероприятий. Существующие методы защиты здоровья молочной железы и их осложнений у сук неэффективны, поэтому важным является разработка дифференциальной диагностики, а также средств, способов и методов, позволяющих провести восстановительную терапию [4, 18, 19]. Проблема дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы у собак в ветеринарии, по мнению большинства практикующих ветеринарных врачей [40, 87], недостаточно квалифицированно разработана.

Возникшая проблема связана с тем, что пролиферативные формы мастопатии с гиперплазией альвеолярного эпителия некоторыми авторами [34, 64] рассматриваются как факторы, обуславливающие возникновения неопластического процесса в молочной железе плотоядных.

Так, частота развития неоплазии молочной железы у экспериментальных животных при непролиферативной форме мастопатии по данным [20, 31, 35] составляет порядка 0,86%, при умеренной пролиферации – 2,34%, а при резко выраженной пролиферации – 31,4%.

Разработка и внедрение в ветеринарную практику ранней дифференциальной диагностики мастопатии и выбора рационального эффективного метода восстановительной терапии позволит осуществить защиту здоровья молочной железы животного, что существенно снизит психосоматическую заболеваемость в среде обитания домашних животных.

Различные отечественные [5, 11, 72] и иностранные авторы [129, 136] недостаточно принимали во внимание степень чувствительности ткани молочной железы в зависимости от функциональной нагрузки организма и много уделяли внимания выраженности морфологического изменения структуры молочной железы, имеющей место в качестве ответной реакции ее ткани на действие физиологических нейрогормональных стимулов.

Детализация этих вопросов чрезвычайно важна для объяснения происхождения и развития мастопатии, так как клинические [21, 69, 84] и экспериментальные [77, 98] наблюдения не дают возможности определить причину ее возникновения. Наиболее частой причиной этого состояния по данным [63, 73] является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-оваральной регуляторной системы.

В связи с этим избирательное гормональное воздействие на железистый аппарат молочной железы не утрачивает до последнего времени своего клинического значения. Клинические исследования [72, 74] последних лет свидетельствуют о том, что рецепторы, находящиеся в железистой ткани молочной железы у плотоядных, к половым гормонам расположены в различных экстра генитальных структурах – центральной нервной системы, эндотелии сосудов, миокардиоцитах, урогенитальном тракте [92].

Таким образом, в настоящее время доказано, что патологические процессы, протекающие в молочной железе, в большинстве случаев сочетаются с метаболическими, морфологическими, биохимическими, соматическими расстройствами и вегетативными нарушениями в организме нециклирующей и небеременной самки.

Степень разработанности темы. Заболевания молочной железы у сук по данным ветеринарной статистики [25] занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости этих животных. Этой проблеме посвящены работы Л. Н. Сидоренко [94], М. Н. Якуниной [118], А. Н. Мартынова [64], которые считают, что мастопатия у сук имеет полиорганную этиологию, а процессы пролиферации, секреции и регрессии протекают в молочной железе сук под непосредственным контролем и участием нейроэндокринной системы организма.

По наблюдениям И. Ю. Бибиной [7], жизнедеятельность домашних животных подвергается воздействию одностипных факторов, поскольку они

находятся рядом с человеком, поэтому гормональный статус организма самок, а также молокообразовательная и молоковыделительная функции молочной железы постоянно изменяются и подвергаются опасности, что может привести к патологии.

В практической ветеринарии С. Н. Мищенко [73], А. С. Рыхлов [93], Г. С. Терентюк [101], Е. П. Космачева [37] установили, что недооценка особенностей течения патологических процессов в тканях молочной железы без детальной морфологической и функциональной оценки организма, находящегося в конкретных условиях существования, чревата последствиями. Так, согласно проведенным ими гистологическим исследованиям биоматериала после оперативного вмешательства, неоплазия молочной железы сочетается с фиброзно-кистозной болезнью в 50,0% случаев. Кроме того, по представленной ими статистике, неоплазия молочных желез по своему быстрому течению и метастазированию приводит к гибели животного даже после успешной радикальной мастэктомии.

Проведенные И. Ю. Бибиной исследования [7] показали, что результаты эффективности лечения мастопатии с учетом морфофункциональных особенностей собак сталкивались с серьезными затруднениями, вызванными в расхождении, как в метаболических расстройствах, так и в определении места дисгормональных нарушений гомеостаза.

Данное обстоятельство обусловлено тем [89], что экстерьерные и типологические особенности, индивидуально-акцентуационные особенности у собак, которые находятся в совместном проживании в квартире с человеком могут быть задействованы в нарушении интегративных церебральных систем надсегментарного уровня, прежде всего лимбико-ретикулярного комплекса, о чем сообщали в своих публикациях [76, 96].

В структуре инфекционной, инвазионной и незаразной заболеваемости собак опухоли молочной железы являются предметом постоянного изучения специалистов как ветеринарной медицины [85, 104], так и системы здравоохранения [28, 36, 90], авторы которых представили доказательства причин развития и механизм возникновения мастопатии у сук.

К сожалению, данные работы не отражают проблему дифференциальной диагностики и верификацию диагноза заболеваний молочной железы – мастопатией. Ряд исследователей, мастопатию [64, 72,] предлагают рассматривать как предраковое заболевание молочной железы, при этом отвергая то, что термином «мастопатия» в гуманной медицине и экспериментальной онкологии принято обозначать группу заболеваний молочных желез, характеризующихся гиперплазией ее железистой ткани и других структурных элементов.

В организме самок при антиоксидантной недостаточности реализуется роль свободнорадикальных механизмов в повышении встречаемости мутационных нарушений, что приводит к активации процессов пероксидации липидов. В то же время данные о состоянии системы «ПОЛ-АОЗ» и прогностической значимости исследования антиоксидантного статуса у больных с овариальными нарушениями и дисгормональной мастопатией отсутствуют.

Несмотря на многочисленные опубликованные материалы по изучению заболеваний молочной железы, проблема дифференциальной диагностики и лечения в настоящее время не решена, о чем свидетельствует значительное количество животных, поступающих в ветеринарные клиники различных организационно-правовых форм собственности, с генерализованными формами опухолей молочных желез у собак.

Цель и задачи. Целью работы явилась разработка критериев

дифференциальной диагностики мастопатии у собак и обоснование применения препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов и современных компьютерных технологий.

В связи с поставленной целью были поставлены следующие **задачи**:

– выявление дополнительных клинико-морфологических критериев и индикаторов чувствительности и специфичности гормональных и метаболических параметров, а также разработка алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы у собак с использованием современных компьютерных технологий, а именно детерминационного анализа;

– определение изменения морфологических, биохимических, метаболических и гормональных параметров организма, а также состояния статуса системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у собак больных дисгормональной мастопатией;

– изучение функционально обоснованной терапевтической эффективности применения препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов при дисгормональной мастопатией у сук разного репродуктивного возраста.

Объект исследований. Суки с нарушением функции молочной железы. Молочная железа. Препарат «Тамоксифен». Комплекс антиоксидантов. Рентген-аппарат. УЗИ-аппарат.

Предмет исследования. Состояние гомеостаза организма животного. Кровь и ткани молочной железы здоровых и больных животных. Клинические, морфологические, цитологические, гистологические, биохимические и гормональные исследования.

Научная новизна.

Впервые:

– выявлены информативные маркеры по результатам рентгенологических и эхографических исследований больных животных, а

также дана морфометрическая характеристика молочной железы при дисгормональной мастопатии с использованием современных компьютерных технологий, а именно детерминационного анализа;

– получены материалы о высокой диагностической ценности параметров системы «ПОЛ-АОЗ», имеющие более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с гормональными показателями, используемые в верификации диагноза у собак с овариальными нарушениями и дисгормональной мастопатией;

– показано, что развитие дисгормональной мастопатии в 46,6% случаев сопровождается гиперэстрогенией и изменением активности системы «ПОЛ - АОЗ», а также нарушением сердечного ритма и повышением влияний парасимпатической системы;

– разработаны критерии для назначения больным животным препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов и доказано, что длительное применение комплексной гормональной и антиоксидантной терапии клинически и гистологически эффективно, что сопровождается снижением уровня эстрогенов, нормализацией системы «ПОЛ-АОЗ» со снижением частоты variability сердечного ритма.

Практическая значимость работы. В работе разработаны пути оптимизации дифференцированной диагностики у собак с овариальными нарушениями и дисгормональной мастопатии с использованием рентгенологических, эхографических, цитологических, и гистологических методов. Полученные результаты позволяют рекомендовать ветеринарным клиникам определение продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантов в качестве диагностических маркеров и индикаторов метаболических нарушений при мастопатии. Апробирован и предложен рациональный метод лечения различных форм мастопатии у собак с нормализацией гормонального статуса и системы «ПОЛ-АОЗ». Дана оценка эффективности и переносимости препарата «Тамоксифен» в

сочетании с комплексом антиоксидантов при различных формах мастопатии у сук.

В диссертационной работе получены материалы, которые использованы:

– практикующими ветеринарными специалистами ветеринарных клиник различных организационно-правовых форм собственности г. Саратова, при установлении дифференциального диагноза на мастопатию, профилактику и лечение данного заболевания у сук;

– в учебном процессе ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», ФГБОУ ВО «Московская ГАВМиБ им. К. И. Скрябина», ФГБОУ ВО «Волгоградский ГАУ», ФГБОУ ВО «Воронежский ГАУ им. Императора Петра I» при изучении дисциплин «Акушерство и гинекология», ветеринарная хирургия, фармакология, на курсах повышения квалификации практикующих ветеринарных врачей;

– в научной и исследовательской работе организаций биологического, ветеринарного и медицинского профиля, а также при написании учебников, учебных пособий, методических рекомендаций и монографий.

Методология и методы исследования. Методика исследований основана на применении современного оборудования. Экспериментальные и клинические исследования выполнены с использованием методики планирования экспериментов путем формирования (по принципу аналогов) подопытных и контрольных групп собак с заболеванием молочной железы. При обработке экспериментальных и клинических данных были использованы методы математической статистики с применением современных технических средств.

Положения, выносимые на защиту:

– дифференцированную диагностику мастопатии проводить с использованием рентген -, УЗИ-, цито- и гистологических методов. При

мастопатии происходит активация функции гипофиза, что коррелирует с накоплением первичных и промежуточных продуктов ПОЛ и снижением активности супероксиддисмутазы;

– гормонально-метаболические показатели у сук больных мастопатией характеризуются большей специфичностью кетодиенов и сопряженных триенов в сравнении с прогестероном, большей чувствительностью диеновых конъюгатов, чем пролактина. Чувствительность показателей супероксиддисмутазы с показателями эстрадиола сравнимы и сопоставимы, а снижение уровня аскорбата может иметь большее диагностическое значение, чем повышение уровня пролактина и ФСГ;

– применение препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов при различных формах мастопатии у сук эффективно, что сопровождается достоверным снижением эстрогенов крови и нормализацией системы «ПОЛ-АОЗ».

Апробация и реализация результатов. Основные положения, практические предложения и заключение, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы, а клинические, экспериментальные и диагностические исследования проведены на сертифицированном оборудовании. Полученные результаты проанализированы и подтверждены статистической обработкой данных.

Все результаты диссертационной работы, обсуждены, доложены и одобрены на ежегодных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (Саратов, 2011–2014); Международной научно-производственной и учебно-методической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2011); на VIII, IX, X Международном симпозиуме «Состояние и перспективы развития практикующей ветеринарной

медицины» (Москва, 2011, 2012,2013); Всероссийской научно-практической конференции Северо-Западного региона РФ (Санкт-Петербург, 2012).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, общим объемом 3,85 п.л. из которых 2,25 п.л. лично принадлежат соискателю, в рецензируемых изданиях опубликовано три статьи, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, эти статьи отражают основное содержание диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертационное исследование изложено на 114-и страницах машинописного текста компьютерного набора, состоит из введения, 5-ти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 15 рисунками. Список литературы содержит 134 источника, из них 26 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБРАННОГО НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

1.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И РОЛИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИВОТНЫХ

Основным назначением домашних животных, особенно собаки как «друга» человека является не хозяйственная деятельность, а удовлетворение его психологических и духовных потребностей [1, 64, 69].

В течение последних десяти лет на различных конференциях [38, 76] и симпозиумах [39, 128] разного уровня интенсивно обсуждается проблема «гуманизации» ветеринарной медицины мелких домашних животных и роли ветеринарного врача в этом процессе. Современное здравоохранение [89] воспринимает домашних животных не только как объект моделирования патологических состояний, но и рассматривает как метод терапии неизлечимых заболеваний человека, особенно у детей.

Поскольку в настоящее время появились публикации [103] о взаимодействии человека и домашних животных и изменяющейся роли последних, особенно собак, в обществе человека, необходимо развитие программы пет-терапии и роли домашнего питомца в социальной поддержке хозяина, охране здоровья, а также участие в терапии заболеваний при участии домашних животных [142].

Тем временем, домашние животные до настоящего времени используются как объект постановки опытов в решении многочисленных проблем медицинской науки, в частности, в сравнительной экспериментальной онкологии, биологии и медицине.

Современные статистические данные в ветеринарии [3, 9, 144] показывают, что в структуре инфекционных, инвазионных и незаразных заболеваний домашних животных, болезни молочной железы

регистрируются с частотой 12,5–29,0%, а в течение последних десятилетий отмечается резкое увеличение заболеваемости.

Наблюдениями последних лет [19, 26, 62] отмечается тенденция к росту заболеваемости молочных желез дисгормональной мастопатией у сук разного репродуктивного возраста, не зависимо от количества беременностей.

В гуманной медицине [66, 137] термин мастопатия определяется как обобщенное название изменений альвеолярной ткани молочных желез, значительно отличающихся между собой по клиническим симптомам и проявлениям, которая рассматривает мастопатию как предраковое заболевание[5]. Самой распространенной формой дисгормональной мастопатии является фиброзно-кистозная болезнь [14, 59], которая встречается в 43,0–58,0 % случаев, а при сочетании с заболеваниями матки и яичников [61] фиброзно-кистозная болезнь диагностируется в 61,6% случаев.

В отечественной [20, 29] и зарубежной [126, 134] научной литературе в настоящее время существует более 30 терминов, употребляемых при клиническом и морфологическом описании патологических изменений в молочной железе, которые обозначаются как мастопатия.

При онкологическом процессе у собаки ее владелец подвергается длительной депрессии, безысходному психологическому стрессу и попадает в материальную зависимость от этого заболевания у любимого питомца [36]. При заболевании питомца злокачественными опухолями владелец собаки, чаще всего, проходит все стадии психоэмоционального состояния и подвергается риску психосоматического заболевания, характерного при тяжелых и длительных болезнях, сходного с болезнью питомца.

Функция молочной железы у сук, заключающаяся в мамогенезе и лактопоэзе, зависит от многих экзогенных и эндогенных факторов [25]. При этом молочная железа собаки состоит из 10 железистых молочных пакетов (долей), расположенных на вентральной брюшной стенке. Молочные цистерны отсутствуют [65]. Молочные ходы по мере увеличения их просвета объединяются в 6–12 крупных молочных ходов, открывающихся самостоятельными протоками на верхушке соска, поэтому при выдавливании секрета из железы молоко сначала выступает на поверхность соска в виде нескольких мелких капелек, сливающихся постепенно в общую большую каплю [2]. Каждый сосок обслуживает свою систему альвеол и выводных протоков молочной железы. Во время лактации участки молочных каналов, расположенные в соске, могут расширяться и принимать форму небольших цистерн (молочные синусы).

У сук железистая ткань описанная в труде В. Амзельгрубера [2] имеет вид гроздевидной пористой массы, состоящей из железистых трубок с альвеолярными вздутиями. Каждая альвеола представляет собой небольшой пузырек или мешочек, стенка которого выстлана одним слоем железистых клеток. Альвеолы образуют грозди, которые формируют дольки [30]. Устье каждой альвеолы открывается в проток. Иногда гроздь альвеол может иметь общий выход в один проток или альвеола открывается прямо в другую альвеолу. Протоки соседних альвеол соединяются и, в конечном счете, образуются крупные протоки. Крупные протоки сливаются и открываются в молочный синус.

Молочная железа сук по данным исследованиям [23] богата кровеносными сосудами. Каждая альвеола окружена густой сетью капилляров. По артериям кровь идет к молочной железе, а по молочной вене возвращается к сердцу. Артерии залегают глубоко в теле животного; вены же лежат более поверхностно [113]. В отличие от

других желез, вырабатывающих секреты, молочная железа выводит свой секрет наружу не постоянно по мере выработки, а периодически, при специфических воздействиях – сосании [42, 119].

К моменту рождения оказываются сформированными соски, связочный аппарат и междольковые перегородки [124]. От рождения до половой зрелости развитие молочных желез характеризуется прогрессивным ростом системы протоков [131].

С наступлением половой зрелости в молочной железе происходят значительные изменения, сопровождающиеся ростом и развитием окончаний молочных протоков. В период беременности увеличивается число протоков, наблюдается разрастание его концов и появление значительного количества альвеол [142]. При лактации функциональная активность всех пяти пар молочных пакетов различна и зависит от количества щенят. Наиболее активно лактируют паховые пакеты, тогда как в грудных активность лактации выражена более слабо [62].

Рост молочной железы контролируется гормонами яичников, аденогипофиза и надпочечников [11, 27].

Н. Belduzser[121] описал следующую схему гормональной индукции развития молочной железы у сук для лактогенеза (ГР – гормон роста; П – прогестерон; Пр – пролактин) (Рисунок 1).

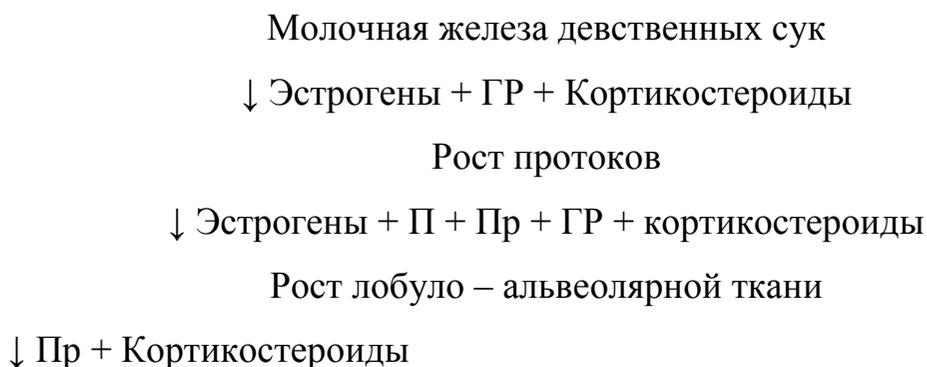


Рисунок 1- Секреция молока

Следовательно, в процессе развития молочных желез важная роль отводится гормонам яичников [32]. Эстрогенные гормоны

яичников, а также синтетические эстрогены способствуют образованию и росту мелких, средних и крупных молочных протоков железы, развитию альвеол и молочных долек [41]. Желтое тело яичников вырабатывает гормон – прогестерон, который ускоряет рост мелких, средних и крупных протоков, а прогестерон вместе с эстрогенами необходим для развития дольчато-альвеолярной структуры [58]. Действие эстрогенов и прогестерона на развитие молочных желез проявляется слабо с удаленным гипофизом, а это означает, что половые стероиды влияют на молочные железы двумя путями: стимулируя высвобождение гормонов аденогипофиза (соматотропного, аденокортикотропного и пролактина) и воздействуют непосредственно на ткань железы (при наличии гормонов аденогипофиза).

Секреторный процесс осуществляется непосредственно в клетках эпителия альвеол и мелких протоках, причем каждая эпителиальная клетка производит все составные части молока. Образующийся продукт выделяется в полость альвеол, накапливается в них, переходя в процессе сосания в протоки и молочный синус [67].

Процесс молокообразования заключается в усилении кровоснабжении молочных желез. Кровь клетками железистого эпителия перерабатывается и вместе с верхушкой клетки выводится в полость альвеолы в виде готового секрета. По данным исследования [1], под влиянием ферментов и гормонов предшественники молока в полости альвеол подвергаются ферментативному расщеплению и всасываются обратно в кровь [140].

В молочной железе нелактирующих животных непрерывно идет реабсорбция составных частей молока в кровь [102]. Механизм реабсорбции представлен в молочной железе микроворсинками апикальной части клеток, кроме того, ворсинки в складках слизистой

оболочки цистерны и выводных протоков также выполняют функцию аппарата реабсорбции [110].

Вещества крови проникают через сосудистую стенку капилляра в эпителиальную клетку альвеолы (эндотелий, межклеточные пространства и мембрана), в которой синтезируется молоко [92]. Молекулы аминокислот, глюкозы, ацетата и ряда других, по данным [11], диффундируют.

В синтезе молока большую роль играет комплекс Гольджи, где первично синтезируются крупные вакуоли и мембраны. Афферентная импульсация при сосательных стимулах способствует секреции пролактина для поддержания лактопоеза [60].

После окончания лактации, которая длится около месяца, наступает фаза функционального покоя, которая регулируется системой ЦНС, гипоталамус, гипофиз и яичники образуют единую морфофункциональную структуру – лактационную доминанту [14].

Лактационный центр, расположенный на дне третьего желудочка гиппокампа коры больших полушарий в гипоталамусе, взаимодействует с другими центрами и регулирует подготовку молочной железы к секреции, выведению молока и лактации [28].

При этом нейрогуморальная регуляция функции молочной железы и ее маммогенеза осуществляется супраоптическими и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса в промежуточном мозге, которые посредством выделяемых гонадотропинов воздействуют на аденогипофиз, который вырабатывает фолликулостимулирующий, лютеонизирующий, лютеотропный, аденокортикотропный, тиреотропный и соматотропный гормоны [28]. Гонадотропины гипоталамуса накапливаются в синусах нейрогипофиза, откуда они выделяют гормоны – окситоцин и пролактин [1]. Конечной точкой

приложения этих гормонов являются миоэпителиальные клетки секреторной альвеолы молочной железы [34, 62].

В связи с активацией функции яичников по достижении половой зрелости сукой и включения в сексуальную доминанту и гормональную систему эстрогенов, гипоталамус начинает активизировать выработку гонадолиберина – предшественников фолликулостимулирующего, лютеонизирующего, лютеотропного, адренотропного, тиреотропного и соматотропного гормонов, которые поддерживают выработку эстрогенов, участвующих также в активации железистой ткани молочной железы [5]. Одновременно нейрогипофиз выбрасывает в кровь гормоны окситоцин и пролактин, которые активируют секрецию альвеолярного аппарата с выделением в просвет молочных протоков секрета – молока [60].

Однако в случае отсутствия беременности и родов лактопоз не поддерживается и возникает парадоксальная ситуация, при которой извращаются пролиферативные процессы в клетках железистой ткани молочной железы, что приводит к неуправляемому патологическому клеточному делению – мастопатии.

Как известно [13, 19, 64, 122], мастопатия – это патологические пролиферативные изменения железистой ткани молочной железы, относящиеся к одному из самых распространенных гинекологических заболеваний, как в репродуктивном, так и в генеративном возрастах [87, 104].

По определению некоторых исследователей [78, 98, 117, 144], мастопатия – это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением кровообращения, иннервации, лимфообращения, а также соотношений железистого и соединительнотканного компонентов, а в последующем и регрессивными изменениями тканей молочной железы [72].

Мастопатия у человека и других млекопитающих представляет собой гетерогенные заболевания, имеющие сложную клиническую и гистологическую картину, что затрудняет диагностику и терминологическое обозначение диффузных процессов, происходящих в молочной железе при гормональном контроле функции яичников и регулярности овуляции. Классификация ВОЗ узловых образований в молочных железах женщин значительных разногласий у специалистов гуманной медицины [17, 58, 146] не вызывает, в то время как в отношении диффузных форм они до конца не определились.

В то же время у ветеринарных специалистов [6, 33, 63, 129], изучающих гормональный контроль половых циклов у плотоядных, возникают сомнения относительно механизма возникновения мастопатии. Так как в этой цепи событий при гормональном контроле у самок плотоядных цикличности полового акта в принципе не может быть. Поскольку дача гормональных препаратов происходит не регулярно, а спорадически, перед проявлением расчетного времени стадии эструса полового цикла.

По данным [18, 71, 133] мастопатия различной этиологии составляют от 8,0 до 12,0% от общего числа заболевших неоплазией собак. Некоторые авторы [86, 91] считают, что среди опухолей собак мастопатия по распространенности занимает второе место после опухолей кожи. Однако многие исследователи [99, 102, 135] по частоте встречаемости и ее последствиях для сук ставят мастопатию на первое место.

Классификация мастопатии до настоящего времени не принята ВОЗ [92, 127]. В настоящее время существуют классификации дисгормональных дисплазий, каждая из которых отражает гиперплазию, пролиферацию долек, молочных протоков, соединительной ткани, а также атрофию, фиброз и кистообразование изменения [96].

Известна классификация ВОЗ от 1984 года [цит. по В. И. Пономарькова, 79], по которой мастопатии подразделяются на три основных типа:

– физико-химическая – основную роль в этиологии мастопатии молочной железы играют различные физические и химические факторы [20, 143];

– вирусная – онковирусоподобные частицы (VLP) представлены в клетках молочных желез собак [79, 130];

– дизонтогенетическая – в период эмбриогенеза некоторые клетки становятся зачатком опухоли [100, 136];

– полиэтиологическая – биологические, физические, химические, гормональные и метаболические факторы превращают альвеолярные клетки в опухолевые [97, 141].

Ряд авторов [28, 140] мастопатию предлагают классифицировать по степени пролиферации:

– фиброзно-кистозная мастопатия без пролиферации эпителия альвеол железистой ткани;

– фиброзно-кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия альвеол железистой ткани;

– мастопатия с атипической пролиферацией эпителия железистой ткани.

Однако существует мнение [111], что некоторые формы мастопатии могут иметь предраковое значение, в частности, не пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни [139].

Фиброзно-кистозная мастопатия относится к доброкачественным патологиям и является промежуточной стадией в развитии пролиферативного процесса [15, 123].

Поскольку мастопатия и доброкачественные заболевания молочных желез имеют много общего в причинах возникновения и механизмах развития патологического процесса в молочной железе, степень риска развития

мастопатии и рака молочных желез во многом типичны и одинаковы [21]. В настоящее время не выделено специфических индикаторов развития данного заболевания. Мастопатия – это заболевание, связанное как с генетическими факторами, так и с фенотипическими факторами.

Некоторые исследователи [71] предпочитают рассматривать многообразие факторов, способствующих возникновению и развитию патологии молочных желез пролиферативного характера. К генотипическим и фенотипическим факторам [68] повышенного риска относятся:

- нейроэндокринные нарушения;
- различные стрессовые ситуации;
- наследственность;
- ложная беременность;
- различные нарушения полового цикла.

Многие авторы [21, 41, 62, 80, 105] неопластический процесс молочной железы относят к эндокринно-зависимым опухолям. При этом в генезе эндокринно-зависимых неоплазий играет роль не избыток или недостаток гормонов, а нарушение гормонального баланса и системы «ПОЛ-АОЗ».

Нарушение или выпадение на время, по данным А. Г. Черемисинова [110], звена в гормональной системе ведет к изменениям в состоянии функций, которые обеспечивают соответствующий метаболический и гормональный статус. По данным [132] выявлялся факт метаболической и гормональной нестабильности, который приводил к развитию определенного типа неоплазий.

Существуют в научной литературе [11, 35, 70] многочисленные доказательства гормональной стимуляции появления неоплазии молочной железы.

Заболевания молочной железы у сук возникают на почве дисфункциональных состояний репродукции самки [74]. В настоящее время установлено [77, 95, 109], что мастопатии чаще встречаются у

животных с длительными гормональными нарушениями в системе «гипоталамус–гипофиз–яичники», с функциональными и хроническими заболеваниями яичников.

Мастопатия у сук редко возникает в первой и второй парах желез, в основном в паховых парах [101]. Частота распространения и возникновения мастопатий во многом зависит от функциональной активности железистой ткани молочных желез, ее альвеолярного аппарата [3, 14, 27, 62].

Зависимость частоты возникновения мастопатий от функциональной активности молочной железы подтверждается сезонными пиками заболеваемости и соответствуют фазам полового цикла [138].

Исследования и полевой материал, выполненные Г. П. Дюльгер и Г. А. Буровой [28], свидетельствует о том, что ложная беременность, ложная лактация и псевдолактация являются факторами возникновения мастопатии и гормонально зависимых новообразований в молочных железах.

Развитию у сук заболевания молочной железы мастопатией, по данным, полученным [29], способствует то, что желтые тела полового цикла и беременности вырабатывают один и тот же гормон – прогестерон.

По опубликованным данным [34, 37], клиническая картина проявления дизэстрального синдрома характеризуется ложной родовой деятельностью, неустановившейся лактацией и проявлением материнского инстинкта. Имеется разная степень выраженности и данная клиническая картина диагностируются через 50–80 дней после течки. При установившейся лактации характерно содержание в молочных железах молока, а при неустановившейся – отсутствие процесса образования молока, а имеется только наличие серозного секрета [22].

Исследования [28] показывают, что явление ложной беременности и лактации встречается и у диких плотоядных – шакалов, волков, собак. В условиях стадного образа жизни у этих животных наступление стадий полового цикла и вскармливания потомства синхронизировано [29].

Как считают Т. В. Карелина [37] и Е. П. Куприянова [42], молочные пакеты железы у собак находятся в активном состоянии в течение всей жизни. Потому что концентрация половых гормонов достаточно высока и соответствует показателям клинически здоровых женщин репродуктивного возраста. В связи с этим взрослых собак нельзя относить к сексуально неактивным, несмотря на то, что они по возрасту соответствуют шестидесятилетним женщинам.

В наблюдения, предпринятых [40], отмечено, что в течение метэструса у сук увеличение объема ткани молочной железы происходит вследствие образования узелков стромы молочного пакета и гипертрофированных долек альвеол, которое как правило регрессируют у старых животных в период анэструса [28, 45, 56].

Участие гормонов в возникновении неопластического процесса в молочных железах сук подтверждается редкой встречаемостью опухолей у животных после стерилизации их в раннем возрасте [55].

Нарушение, по данным [43], нейрогуморальной регуляции у сук ведет к изменению пролиферативных процессов в тканях молочных пакетов желез. Повышение риска по данным исследованиям [46] происходит со способностью жировой ткани синтезировать эстрогены [49].

Эстрадиол является одним из главных стимуляторов роста протоков [64] и эпителиальных клеток [66]. При этом он стимулирует пролиферацию и дифференцировку альвеолярных клеток молочного пакета и, тем самым, тормозит эпидермальный фактор роста эпителиальных клеток железистой ткани, инсулиноподобный фактор роста I и II типов и протоонкогены c-fos, c-myc, c-jun [75].

Прогестерон, по данным [55, 71], изменяет ответ пролиферативных клеток молочной железы:

- происходит стимуляция продукции эстронсульфотрансферазы, которая окисляет эстрадиол в менее активный эстрон;
- созревание и дифференцировка эпителия альвеол молочных желез;
- моделирование митогенных протоонкогенов, таких как c-мус, c-fos.

Ряд исследователей [7, 14, 50] считают, что прогестерон также оказывает влияние на рост альвеол, он стимулирует клеточную пролиферацию эпителия альвеолярных клеток железистой ткани пакетов молочных желез, в отличие от эстрогенов он действует опосредованно – через факторы роста [51].

Кроме того, по данным [52, 98], на процессы пролиферации эпителия альвеолярных клеток железистой ткани пакетов молочных желез у многоплодных животных большое влияние оказывают андрогены. По данным ряда авторов [44, 54], у женщин при мастопатии содержание тестостерона во второй половине менструального цикла в два раза выше, чем у здоровых женщин, что является одним из клиническим симптомов.

Следовательно, по данным [58], тестостерон ослабляет чувствительность альвеолярных тканей молочной железы к пролактину.

Основную роль, как считают [59, 67, 87] в развитии железистой ткани молочной железы играют гормоны яичников и гипофиза. Данные типы рецепторов выделяются в альвеолярной ткани молочной железы собак [95, 107].

В то же время [90, 93, 96, 106] не наблюдали разницы между концентрацией эстрогенов и прогестерона у собак в пораженной опухолью и нормальной молочной железой.

Исследования, проведенные [91], показывают, что опухоли молочной железы содержат оба типа рецепторов в 72,0% случаев, в то время как у 20,0% случаев содержится один тип рецепторов.

Исследования, проведенные [66, 134], показали, что доброкачественные новообразования на начальном этапе развития имеют высокую концентрацию данных рецепторов, в то время как злокачественные новообразования в этот же период (карциномы и саркомы) имеют низкий их уровень. Концентрация рецепторов в пораженной молочной железе достоверно уменьшается в злокачественных новообразованиях [68, 88, 102, 106].

В организме самок плотоядных репродуктивного возраста гормоны яичников влияют на альвеолярную ткань молочной железы [84]. Альвеолярная ткань молочных желез собак в период активного желтого тела в яичниках полового цикла содержит более высокие концентрации рецепторов, чем во время ложной беременности [90, 102,].

Аналогичные результаты были получены Hamilton et al [125], MacEwen et al [130], Inaba et al [128], которые выявили низкое содержание прогестерона в проэструсе и эструсе, а высокие его концентрации естественно в лютеальной фазе развития желтого тела яичников.

Результаты исследований ряда авторов [12, 18] указывают на невозможность сравнения данных результатов, поскольку существует разница между методами оценки рецепторов, а также порогом позитивности применяемых тестов для оценки гормонов.

В различных литературных источниках [40, 53, 145] считают, что эстроген и прогестерон действуют синхронно и синергично.

По данным [46, 142], развитие неопластического процесса в грудных пакетах молочной железы является результатом неоднократного воздействия гормонов яичников. Однако опубликованы [62] факты овариоэктомии у самок до начала проявления половых

циклов, то встречаемость неоплазий молочных желез не регистрировалась, поэтому они рекомендуют для профилактики опухолей молочной железы применять овариоэктомию.

Многие авторы [69, 91, 102] считают, что у собак при обнаружении злокачественных опухолей грудных пакетов молочных желез проведение овариоэктомии, оказывается, не влияет на течение неопластического процесса.

В различных литературных источниках [10, 53, 62] существует и другое мнение о значительной роли овариоэктомии в профилактике и лечении опухоли грудных молочных пакетов. При этом ветеринарными [67, 101] и медицинскими [58, 82] исследованиями доказано положительное влияние проведение операции овариоэктомии при терапии неоплазии молочной железы.

Многочисленными исследования, проведенные [38, 68, 79], показывают, что в настоящее время не существует ни одного подтвержденного факта структурных изменений, которые доказывали существование данной зависимости, и овариоэктомия является мощным профилактическим методом.

В настоящее время накоплен значительный объем материала [41, 58, 102, 108], который подтверждает, что уровень ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов в организме многоплодных плотоядных следует учитывать как один из важных факторов регуляции функции альвеолярных клеток железистой ткани пакетов молочных желез.

Система «ПОЛ-АОЗ» является необходимым процессом, протекающим на различных уровнях клеточных метаболических преобразований для обеспечения их обновления [59, 83, 90].

Перекисное окисление липидов в организме сук с патологией молочной железы представляет собой цепную реакцию, при которой

требуется присутствие активных форм кислорода, преимущественно O_2 , OH и HO_2 , о чем так же сообщает E. T. Bruun [110].

Процесс образования энергии, а также активных форм кислорода в митохондриях мембран осуществляется NADPH-оксидазой, что является свидетельством биосинтеза простагландинов, лекотриенов, липоксанов, тромбоксанов [120], а в цитоплазме митохондрий в результате окисления тиолов, гидрохинонов, катехоламинов и близких им соединений.

Переокисление полиненасыщенных жирных кислот, по мнению [94], завершается образованием конъюгированных диеновых пероксирадикалов [101], а для ненасыщенных жирных кислот не насыщенности [58].

Образование продуктов переокисления, как считают [11], происходит в мембранах с активацией реакций, катализируемых фосфлипазами. Возникающие при этом процессы, по мнению [30, 123], сопровождаются деградацией мембраносвязанных фосфолипидов.

При этом происходит активирование интенсивности течения реакций перекисного окисления липидов с образованием высоких концентраций манолового диальдегида.

Свободные радикалы, по данным [36, 71, 96], образующиеся в результате пероксидазных реакций, являются стимулятором процессов перекисного окисления липидов, в первую очередь, фосфолипидов клеточной мембраны альвеолярной железистой ткани пакета молочных желез.

По данным, полученных [65], образующие метаболиты в процессе ПОЛ оказывают цитотоксическое действие и приводят к дезорганизации в функции мембран и появлению в клетках крупных липидных капель, что приводит к нарушению метаболической кооперации между контактирующими клетками альвеолярной железистой ткани пакетов молочных желез у многоплодных животных.

Перекисное окисление липидов, по данным отдельных авторов [98], является специфической реакцией различных уровней клеточных образований с целью обеспечения автоматического управляемого контроля над процессом их обновления.

Получены экспериментальные подтверждения [83] способности свободных радикалов трансформировать интактные клетки в опухолевые.

Таким образом, следует констатировать тот факт, что у собак неопластические процессы молочных желез достаточно широко распространены и проявляются в предраковых формах мастопатии.

Причем мастопатия гормонозависима от дисбаланса регулятора гипоталамо–гипофизарно–овариальной системы, приводящей к метаболическому срыву перекисного окисления липидов, сопровождающего гормонально неконтролирующей пролиферации клеток альвеолярного эпителия молочных желез.

1.2. ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗУ ПЛОТЯДНЫХ

Доступность молочной железы у собак для клинического исследования не представляет затруднения в условиях ветеринарных клиник.

Обследование и визуальный осмотр опухоли молочной железы у сук в ветеринарии являются и остаются самыми распространенными методами, которые дают клиническую информацию о характере наличия неопластического процесса [40, 55].

По данным [3, 6], при клиническом обследовании выявляются уплотнения в пакете молочной железы в 66,7% случаев. При пальпации определяется дольчатость, мелкая или крупная зернистость ткани молочной железы [1]. Болевые ощущения при мастопатии возникают

при пальпации молочных пакетов железы сук, которые возникают от небольшой чувствительности до резкой болезненности [69]. Обследование больного животного при кистах молочных пакетов проводят в связи с чрезмерным ростом соединительной ткани молочных протоков в молочной железе многоплодных животных и их деформации [84].

По данным, представленным [4, 83, 94], при обследовании кистозной формы фиброаденомы молочной железы у многоплодных животных обычно пальпируются участки уплотнения диффузного характера от нескольких миллиметров до трех сантиметров в диаметре, имеющих не всегда четкие контуры.

В ветеринарной практике [5, 22, 42] пока не нашли применения инструментальные методы диагностики заболеваний молочной железы у сук (рентгенография, маммография, термография и радиоизотопный метод).

В 1995 году на Европейском конгрессе радиологов [121] было отмечено, что «традиционная рентгенология» до настоящего времени занимает основное место в исследовании молочной железы у женщин, а в 1997 году рентгеновскую маммографию ВОЗ назвал «золотым стандартом» при диагностике заболеваний молочной железы у женщин. Использование ее в диспансеризации повышает достоверность диагностики рака молочной железы у женщин до 88,0%.

В настоящее время из инструментальных методов исследования молочной железы ведущее место отведено ультрасенсорной УЗИ диагностике [4, 76], которая открывает широкие возможности для исследования.

Развитие и совершенствование инструментальной диагностической аппаратуры с использованием новых инновационных технологий ведет к росту популярности этого метода среди практических ветеринарных специалистов [43, 52, 132].

Потенциальным и перспективным, весьма эффективным инновационным методом обнаружения метастазов в органы брюшной полости является эндоскопия, хотя такие исследования выполняются только в 4–5 ветеринарных клиниках на территории Российской Федерации[9].

Клинические методы исследования не гарантируют достоверную оценку «доброкачественности» процесса, и для верификации диагноза необходимо проводить цитологическое и гистологическое исследование ткани опухоли[20].

По данным [18], и в структуре опухоли сохраняются гистологические особенности исходных тканей. Поэтому, как считает ряд исследователей [23, 85], когда в одном и том же организме встречаются здоровые молочные пакеты и пораженные опухолью молочные пакеты, у многоплодных животных в основе верификации тканевой принадлежности опухоли пакетов молочных желез, ее доброкачественности или злокачественности, лежит обнаружение этих структур.

Роль морфологических исследований в верификации диагноза мастопатии будет возрастать с совершенствованием гистологической техники [15,38, 41, 65].

Несмотря на достоверность цитологического исследования биопсийного материала при определении злокачественности неопластического процесса, информативность верификации диагноза составляет от 87,6 до 99,8%[67,75].

Биопсия используется для гистологического исследования, показана с целью дифференцирования злокачественных и доброкачественных образований [10, 42].

Дифференциальная диагностика требует применения гистологических методик, позволяющих обнаруживать липиды [84].

При предопухолевых процессах или их активном течении могут возникать морфологические структуры, не всегда являющиеся уже

опухолевыми или еще находящиеся на пути к бластомозному превращению клеток железистой ткани больного пакета молочной железы [25, 54].

Опухоли молочной железы у собак классифицируются по признакам:

- локализации и расположения номера молочного пакета;
- патологическому распространению;
- гистологическому строению.

Однако новообразования молочной железы в научной литературе [22, 38, 59, 76, 79] биологического, медицинского и ветеринарного профиля классифицируются по гистологическому строению опухолевых клеток, а злокачественные еще и по стадийности развития опухолевой болезни.

В последние годы стали больше внимания уделять изучению и широкому обсуждению представлений о предопухолевых процессах, в частности о предраке [81].

Диагноз предракового состояния гистологически не может быть объективным и окончательным. Для установления диагноза неоплазия молочной железы нет оснований, так как в конкретном и индивидуальном случае нельзя предугадать его дальнейшую динамику. Поэтому в настоящее время в медицине и ветеринарии наиболее приемлем термин «дисплазия» [12].

По данным некоторых исследователей [1,46,61], гистогенез неоплазии молочных желез у собак изучался в ветеринарной онкологии. Исследования [16,62] показали, что злокачественные опухоли встречаются у сук в 68,11%, а доброкачественные в 31,9% случаев.

Ранние этапы развития опухоли отдельных пакетов молочной железы собак протекают как физиологическая пролиферация, потом возникает гиперплазия и пролиферация эпителиальной, миоэпителиальной и соединительной ткани молочного пакета, ведущая к дезорганизации строения долек альвеолярных клеток железистой ткани пакетов молочных желез у многоплодных животных [82]. Проллиферация эпителиальной,

миоэпителиальной и соединительной ткани молочной железы сук при различном функциональном состоянии молочных пакетов происходит неравномерно в клинически здоровых и пораженных молочных пакетах, в разных направлениях, что определяет неодинаковую гистологическую картину [18, 29].

В формировании аденом, фибroadеном и смешанных опухолей молочной железы большую роль играет пролиферация миоэпителиальных клеток альвеолярного эпителия пораженных пакетов молочной железы многоплодных животных [49,75]. В поле зрения микроскопа исследователи выявляют мукоидные зоны, при этом отмечается увеличенное количество слизистого межклеточного вещества, а миоэпителиальные клетки становятся веретенообразными, как бы складываются в пучки или формируют скопления миоидных клеток [29].

По данным И. Ю. Бибиной [8], аденома молочной железы сук состоит из пролифератов эпителиальных и миоэпителиальных клеток. Доброкачественные смешанные опухоли формируются аналогично дисплазии пакетов молочной железы у сук как многоплодного животного, но для них характерно присутствие в опухоли хрящевых и остеоидных клеток. Опухоли у собак отличаются от дисгормональных гиперплазий человека и других животных и птицы, поскольку у них пролиферация миоэпителиальных клеток с миксоидной, хондроидной и хрящевой их дифференцировкой происходит в молочных пакетах, это связано с биологической особенностью собак как многоплодных животных [18, 28, 29, 62].

По данным А. С. Рыхлова [83], венерическая саркома у собак, чаще всего, возникает на фоне длительной пролиферации эпителия слизистых оболочек полости рта, глаз, анального отверстия и половых органов как самок, так и самцов в виде диффузной гиперплазии, очаговой,

предопухоловой и неоплазии, а также бластоматозного процесса инфекционного происхождения.

Исследования А. Н. Мартынова[55] показали, что все виды дисгормональных гиперплазий молочных пакетов у сук относится к мастопатии, которая является фоновой по отношению к доброкачественному или злокачественному бластоматозному новообразованию.

На современном этапе развития ветеринарной медицины использование современного сертифицированного оборудования при применении методов анализа патологического материала позволит существенно повысить процент верифицированных заболеваний молочной железы у собак.

1.3. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПЛОТОЯДНЫХ

С современных позиций ветеринарной гинекологии, опираясь на системный принцип, гиперпластический процесс железистой ткани молочной железы следует рассматривать как сложный патологический процесс, включающий не только изменения в молочных пакетах желез, но и в нарушении гемостаза и важнейших функций всего организма[49].

Несмотря на довольно частую встречаемость мастопатии у собак в ветеринарной практике, лечению их отводится мало внимания. [10,38,54,78].

Для лечения собак больных мастопатией существуют различные методы и способы, терапевтическая эффективность которых оценивается индивидуально.

Методы и способы терапии условно подразделяют:

– хирургические[20,30,45, 52] (удаление молочных пакетов, матки, яичников, легирование яйцеводов);

– консервативные [19, 27,52,66,73,86,95,96, 102] (применение гормональных препаратов, антибиотиков, применение биологических активных веществ и гомеопатических средств).

В целом, по убеждению И. Ю. Бибиной [10], лечение мастопатии предусматривает соблюдение трех основных принципов:

- во-первых, остановка кровотечения;
- во-вторых, восстановление функции сохраненных молочных пакетов для репродукции;
- в-третьих, профилактика рецидивов заболевания.

Одним из основных способов лечения мастопатии ряд исследователей [27] считают хирургический. Назначение гормональных препаратов в репродуктивном возрасте предусматривает торможение овуляции, введение половых органов в ациклию.

В ветеринарной практике обычно ветеринарные практикующие специалисты применяют оперативное удаление опухолей у сук. Кроме того, применение операции на молочной железе и сочетание ее с лучевой терапией относятся, по данным [47], к местным регионарным методам лечения. Применение современных сертифицированных методов терапии позволяет уменьшить уровень рецидивов неоплазии молочной железы. По представленным данным [50], данная терапия направлена на уничтожение отдаленных метастазов после хирургического вмешательства. Особым достижением в терапии мастопатии, по данным [12,39], стала нео-адыювантная терапия, включающая понятие предоперационной системной терапии.

В периодических научных публикациях [6,70,73,84] по ветеринарной медицине рассматриваются несколько иных вариантов консервативной терапии в комбинации с мастэктомией. Однако оперативное удаление опухолевого процесса, по мнению [91], без консервативных способов лечения не всегда оправдано.

Ряд авторов [53] считают, что опухоли диаметром менее одного сантиметра не требуют лечения, а требуют только наблюдения на предмет возможного их увеличения и разработки дальнейшей тактики принятия решений [17,18,99].

В основе операционного вмешательства, по данным [94], при выполнении удаления опухоли пакета молочной железы у многоплодного животного подразумевается недопущение распространения опухолевых клеток во время операции, при этом пораженный молочный пакет иссекается полностью с захватом окружающих здоровых тканей.

Основным критерием оперативного вмешательства, по данным исследований [47], является широко распространенный патологический и неопластический очаг в молочных пакетах молочной железы. Однако в эффективности операционного вмешательства рассматриваются жизненные показатели по продолжительности и качеству жизни.

Комбинированное применение химиотерапии с мастэктомией, по мнению [59], улучшает результаты лечения собак с мастопатией. Так, качество жизни собак после оперативного вмешательства при злокачественных опухолях составляет 7,2 месяцев, а в сочетании с химиотерапией 11,2 месяцев [92].

В ветеринарной медицине [98] основным методом терапии мастопатии является овариомастэктомия. По данным [12,39], показанием к применению гормонов в терапии онкогенеза молочной железы является наличие опухоли, положительно реагирующей на рецепторы стероидов, эстрогенов и прогестерона, а это где-то 47,0 или 60,0% больных собак. В открытой биологической, ветеринарной и медицинской научной печати существуют различные мнения [22,23,32,62,70,84,101] об эффективности применения овариоэктомии в терапии неоплазий молочных желез у собак.

По-видимому, мнение некоторых авторов [62,70] о недостаточной терапевтической эффективности региональной мастовариоэктомии при мастопатии у собак связано с тем, что существует гормональная зависимость мастопатии от рецепторов эстрогенов. При этом ряд авторов не проводит и не оценивает терапевтическую эффективность оперативного вмешательства при терапии как эстрогенопозитивных, так и эстрогенонегативных опухолей.

Другие методы лечения мастопатии, такие как химиотерапия и лучевая терапия, ограничено используются в ветеринарии, и о результатах использования имеется недостаточно сведений [6, 70, 76].

В работах, посвященных гормонотерапии мастопатии, считается применение ударных доз эстрогенов с гемостатической целью [63, 68]. Однако, данный метод не получил широкого практического применения [49]. Биологический эффект данного метода идентичен действию природного прогестерона, при котором происходит снижение уровня стероидогенеза в яичниках.

В исследованиях, проведенных [101], показано, что нортестостерон и дидрогестерон угнетают овуляторный выброс лютеотропина. При этом выработанный нейросекрет не воздействует на секрецию ФСГ. В то же время дериваты 19-нортестостерона оказывают неодинаковое воздействие на отдельные компоненты альвеолярной ткани молочной железы.

Прогестины в организме животного активно связываются с эстроген- и прогестерон-связывающими рецепторами. Так, андрогены обладают антиэстрогенным и антипрогестероновым действием [104]. По данным [22], при применении гестринона уровень эстрадиола снижается вдвое, прогестерона – на 70,0%, тестостерона – на 40,0%.

В качестве эстрогенного компонента наиболее часто используют этанолэстрадиол, реже – местранол, который в организме

трансформируется в этанолэстрадиол [44]. В современных комбинированных гормональных препаратах содержание эстрогенного компонента снижено до 1/10, что в соотношении с первыми комбинированными препаратами составляло 1/5 [14]. Общий терапевтический эффект прогестагенов не превышает 65,7%. Сравнительно высокую частоту неэффективности терапии (25,7%) прогестагенами некоторые авторы [82, 88, 109] объясняли отсутствием эстрогенного компонента в используемой схеме гормонотерапии.

Несомненно, в настоящее время мастопатия у животных представляют актуальную проблему в ветеринарной гинекологии. Эта проблема обсуждается в биологической, ветеринарной и медицинской научной и научно-популярной литературе, изучались как ее отдельные, так и комплексные решения: диагностика, патогенез, лечение. В ветеринарной практикующей медицине, данная проблема является довольно актуально на данный момент.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» факультета ветеринарной медицины, пищевых технологий и биотехнологии федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова», а также учебно-научно-технологическом центре «Ветеринарный госпиталь» ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» в период 2009–2014 гг.

При изучении распространения различных форм мастопатий использовались отчетные материалы частных и государственных ветеринарных клиниках г. Саратова и Саратовской области. Основой работы являются результаты клинического, инструментально-лабораторного исследования сук больных мастопатией.

Обследование животного с поражением молочной железы проводилось по визуальному осмотру молочной железы (изменение формы молочной железы, гиперемия, мацерация кожного покрова молочных пакетов железы и на внутренней поверхности бедра и плеча).

Отбор материала для цитологического исследования проводили с использованием сухого стерильного шприца объемом 20 см³ и тонкой инъекционной иглы.

Гистологическому исследованию подвергался операционный материал. Для этого из локализованной однородной опухоли брали три образца по линии, проходящей через центр опухоли. При неоднородной опухоли брали образцы по линии срединного разреза и из всех участков.

Материал фиксировали в 10%-ном растворе формалина.

После прекращения лечения всем больным животным проводили обследование:

а) клиническое – функциональный статус животного, выраженность изменений поведенческого и вегетативного статуса, гинекологическое и ультразвуковое исследование 2-й месяц после окончания периода наблюдения;

б) цито-, гистологическое – два исследования (1-й и 2-й месяц после окончания лечения).

На третьем этапе работы оценивали клиническое, гормональное и электрофизиологическое состояние сук, при этом выявляли индикаторы прогнозирующие благоприятную переносимость препаратов применяющих для терапии больного животного. Устанавливали прогноз эффективности лечения.

2.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Материалом служили собаки различных пород и возрастов и их истории болезни. Был проведен анализ историй болезни 127 животных с мастопатией.

В выполнении данной работы были использованы методы:

- сбор и анализ анамнез *ainmorbid* и *invite*;
- проведение клинических, рентгено- и эхографических исследований;
- проведение морфологических и биохимических исследований крови;
- эндокринологические исследования.

Предварительный диагноз ставился на основании клинических, рентгенографических и эхографических исследований. Подтверждение

диагноза проводилось по результатам цито-, гистологического исследований биопсийного материала.

2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Клиническое обследование животных, поступивших в ветеринарную клинику, проводили общепринятыми методами: организованный сбор анамнеза, анализ жалоб владельца животного, осмотр.

При ретроспективном сборе данных обращали внимание на характер питания животного, моцион, дату начала заболевания, возможность его связи с половым циклом, стрессовыми ситуациями, назначались ли раннее гормональные препараты типа эстрогенов и гестагенов.

2.4. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Гематологические исследования проводились на ветеринарном автоматическом анализаторе крови Абакус Джуниор Pse 90 Vet (Automatic Veterinary производство Германия). Биохимические исследования на анализатор крови ChemWellcombiModels 2902 and 2910 (производства USA, Florida).

2.5. ГОРМОНАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Определение пролактина, ЛГ, ФСГ в крови больных сук проводили иммуноферментным методом. Для этого использовали набор «Диас» производство Россия и анализатора «Иммунотест-800» (Нижний

Новгород). Определение тестостерона, эстрадиола и прогестерона с использованием тест систем «АЛКОР-БИО» производство Россия и анализатора для исследования гормонов «EL 808 ultraMicroplateReader» фирмы Biotek instruments, inc. (USA)

2.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ

Оценка *Первичных и промежуточных продуктов пероксидации липидов* проводилась по содержанию изолированных двойных связей, кетодиенов и сопряженных триенов (КДиСТ) и диеновых конъюгатов (ДК), вторичные – по содержанию манолового диальдегида (МДА). Полученные данные выражали в мкмоль/л, КДиСТ – в усл. ед.

Общая антиокислительная активность оценивалась с использованием модельной системы. Антиокислительную активность выражали в усл. ед.

Определение а-токоферола с использованием реактивов марки «Serva». Концентрацию а-токоферола выражали в мкмоль/л.

Определение концентрации ретинола осуществляется одновременно с а-токоферолом. Концентрация ретинола выражали в мкмоль/л.

Определение восстановленного глутатиона (GSII), окисленного глутатиона (GSSG) флуориметрическим методом (Hissin, Hilf, 1976). Для измерения использовался спектрофлуорофотометр (RT-5000) Shimadzu. Уровень концентрации GSII и GSSG выражали в мкмоль/л.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) Измерение активности СОД проводили на спектрофлуорофотометре. СОД выражали в усл. ед.

2.7. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате MyLab 40 VetEsaote «производства, Италия».

2.8. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Для рентгенографии у плотоядных применяли цифровой рентгенологический комплекс ВАТЕЛ-1 «производства, Корея».

2.9. АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Для анализа и записи кардио интервалов применяли электрокардиографический аппарат «Полиспектр 8/В» (производства «Нейрософт», Россия). Для изучения вегетативной регуляции сердечного ритма, применяли метод автоматизированной компьютерной кардиоинтервалографии (Баевский Р.М. с сотр., 1984).

2.10. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Для проведения патогенетической терапии было выбрано 60 сук с диффузной дисгормональной мастопатией (Таблица 1):

– 15 сукам (1 группа) с диффузной дисгормональной мастопатией назначали препарат «Тамоксифен» при мастопатии у сук в терапевтической дозе 1 мл на 10 кг массы тела животных;

– во второй группе собак (n = 15) терапевтический комплекс дополнительно включала витамин С (50 мг), L-глутатион (50 мг), а-липоевую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг), селен (500 мкг) 1 раз в день;

– третьей группе (n = 15) больных мастопатией животным назначали комплексное лечение: 1% крем прожестожель на каждый

молочный пакет два раза в сутки, дополнительно применяли витамины – токоферол (витамин Е) по 1 капсуле (400 мг) в сутки, ретинол (витамин А) 33000 МЕ в сутки, витамин С (50 мг), селен (500 мкг) , а-липовую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг),L-глутатион (50 мг), 1 раз в день и препарат «Тамоксифен» в терапевтической дозе.

Таблица 1- Схема опыта.

№	Группа	Препарат	Доза	Способ применения
1	Опытная, собаки, ♀, 15 особей	Тамоксифен	1мл\10 кг веса	1.Орально
2	Опытная, собаки, ♀, 15 особей	Тамоксифен + пищевая добавка (вит С, L-глутатион, а-липоевая к-та, L – цистеин, лецитин, селен)	1мл\10 кг веса	1.Орально 2.Орально
3	Опытная, собаки, ♀, 15 особей	Тамоксифен + пищевая добавка (вит С, L-глутатион, а-липоевая к-та, L – цистеин, лецитин, селен)+ Прожестожель 1% крем	1мл\10 кг веса	1. Орально 2. Орально 3. Наружно
4	Опытная, собаки, ♀, 15 особей	Клинически здоровые	-	-

2.11. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Материалы полученных данных обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel», а также биометрически с использованием критериев Стьюдента, хи-квадрат.

Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

РАЗДЕЛ 3.1. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МАСТОПАТИИ У СОБАК

3.1.1 ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ОБУСЛАВЛИВАЮЩИХ ГРУППУ РИСКА СОБАК ПО МАСТОПАТИИ

За период с 2010 по 2013 гг. клиническому осмотру подвергнуто 1205 животных поступивших в ветеринарные клиники различных организационно-правовых форм собственности. Среди этих животных заболевания репродуктивной функции выявлена у 437 собаки. Из них 127 сукам был поставлен диагноз мастопатия.

Таким образом, инцидентность общей заболеваемости среди собак составила 36,27% популяции этих животных, а инцидентность заболеваний молочной железы составила 29,06%.

Проведенный нами анализ результатов исследований выявил, что мастопатия регистрируется у сук независимо от породы, сезона и возраста. Однако наблюдается тенденция зависимости частоты мастопатии от количества родов у самки (Рисунок 2).

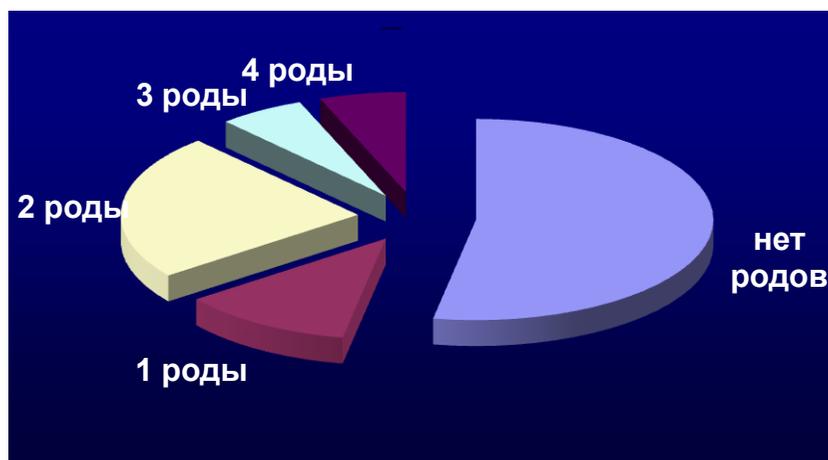


Рисунок 2. Частота возникновения заболеваний молочной железы от количества родов у сук

Многофакторный анализ полученных данных показывает, что у нерожавших самок наиболее часто регистрируется патологический процесс в молочных железах в сравнении с другими нозологическими формами заболеваний различной этиологической направленности. Так, дисплазия паховых и брюшных пакетов молочной железы регистрируется у 54,69%, доброкачественные неоплазии – у 31,62%, предраковые злокачественные состояния молочной железы – у 13,69% сук. С возрастанием числа родов свыше трех отмечается тенденция возрастания (16,15%) предраковых опухолей злокачественной направленности.

Кроме того, проведенными нами полевыми наблюдениями было установлено, что 53,5% собак с заболеваниями молочной железы имели в анамнезе нарушения в проявлении эструса(постдиэстральный синдром), ложную щенность, псевдолактацию.

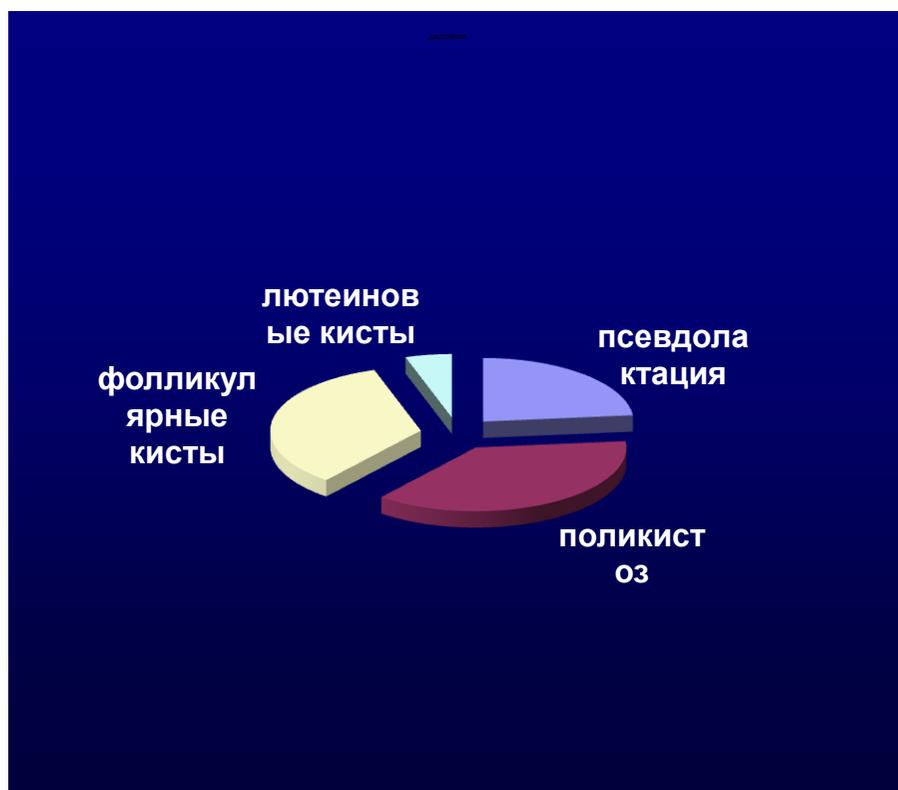


Рисунок 3. Частота возникновения заболевания молочной железы от функционального состояния яичников

У 5,36% самок фиксировали нимфоманию, у 12,30% – гипоэстральный, а у 33,59% – гиперэстральный синдром, у 25,85% – нерегулярность проявления половых циклов и у 22,90% – отсутствие течки и охоты (Рисунок 3).

Клинически нимфомания проявлялась симптомами общего полового возбуждения и охоты, сохранением рефлекса совокупления после окончания течки, а также общим половым возбуждением и влечением к самкам и особям другого вида.

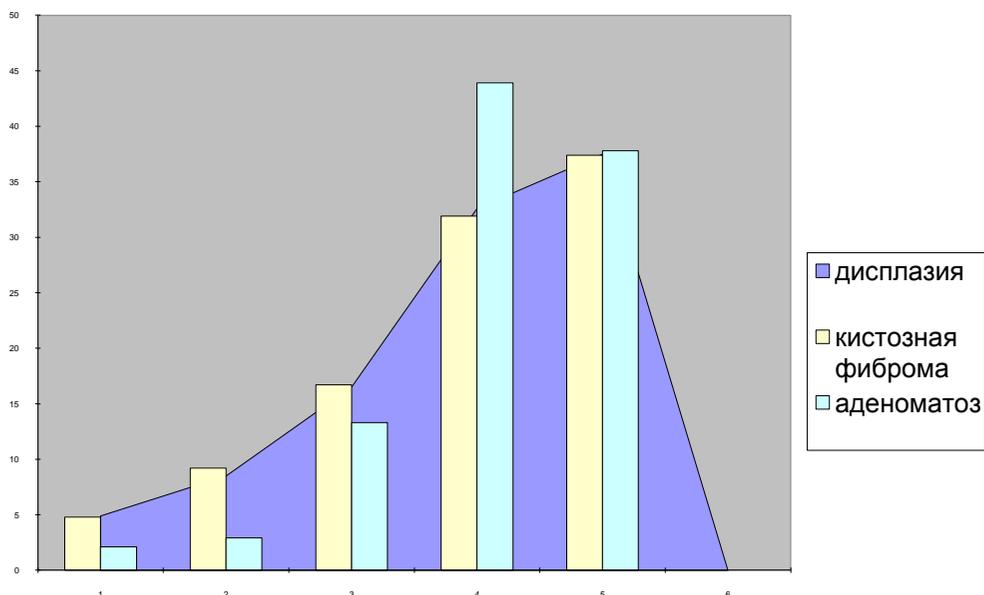


Рисунок 4. Частота возникновения заболевания молочной железы от номера молочного пакета

При УЗИ-обследовании яичников у 36,84% сук выявляются множественные или единичные фолликулярные кисты.

При этом чаще всего наблюдается постдиэстральный синдром (27,46%) и патологии яичников (35,83%), которые в 36,71% случаев фиксировались у самок с дисплазией молочных желез. При предраковых состояниях молочных желез данная патология встречалась у 10,92%, в то время при псеводолактации – у 36,39%, у 41,65% – при фолликулярных кистах и у 11,04% сук – при лютеиновых кистах яичников.

Мастопатия в основном локализовалась у 38,16% сук в каудальном 4-ом пакете, у39,54% – в 5-ом пакете молочных желез, а 22,3% приходится на остальные молочные пакеты (Рисунок 4).

Такое преимущественное поражение мастопатией брюшных и паховых молочных пакетов, на наш взгляд, связано со значительно большей функциональной активностью 3-4-5 парных пакетов молочной железы у собак. Анатомически и топографически объем железистой ткани в молочной железе многоплодных животных увеличивается в

кранио-каудальном направлении, поэтому они более продуктивны во время акта сосания приплодом.

3.1.2 КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА, ХАРАКТЕР И МАКРОСТРУКТУРА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИИ У СОБАК

Проведенный статистический анализ распространения различных форм мастопатии показал, что наиболее встречаемая форма мастопатии – дисгормональная дисплазия (26,91%), диффузная фиброзно-кистозная мастопатия регистрируются у 18,69% собак, локализованный фиброаденоматоз – у 22,83 % сук (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота заболеваемости молочных желез у собак

Заболеваемость молочной железы	%
Дисгормональная дисплазия	58,55
Мастит	17,97
Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия	14,69
Локализованный фибро-аденоматоз	8,79

При этом необходим тщательный и целенаправленный анализ заболеваний молочной железы у сук разного репродуктивного возраста, который позволяет в режиме реального времени прогнозировать и влиять на последовательность дальнейших клинических мероприятий, направленных на верификацию диагноза. У плотоядных самок наиболее информативными являются сведения общего состояния животного: его активность, адекватная реакция на внешние раздражители, аппетит, количество потребляемой воды, частота мочеиспускания, объем выделяемой мочи, характер дефекации, психологическое состояние самки и ее поведенческие реакции.

Алгоритм клинического исследования молочной железы:

– наличие избыточной живой массы;

- регулярность эструса, метэструса, диэструса и постэструса;
- привлекательность для самцов в период полового цикла;
- поведенческие особенности самки во время эструса, метэструса, диэструса и постэструса;
- характер выделений в период метэструса и эструса.
 - наличие заболеваний в период беременности и родов;
 - количество щенков в помете и их функциональное состояние;
 - ложная беременность, характер и интенсивность проявления;
 - связь с ложными родами, характер и интенсивность проявления;
 - связь со стадией полового цикла, характер и интенсивность проявления.

Из клинических симптомов заболеваний собак маститом следует выделить следующие диагностические признаки:

- на момент обращения в клинику состояние животного удовлетворительное, температура и пульс в пределах нормы, тип дыхания грудобрюшной, без каких-либо отклонений;
- воспаленные молочные пакеты болезненные, гиперемизированные с повышением местной температуры;
- цитограмма секрета молочного пакета соответствует воспалительному процессу, количество соматических клеток повышено в 2,4 раза;
- нарушение полового цикла, нерегулярность эструса, суки не привлекают самцов, проявляется агрессия со стороны больной самки;
- у всех самок отмечалась, как правило, одна или несколько ложных беременностей, у 76,0% самок роды отсутствуют;
- дополнительные исследования свидетельствуют о том, что о воспалительном очаге в организме сигнализирует общий анализ крови, также проводились гормональные исследования крови, в ней выявляют значительные колебания в содержании эстрадиола и прогестерона,

концентрация эстрадиола и прогестерона соответствует эструсу полового цикла у самок плотоядных.

Для заболевания дисгормональная дисплазия молочной железы характерны следующие диагностические признаки:

- состояние животного от нормального до средней тяжести, ректальная температура увеличена на $0.5-1,5^{\circ}\text{C}$, грудобрюшной тип дыхания, пульс слегка учащен или в пределах физиологической нормы, часто отмечается одышка;

- фиброзно-кистозная мастопатия проявляется различной консистенцией, при пальпации безболезненная, бугристая с очагами размягчения:

- подвижна, отграничена от окружающих тканей, без признаков инфильтрации, характерны серозные выделения из сосков пораженного молочного пакета;

- фиброзно-кистозная мастопатия диаметром более 10 см спаянна с кожей, наблюдается изъязвление кожи и выраженная инфильтрация подкожной жировой клетчатки;

- цитограмма секрета пораженного молочного пакета характеризуется образованием гроздевидных структур и фиброзом соединительнотканной основы альвеолярной железистой ткани пораженного пакета молочных желез;

- выделяется условно-патогенная микрофлора, общий анализ крови характерен для воспалительного процесса разной степени тяжести, гормональные исследования крови дают значительные изменения концентрации прогестерона и эстрадиола.

Для заболевания собак диффузно-кистозной мастопатией характерны следующие диагностические признаки:

- температура в пределах нормы 37,5- 38,5°C, пульс от 120 до 230, нитевидный, не пальпируется, отмечается легкая одышка, цвет слизистых – серо-белый;

- клинически проявляется в виде твердой опухоли размером от 1 до 5 см, безболезненной, подвижной заключенной в капсулу молочного пакета;

- аденома имеет тонкую капсулу и границу, поверхность разреза серо-розовая и имеет дольчатое строение узла;

- фиброаденома плотная на разрезе однородная, серовато-белого цвета, волокнистая опухоль, внутри которой иногда встречаются мелкие кисты;

- макроскопически инкапсулированная опухоль представлена железистыми элементами и скудной стромой.

Для заболевания собак локализованным фиброаденоматозом характерны следующие диагностические признаки:

- температура понижена до 36,0°C, пульс от 180 до 250, нитевидный, не пальпируется, отмечается легкая одышка, цвет слизистых – серо-белый;

- доброкачественная опухоль, округлой формы, диаметром 4 см с признаками кровоизлияния;

- опухолевые узлы с зернистой поверхностью, неотграниченные, сероватого цвета;

- папилломы располагаются в кистозном протоке и представлены фиброзными сосочками с васкулярной ножкой;

- внутрипротоковая папиллома представляет собой полость в виде кисты, внутри которой находится пролиферат сосочкового и железистого строения.

Для заболевания собак аденомой соска характерны следующие диагностические признаки:

- клинически проявляется в виде длительно существовавшей до 1 года опухоли, умеренно инфильтрирующей кожу, на месте соска находится язва;

- на момент обращения в клинику состояние животного удовлетворительное. Температура, пульс – в пределах нормы, тип дыхания грудобрюшной;

- опухоль представляет собой округлой или овальной формы узел на соске молочной железы, поверхность разреза – серовато-розовая.

Для заболевания собак инфильтрирующим внутримолочным раком характерны следующие диагностические признаки:

- клинически идентифицирован в 6,0%–16,5% случаев, на разрезе опухоли выдавливается крошковидная масса;

- на момент обращения в клинику у животного опухоль представлена в виде узлов с зернистой поверхностью, неограниченного сероватого цвета;

- встречаются сочетания различных вариантов роста от солидного, угревидного до папиллярного и криброзного.

- необходимо дифференцировать от слизистого рака, который представляет опухоль серого цвета с влажной желатиноподобной поверхностью на разрезе.

Для заболевания собак модулярным раком характерны следующие диагностические признаки:

- на момент обращения в клинику состояние животного удовлетворительное, температура, пульс и дыхание – в пределах нормы, тип дыхания грудобрюшной, без каких-либо отклонений;

- макроскопически достигают размеров до 10–15 см в диаметре и имеют вид опухоли молочного пакета сероватого цвета рыхлой консистенции;

–морфологически обнаруживаются участки метаплазии различного типа в связи с этим необходимо дифференцировать от рака молочной железы.

Для заболевания собак аденокарциномой характерны следующие диагностические признаки:

– опухоль расположена в 4 и 5 пакетах молочной железы, наблюдаются изменения со стороны регионарных лимфоузлов;

– наблюдается ограничение подвижности опухоли относительно кожи и подлежащих тканей, а также выделения из сосков пораженных молочных пакетов;

– изъязвление опухоли возникает на фоне самотравматизации (разлизывания и разгрызания опухолей), что свидетельствует о зуде, болезненности аденокарциномы и дискомфорта;

– макроскопически видна капсула серовато-желтого цвета и атрофированная ткань молочной железы коричневатого цвета, в толще опухоли наблюдаются характерные очаги некрозов.

Для заболевания собак карциносаркомой характерны следующие диагностические признаки:

– состояние животного от удовлетворительного до средней тяжести, температура повышена на 1–1,5°C, пульс в пределах нормы или слегка учащен, тип дыхания грудобрюшной, без посторонних шумов, часто отмечается одышка;

–карциносаркомы представлены малигнизацией стромального и железистого эпителия;

– макроскопически опухоль различного размера, характеризуется инфильтративным ростом;

– опухоль является одиночной, крупной или множеством мелких новообразований, безболезненна, неоднородной консистенции, бугристая, с очагами размягчения;

– карциосаркома подвижна, имеет капсулу и границу с окружающими тканями, без признаков инфильтрации прилегающих тканей;

– макроскопически опухоль диаметром более 10 см, при пальпации создается впечатление спаянности с изъязвленной кожей за счет сильного натяжения последней;

– карциосаркома молочной железы представляет тестообразный комок, граница опухолевой ткани не выражена.

Проведенные нами клинические наблюдения и исследования позволили разработать алгоритм симптоматики различных форм мастопатии, данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Алгоритм клинических признаков различных форм мастопатии у сук

Характеристика пальпируемых участков	Выделения из сосков	Клиническое заключение	Ультразвуковые критерии тяжести
Не пальпируется	нет	Отсутствие патологии	Неизменная ткань
Уплотнения эластической консистенции с зернистой поверхностью	редки	Диффузная мастопатия	Определяются гиперплазированные железистые дольки в наружных квадрантах с расширенными молочными протоками.
Определяются диффузные участки уплотнений от мелко до крупнозернистых	Возможны	Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия	Структура железистой ткани нарушена, отмечаются выраженные диффузные фиброзные изменения, молочные протоки кистозно расширены, определяются одна или несколько кист в одном из квадрантов

Определяются комкообразные уплотнения	Часто встречаются	Локализованный фиброаденоматоз	Определяются гиперплазированные железистые дольки, часто обнаруживаются кисты, окруженные зоной локального фиброза в одном или нескольких квадрантах, и кистозно расширенные молочные протоки
---------------------------------------	-------------------	--------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Алгоритмы клинических признаков системного неопластического процесса при мастопатиях у сук проявлялись в процессе прогрессирования тяжести течения патологии: от дисгормональных дисплазий, доброкачественных новообразований и далее злокачественных опухолей.

Применение данного алгоритма в практической ветеринарии позволяет ветеринарному специалисту-кинологу при проведении клинического обследования животного, обратить внимание на характерные симптомы мастопатии и назначить более детальные и специфические исследования, в дальнейшем для постановки диагноза и проведения курса терапии.

3.1.3. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИИ У СУК

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что гистологическая структура и морфометрические параметры молочных желез при дисгормональных неопластических патологических процессах подвергаются существенным преобразованиям.

Достоверность цитологического анализа при определении характера мастопатии составляет в среднем 89,15%. При дисгормональной дисплазии молочной железы достоверность исследования составила 100,0%, при диффузной фибринозно-кистозной мастопатии – 79,53 %, при локализованном фиброаденоматозе молочного пораженного пакета – 87,94% (Таблица 4).

Таблица 4 – Достоверность цитологического метода исследования при заболеваниях молочной железы собак

Мастопатия	Проведено цитологических исследований		% достоверных результатов
	Всего	Подтверждено последующей гистологией	
Дисгормональные дисплазии	12	12	100,0
Диффузная фиброзно-кистозная	27	21	77,7
Локализованный фиброаденоматоз	33	29	87,94
Всего	72	62	89,15

Ошибки в верификации диагноза посредством цитологических исследований наблюдались из-за допущенных погрешностей при взятии материала для изучения, неправильно выбранного места, неправильно проведенной пункции пораженного очага, проведения пункции в одном и том же направлении. При пункции опухоли часто можно не попасть в участки малигнизации кисты, поэтому достоверность цитологии снижается.

В результате проведенных гистологических исследований на долю дисгормональной дисплазии молочных желез приходится 18,0% случаев от всех зарегистрированных мастопатий.

Морфологически дисгормональная дисплазия характеризуется расширенными протоками и атрофическими дольками альвеолярной ткани молочной железы. Эпителиальные клетки темные, наблюдается аденоматоз терминальных протоков, который характеризуется участками апокринной метаплазии альвеолярного эпителия с образованием сосочковых структур (Рисунок 5).

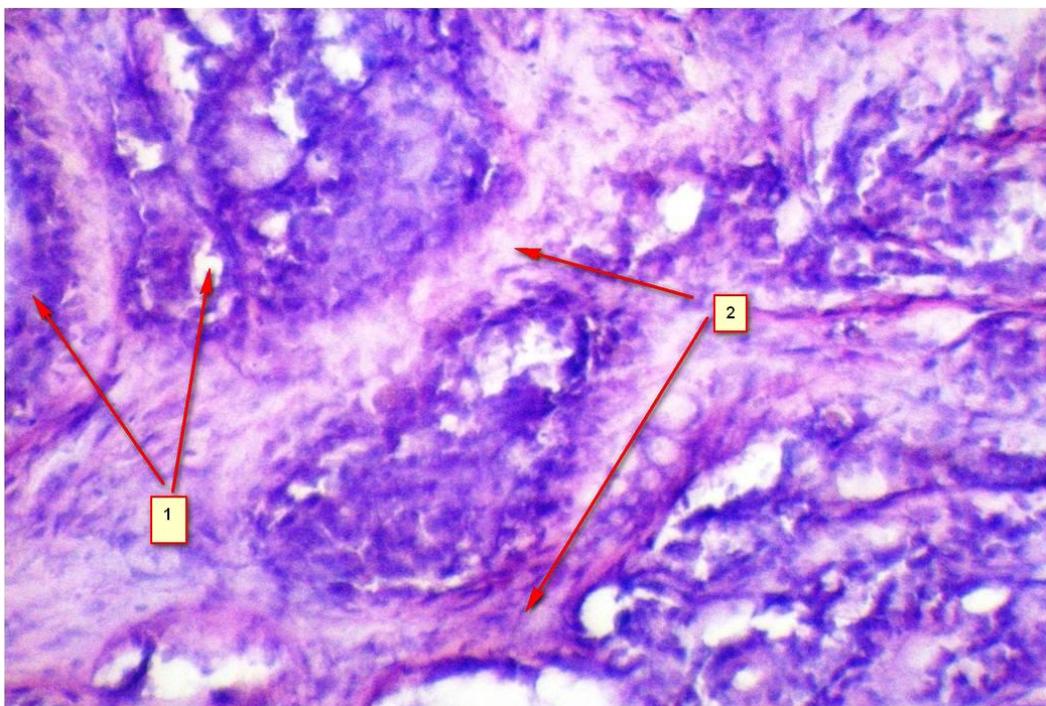


Рисунок 5. Дисгормональная дисплазия молочной железы у сук:

1– пролиферация умеренно полиморфного эпителия;

2 – соединительная ткань.

Дисгормональная дисплазия молочных пакетов железы у сук представлена многочисленными плотно лежащими трубочками, в протоках соска находятся разрастания цилиндрического эпителия и миоэпителия в результате возникают участки псевдоинфильтративного роста. Кроме того, обнаруживаются солидные внутрипротоковые пролифераты с некрозом в центре. Обнаруженные клетки пролифератов полиморфны, с крупными гиперхромными ядрами и наличием митоза.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия характеризуется атрофированным эпителием, крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой лежат в один слой или образуют мелкие сосочки (Рисунок 6).

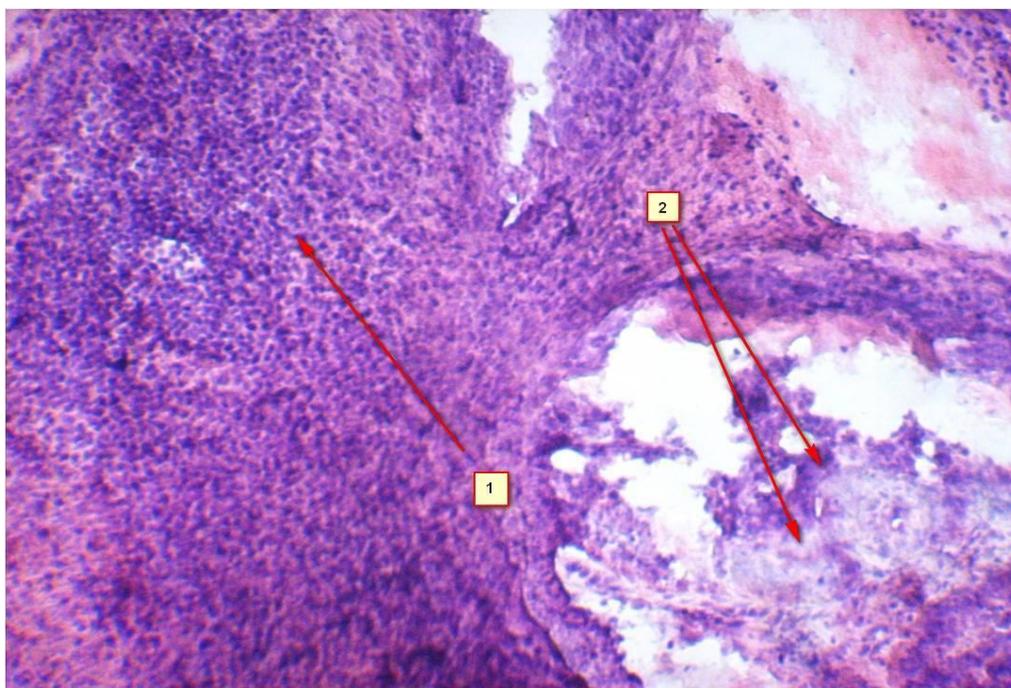


Рисунок 6. Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия:

1– сплошные поля полиморфных низкодифференцированных клеток; 2 – очаг некроза

Для диффузной фиброзно-кистозной мастопатии характерно внутриэпителиальное расположение в пределах долек при сохраненной архитектонике долек, при этом структуры, образующие дольки, были представлены полиморфным эпителием. В расширенных протоках встречаются группы однотипных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, а также просветы, очерченные округлыми клетками с митозами. При этом отмечается перидукулярная лимфоидная инфильтрация, которая сопровождается различной степенью выраженности – от слабой до ярко выраженной.

Для локализованного фиброаденоматоза (Рисунок 7) характерно внутриэпителиальное расположение в пределах долек, при сохраненной архитектонике долек.

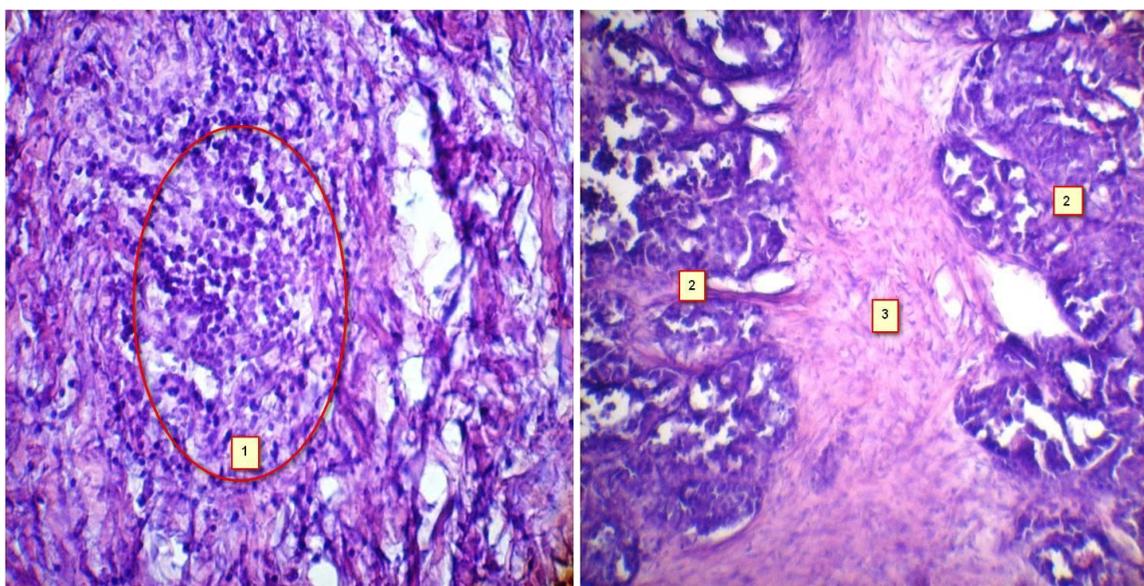


Рисунок 7. Локализованный фиброаденоматоз:

1– сплошные солидные поля железистого эпителия; 2 – отдельные альвеолярные структуры; 3 – прослойка соединительной ткани

Локализованный фиброаденоматоз микроскопически проявляется увеличенными сформированными железистыми дольками, мелкие протоки выстланы кубическим эпителием с темной компактной цитоплазмой, второй слой составляют миоэпителиальные темноокрашенные или светлые пузырьковидные клетки.

Морфологически локализованный фиброаденоматоз представлен железисто-сосочковыми, альвеолярными, трабекулярными и солидными участками. Среди скоплений слизи обнаруживаются железистоподобные формирования мноморфных клеток, содержащие в цитоплазме слизь. В поле зрения микроскопа локализованный фибро-аденоматоз просматривается крупными клетками с пузырьковидным ядром, которые содержат полиморфные гиперхромные ядрышки.

Строма пораженного молочного пакета диффузно инфильтрирована лимфоидными и плазматическими клетками, при этом часто встречаются атипические формы митоза.

В качестве верификации диагноза папиллярный рак характеризуется сосочковыми структурами в внутри протоковых и внутри кистозных папилломах. При дифференциальном диагнозе в пользу локализованного фиброаденоматоза молочной железы свидетельствует клеточность сосочков, направленность в формировании фиброзных структур, при этом всегда наблюдается полиморфизм и гиперхроматоз ядер пораженных клеток.

При дифференциальной диагностике рака с метаплазией в протоковых инфильтрирующих опухолях у собак часто обнаруживаются участки метаплазии различного типа. Морфологически выделяются участки веретенноклеточного строения, хондроидной и остеоидной метаплазии.

Таким образом, во всех формах мастопатии отмечается выраженный полиморфизм пораженных альвеолярных клеток, значительное количество клеток с патологическими митозами. При этом отдельные участки с хондроидной метаплазией по гистологическому строению напоминают смешанные опухоли слюнных желез.

Проведенными нами морфологическими исследованиями выявлено, что в ряде случаев мастопатия представлена карциносаркомой (Рисунок 8).

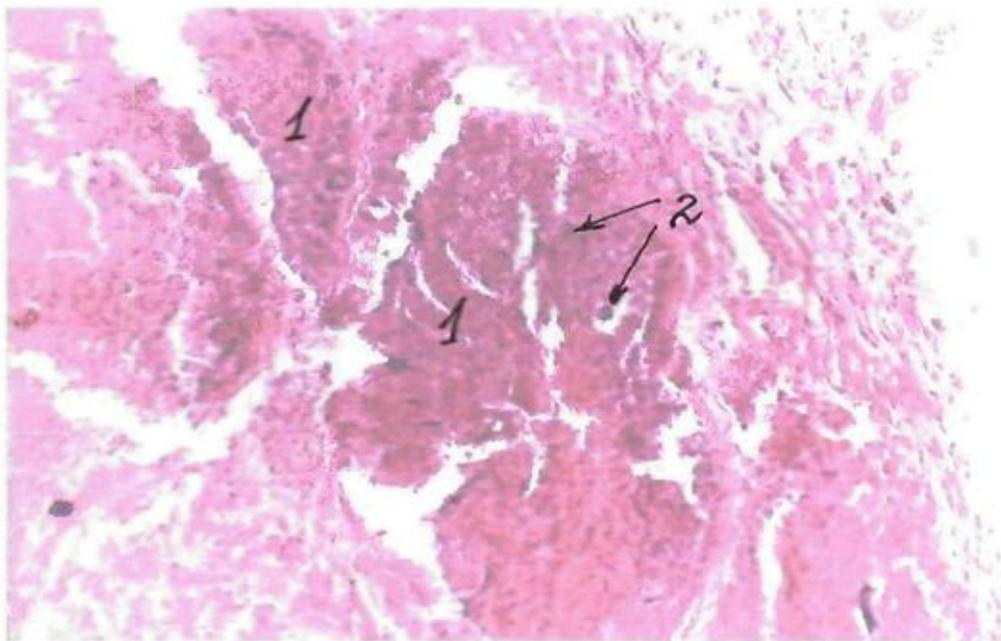


Рисунок 8. Интраканаликулярная фиброаденома:

1– пролифераты; 2 – участки калицинации

Карциносаркомы молочных желез у собак при верификации диагноза обладают одновременной малигнизацией стромального и железистого эпителия. Такие опухоли молочного пакета, как правило, различного размера, характеризуются обычно инфильтративным ростом с признаками воспаления окружающих тканей. Наблюдаются достаточно часто изъязвления железистой ткани молочного пакета и прорастания пораженных клеток в прилегающие паренхиматозные органы через брюшную стенку.

3.1.4. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИИ

Проведенными исследованиями установлено, что критерием постановки диагноза на мастопатию было наличие симптомов поражения молочной железы, которые устанавливались рентгенографическими исследованиями (рентген снимки, рисунки 9, 10, 11).



Рисунок 9. Рентгенограмма брюшной полости у суки, 6 лет. Дисплазия молочной железы

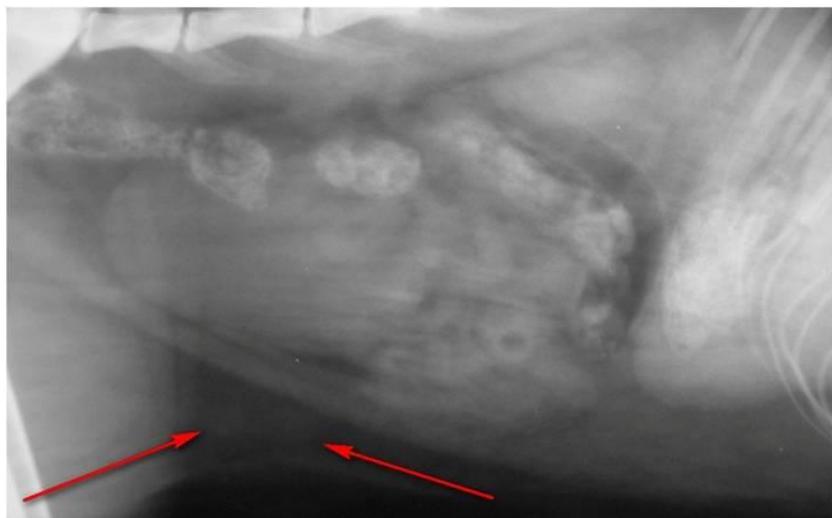


Рисунок 10. Рентгенограмма локализованный фибро-адематоз у суки



Рисунок 11. Рентгенограмма, железисто-кистозная гиперплазия паренхимы и стромы молочных желез

При проведении ультразвукового исследования брюшной полости отмечали изменения молочной железы, которые зафиксированы на данных ультразвуковых исследований (рисунки 12, 13, 14, 15).



Рисунок 12. УЗИ, дисплазия молочной железы



Рисунок 13. УЗИ, фиброзно-кистозная мастопатия

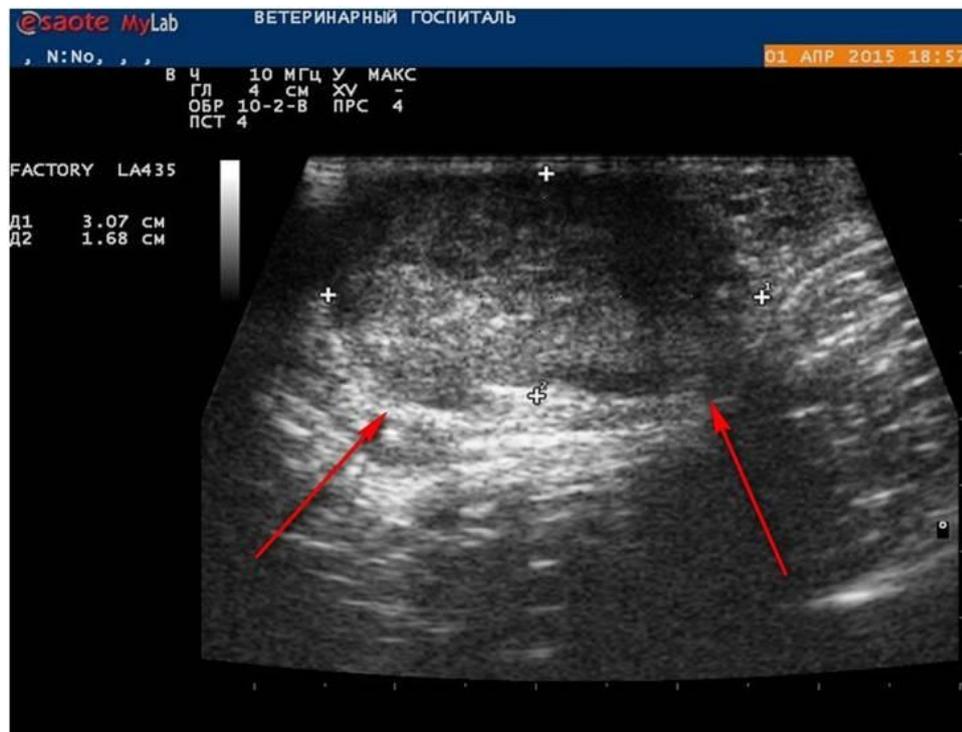


Рисунок 14. УЗИ, локализованный фиброаденоматоз

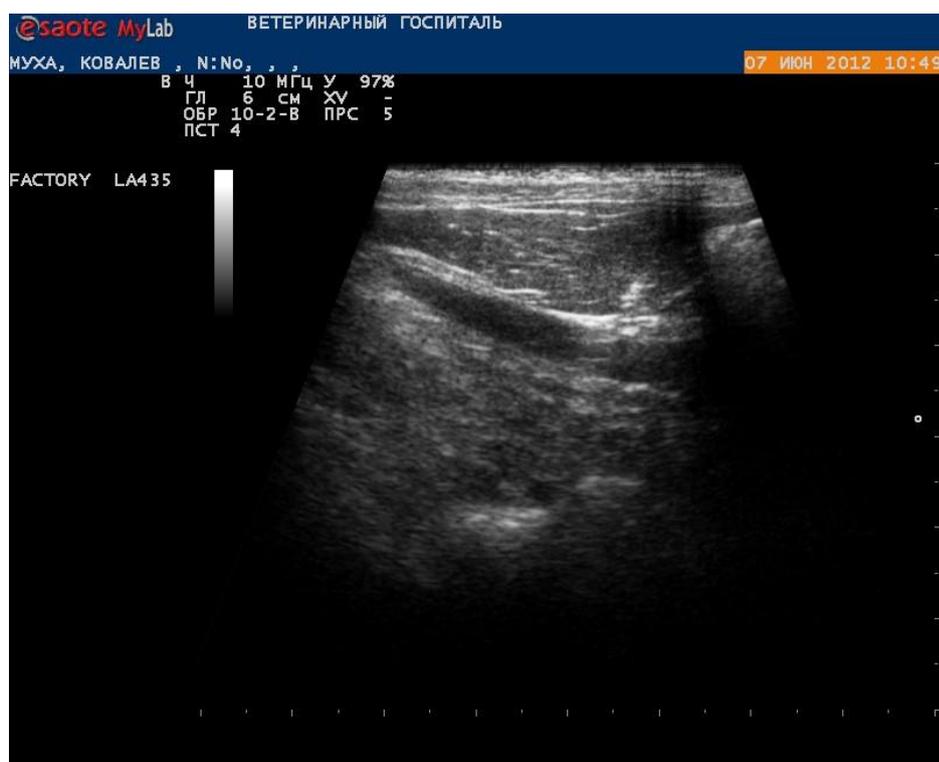


Рисунок 15. УЗИ, молочная железа в норме

Исследования показали, что мастопатии имеют полости в молочных пакетах, которые отчетливо эхографически и рентгенографически определяются.

Таблица 5 – Показатели ультразвукового исследования больных сук различными формами мастопатией

Показатели	Мастопатии (n = 127)		
	Дисгормональные е дисплазии	Диффузная фиброзно- кистозная	Локализованный фиброадематоз
М-эхо, мм	17,21±0,90	5,26±0,32*	6,04±0,22**

* – достоверные отличия показателей между двумя группами при $p < 0,05$.

Анализ эхографических УЗИ-диаграмм мастопатий свидетельствует о том, что дифференциальный диагноз на мастопатию необходимо осуществлять в связи с нарушением общего состояния и увеличением матки, устанавливаемым эхографией через брюшную стенку (Таблица 5).

РАЗДЕЛ 3.2. ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У СОБАК, БОЛЬНЫХ МАСТОПАТИЕЙ, И ВЫЯВЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ МАРКЕРОВ

В результате проведенных нами гематологических исследований получена информация, что данные параметры у сук при мастопатии подвержены существенным изменениям (Таблица 6).

Таблица 6 – Лейкограмма сук при различных формах мастопатии (n = 45)

Показатели	Дисгормональные дисплазии	Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия	Локализованный фиброаденоматоз
Лейкоциты, $10^9/л$	8,23±0,17	10,8±0,16*	12,5±0,15**
Базофилы, %	0	1	2
Эозинофилы, %	7,6±0,6	12,16±0,9*	21,04±0,32**
Лимфоциты, %	32,4±8,25	41,6±3,76*	58,1±7,54*
Моноциты, %	4,3±0,8	7,3±0,4*	12,09±0,9**
Миелоциты, %	0	0	0
Юные, %	0	0	0
Палочкоядерные, %	2,1±0,03	3,4±0,06	4,3±0,03
Сегментоядерные, %	70,2±1,23	75,4±2,87	80,3±4,07

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с гиперплазией эндометрия

При рассмотрении результатов, полученных у собак с диагнозом диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, было выяснено, что наиболее существенные изменения выявлены по количеству лейкоцитов. При этом отмечается слабовыраженный и средний лейкоцитоз наблюдался у 29,5%, высокий у 51,5% больных животных.

При анализе гематологических показателей у животных с диагнозом локализованный фиброаденоматоз выявлено, что концентрация лейкоцитов не превышала 13 тыс/мкл, в основном, животные имели умеренный (32,6%) и слабовыраженный (35,8%) лейкоцитоз.

По количеству лейкоцитов определяется общее состояние больного

животного и острота патологического процесса, как в молочной железе, и в целом организме.

Лейкоцитарный профиль крови собак при заболевании мастопатией претерпевает существенные отклонения. Кроме того, при мастопатии собак проявляется ярко выраженная эозинофилия и лимфоцитоз. Количество лимфоцитов увеличивается в 1,3 раза при диффузно-кистозной мастопатии и 1,8 раза при локализованном фиброадематозе ($p < 0,01$). Содержание моноцитов возрастает в 1,7 раза и 2,8 раза соответственно.

У 46,5% животных с диагнозом диффузная фибринозно-кистозная мастопатия данный показатель, как правило держался в пределах физиологической нормы, более чем у половины исследуемых животных отмечали увеличение количества моноцитов, однако при дисплазии молочной железы повышение обнаружено у 15,8% животных. Остальные морфологические единицы крови находились в границах физиологической нормы, поэтому они для данного исследования не представляют диагностического интереса.

Существенные изменения отмечены при исследовании СОЭ, которая увеличивается при локализованном фиброадематозе молочной железы в 1,91 раза, а при диффузной фибринозно-кистозной мастопатии – в 1,71 раза при статической разнице показателей, в сравнении с клинически здоровыми животными ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). При диффузной фибринозно-кистозной мастопатии значительное повышение СОЭ наблюдалось у каждого пациента (Таблица 7).

Таким образом, у 29,4% животных значение СОЭ было в границах нормы – умеренное и среднее. У 50,0% больных сук мастопатией наблюдалось выраженное повышение, и у 15,0% – животных высокое. При сравнении показателя СОЭ у животных с диагнозом дисплазия молочной железы следует, что у 16,7% животных с этим диагнозом наблюдается выраженное увеличение СОЭ. У более трети животных (38,4%) рассматриваемый показатель находился в границах физиологической нормы.

Таблица 7 – Эритроцитограмма сук при различных формах мастопатии

Показатели	Дисгормональные дисплазии	Диффузная фиброзно-кистозная	Локализованный фибро-аденоматоз
Гемоглобин, г/л	162,4±6,41	117,9±5,98*	109,3±7,22**
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,08±0,23	5,55±0,28	4,85±0,42**
СОЭ, мм/ч	15,25±0,72	18,99±0,67*	20,02±1,03**
Ширина распределения эритроцитов, %	12,4±0,41	17,9±0,98*	19,3±0,22**
Средний объем эритроцита	60,5±1,23	68,0±2,56	67,3±2,11
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	26,08±0,23	22,55±0,28*	20,85±0,42**
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	308,23±0,67	310,8±0,67	312,5±0,55
Цветной показатель	0,6±0,07	0,4±0,06	0,3±0,02

Важно отметить, что у проходящих обследованных больных животных диагностировали в равных пропорциях как умеренное, также и слабо выраженное повышение СОЭ.

У 27,4% ($p < 0,05$) и 32,7% ($p < 0,01$) животных снижалась соответственно насыщенность гемоглобином крови. В случае, когда животному ставился диагноз «локализованный фибро-аденоматоз молочной железы», процесс протекал в короткий промежуток времени (24–72 суток) и сопровождался явными клиническими проявлениями. У собак с диагнозом дисплазия молочной железы, гемоглобин находится в пределах физиологической нормы в 63,4%. Повышение и понижение концентрации гемоглобина наблюдается в равных количествах (17,8%).

Количество эритроцитов у собак с мастопатией снижается в 1,3 раз по сравнению с клинически здоровыми собаками (Таблица 7).

Количество эритроцитов у собак с дисплазией молочной железы, соответствующее норме, составляет 39,4%, а сук с пониженным содержанием эритроцитов – 63,5%.

При этом повышения количества эритроцитов не отмечалось. При диффузно-кистозной мастопатии в границах нормы было только 8,5% сук, а повышение наблюдалось у 50,8%, а снижение – у 40,7% животных с локализованным фиброаденоматозе молочной железы.

Содержание тромбоцитов при диффузно-кистозной мастопатии по сравнению с клинически здоровыми животными снижается на 26,6%, а при локализованном фиброаденоматозе молочной железы – на 39,6% (Таблица 8).

Таблица 8 – Тромбоцитограмма сук при различных формах мастопатии

Показатели	Дисгормональные дисплазии	Диффузная фиброзно-кистозная	Локализованный фиброаденоматоз
Тромбоциты, 10^9 /л	409,4±10,32	300,7±8,43*	247,3±11,32**
Средний объем тромбоцитов	10,25±0,22	8,99±0,17*	7,02±0,03**
Ширина распределения тромбоцитов, %	15,4±0,41	17,9±0,98*	19,3±0,22**
Тромбокрит, %	0,19±0,03	0,18±0,02	0,17±0,01

Полученные данные в результате проведенных обследований, дали нам информацию о присутствии условий для прогрессирования эндогенного воспаления и как следствие дистрофических явлений.

Из этого делаем вывод, что исследования морфологического состава крови собак с мастопатией позволяют оценить степень протекания патологического процесса в каждом исследуемом случае, но с помощью этого исследования невозможно проводить дифференциальную диагностику, опираясь только на морфологическом анализе крови.

Проведенные экспериментальные исследования крови больных собак мастопатией свидетельствуют о том, что в организме больных животных происходят определенные биохимические изменения (Таблица 9).

Таблица 9 – Биохимические показатели крови у больных сук с различными формами мастопатии

Показатели	Дисгормональные дисплазии	Диффузная фиброзно-кистозная	Локализованный фибро-аденоматоз
Альбумины, г/л	30,5±20,9	22,8±3,23*	15,4±2,27**
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,05	4,1±0,06*	2,8±0,09**
Холестерин, ммоль/л	3,13±0,23	4,42±0,14*	5,82±0,8*
Билирубин общий, мкмоль/л	5,34±3,25	10,24±2,17	13,4±2,21*

Так, отмечается понижение процесса синтеза альбуминовой фракции в исследуемой крови собак при мастопатии – неблагоприятный признак, говорит нам о том, что в организме происходит снижение защитных компенсаторных сил.

Значительное отклонение отмечено в показателях гликогенеза, что в первую очередь связано с окислением глюкозы.

Причем содержание глюкозы в крови напрямую зависит от глюколитической функции молочной железы при мастопатии (2,19 раза) и находится в высокой степени достоверности ($p < 0,01$). Как следует из полученных материалов и проведенного анализа данных, уровень холестерина оказывается выше по сравнению с клинически здоровыми животными ($p < 0,05$). Причем концентрация холестерина у собак с фиброзно-кистозной мастопатии также статистически достоверно выше ($4,82 \pm 0,8$ ммоль/л), чем у животных с локализованным фиброаденоматозе молочной железы ($4,42 \pm 3,04$ ммоль/л, при $p < 0,05$).

При исследовании сыворотки крови клинически здоровых собак уровень креатинина составляет $87,23 \pm 1,37$ мкмоль/л. При исследовании

сыворотки крови у сук с диффузно-кистозной мастопатией данный показатель оказался выше в 1,4 раза, а с локализованным фибро-аденоматозе молочной железы в 1,5 раза выше, что в высокой степени достоверно ($p < 0,01$).

Отмечается статистически достоверное увеличение общего билирубина ($p < 0,05$) у сук с мастопатиями при увеличении прямого билирубина в 1,37 раза, что также статистически достоверно ($p < 0,05$) и 1,41 раза ($p < 0,05$), при этом соотношение общего билирубина увеличивается в 1,9 раза ($p < 0,05$) и 2,5 раза ($p < 0,05$) при сравнении с данными у клинически здоровых животных.

В результате заболевания молочной железы развивается симптом, обусловленный сенсбилизацией организма и антигеном измененной железистой ткани молочной железы суки.

При этом мастопатия связана с развитием иммунокомплексного повреждения тканей и, в первую очередь, стероидозависимых гормонов. У 82,54% животных наблюдается статистически достоверное повышение этих показателей.

При исследовании концентрации ферментов аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы наблюдали существенные изменения (Таблица 10).

Анализ показателей АсАТ и АлАТ необходимо рассматривать не отдельно, а одновременно, так как они отвечают за функциональное состояние печени и функционирующей молочной железы.

Таблица 10 – Изменения ферментного состава крови сук при различных формах мастопатии

Показатель	Дисгормональные дисплазии	Диффузная фиброзно-кистозная	Локализованный фибро-аденоматоз
АлАТ, Ед/л	71,6±10,9	47,8±11,3	39,7±12,9*
АсАТ, Ед/л	93,96±11,2	92,9±10,4	93,5±12,2
ЛДГ, Ед/л	165,4±19,67	82,3±14,17*	88,3±12,74*

При анализе Коэффициент Ритиса (коэффициент Ритиса АсАТ/АлАТ = 1,3) следует, что, учитывая повышение АсАТ и АлАТ, значение коэффициента оказывается статистически достоверно выше 1,3.

Таким образом, данное обстоятельство свидетельствует о наличие патологического процесса у более чем 75,6% исследованных сук с мастопатией. Данная информация подтверждается увеличением уровня печеночных ферментов в той или иной степени.

Таким образом, проведены исследования, на основании которых можно сделать вывод о том, что при мастопатиях отмечается:

– уровень общего билирубина увеличивается в 1,9 раза при диффузно-кистозной мастопатии и в 2,5 раза при локализованном фиброадематозе молочной железы, снижение уровня глюкозы;

– избыточное статистически достоверное содержание (выше физиологических показателей) креатинина, что способствует снижению функции эозинофилов, из-за этого развивается симптом, характерный сенсбилизацией организма антигенами вовлеченной в патологический процесс молочной железы.

Исходные показатели уровня гормонов крови у собак с различными формами мастопатии отражены в Таблице 11.

Фолликулостимулирующий гормон отвечает за развитие и функцию альвеолярного эпителия железистой ткани молочной железы. По мере функционирования железистой ткани выработка фолликулирующего гормона недостаточна, а альвеолярный аппарат молочной железы не способен достичь конечной фазы развития, в то время как яичники способны синтезировать эстрогены в достаточной концентрации.

Таблица 11 – Колебания уровня гормонов в крови больных собак мастопатией

Показатели	Дисгормональн ые дисплазии	Диффузная фиброзно- кистозная	Локализованн ый фиброадематоз	Норма Клин-и здоровые
------------	-------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------

ФСГ, мМЕ/л	$5,6 \pm 1,3$	$6,8 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,9$	$4,3 \pm 1,1$
Пролактин, мМЕ/л	$12,6 \pm 0,8$	$12,6 \pm 0,8$	$14,8 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,2$
Прогестерон, нмоль/л	$1,5 \pm 0,27$	$1,2 \pm 0,31$	$1,0 \pm 0,24$	$2,0 \pm 0,14$
Эстрадиол, пмоль/л	$450,65 \pm 13,4$	$278,9 \pm 14,7$	$255,7 \pm 17,8$	$200 \pm 12,1$

При статистически достоверном повышении содержания фолликулостимулирующего гормона развивается избыточное количество эстрогена, что, в свою очередь, также может привести к повышению концентрации эстрадиола в организме самки при заболевании молочной железы.

Избыточная концентрация эстрадиола в крови сук статистически достоверна всегда при наличии фолликулярных кист в яичниках. При заболеваниях молочной железы, кроме того, могут образовываться гормоносекретирующие новообразования, к которым можно отнести гранулезно - и текаклеточные опухоли. В таких случаях концентрация эстрадиола, напрямую связана с увеличением активности передней доли гипофиза и повышением синтеза пролактина.

Нарушение в работе этой гипоталамо-гипофизарно-оворальной системы происходит по нескольким причинам:

- снижение синтеза пролактина, которое часто является причиной снижения чувствительности рецепторов клеток гипофиза, секретирующих этот гормон; при этом вследствие отсутствия овуляции часть фолликулов сохраняется, и они продолжают вырабатывать эстрогены;

- при нормальном синтезе эстрадиола его концентрация достаточна для активизации выработки пролактина, который непосредственно воздействует на органы-мишени (альвеолярный аппарат) молочной железы.

Альвеолярный железистый аппарат молочной железы таким образом подвергается гиперпластическим изменениям, вследствие гиперэстрогемии на первом этапе развития заболевания молочной железы, то

есть, будет увеличиваться объем клеточного секрета, чем при незахваченных патологическим процессом клетках альвеолярного эпителия железистого аппарата молочной железы и избытке прогестерона.

В конечном итоге, мы выяснили, что мастопатия развивается за счет рассогласования систем гипофиз–яичник–клетки железистой ткани молочной железы. А точнее рассогласования во взаимодействии фолликулостимулирующий гормон – эстрадиол – пролактин – прогестерон.

Анализ показателей уровня гормонов в исследуемой крови больных животных мастопатией в сравнении с группой контроля свидетельствует о том, что у больных сук содержание эстрадиола было статистически достоверно выше на 33,7% ($p < 0,05$), пролактина – на 27,2% ($p < 0,05$), что также статистически достоверно, а содержание пролактина достоверно снижено на 23,8% ($p < 0,05$). У 47,2% собак больных мастопатией содержание эстрадиола превышает верхнюю границу физиологической нормы.

Для исследования состояния процессов перекисного окисления липидов у больных собак мастопатией определяли концентрации первичных, промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (Таблица 12).

При исследовании уровня концентраций двойных связей в пробах крови можно отметить, что у собак с диффузной дисгормональной мастопатией ($1,386 \pm 0,4$) идет увеличение на 20,46% при диффузно-кистозной мастопатии ($1,644 \pm 0,41$) и на 34,13% при локализованном фиброадематозе молочной железы ($1,859 \pm 0,3$).

Уровень диеновых конъюгатов в крови собак с диффузной дисгормональной мастопатией в сравнении с диффузно-кистозной мастопатией был статистически достоверно повышен ($p < 0,05$), а с локализованным фибро-адематозе молочной железы в 1,87 раза ($p < 0,01$).

Таблица 12 – Колебания первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в крови больных собак мастопатией

Показатели	Дисгормональн ые дисплазии	Диффузная фиброзно- кистозная	Локализованн ы фибро- адематоз
Изолированные двойные связи (усл. ед.)	1,386 ± 0,4	1,644 ± 0,41*	1,859 ± 0,3**
Диеновые конъюгаты (мкмоль/л)	0,372 ± 0,07	0,509 ± 0,19*	0,695 ± 0,32**
Кетодиены и сопряженные триены (усл. ед.)	0,106 ± 0,07	0,186 ± 0,05*	0,375 ± 0,12**
Маноловый диальдегид (мкмоль/л)	1,125 ± 0,34	1,251 ± 0,26	1,519 ± 0,54*
А-токоферол (мкмоль/л)	8,16 ± 0,38	7,57 ± 0,41	6,98 ± 0,59
Ретинол (мкмоль/л)	2,523 ± 0,52	1,785 ± 0,39	1,543 ± 0,61
Глутатион восстановленный (мкмоль/л)	1,546 ± 0,16	1,756 ± 0,34	2,054 ± 0,44
Глутатион окисленный (мкмоль/л)	2,879 ± 0,32	2,146 ± 0,56	1,747 ± 0,26
Супероксиддисмутаза (усл. ед)	1,736 ± 0,37	1,323 ± 0,29	1,087 ± 0,34

Концентрация промежуточных продуктов кетодиенов и сопряженных триенов в крови собак с диффузной дисгормональной мастопатией статистически значимо повышена в 1,75 раза в сравнении с диффузно-кистозной мастопатией и в 3,54 раза с локализованным фибро-адематозе молочной железы ($p < 0,01$). Для определения диагностической значимости показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» при дисгормональной мастопатии нами был использован компьютерный анализ полученного материала.

Так, содержание манолового диальдигида при дисгормональной мастопатии составляет $1,125 \pm 0,34$ мкмоль/л, а при диффузно-кистозной мастопатии статистически недостоверно повышается (1,11 раза), а вот в сравнении с локализованным фиброадематозе молочной железы статистически достоверно (1,35 раза), ($p < 0,05$).

У собак с диффузной дисгормональной мастопатией активность глутатиона окисленного ($2,879 \pm 0,32$ мкмоль/л) и супероксиддисмутазы ($1,736 \pm 0,37$ усл. ед) была ниже, чем в группе сравнения (диффузно-кистозная мастопатия – $2,146 \pm 0,56$ мкмоль/л; и $1,323 \pm 0,29$ усл. ед. при

локализованном фиброаденоматозе – $1,747 \pm 0,26$ мкмоль/л и $1,087 \pm 0,34$ усл. ед, соответственно), это свидетельствует о понижении активности как ферментного, так и неферментативного звена антиоксидантной защиты.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблицах 15 и 16, концентрация пролактина в сыворотке крови собак с диффузной дисгормональной мастопатией имели отличия от животных с диффузно-кистозной мастопатией и локализованным фиброаденоматозе молочной железы повышением средних значений, и эти различия были статистически значимы ($p < 0,05$). При этом синдром гиперпролактинемии был диагностирован у 17,6% больных собак.

Из данных таблиц 12, 13 и 14 следует, что показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» обладают достаточно высокой диагностической ценностью. При снижении уровня супероксиддисмутазы в крови менее 1,55 усл. ед. статистически достоверно можно выявить 82,0% сук с диффузной дисгормональной мастопатией. Анализ изученных показателей показал, что статистически недостоверной чувствительностью (26,0%) и специфичностью (43,0%) оказался восстановленный глутатион.

Как следует из полученных данных, гормональные показатели, которые традиционно используются в диагностическом алгоритме у собак неспецифичны, в отличие от показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита».

В то же время, как следует из полученных материалов, повышение уровня перекисного окисления липидов (КДиСТ) имеет статистическую достоверную чувствительность и специфическую по сравнению с концентрацией прогестерона и пролактина.

Следовательно, нами получена статистически достоверная чувствительность у диеновых конъюгатов и ретинола, чем у эстрадиола и пролактина, а специфичность статистически достоверна у системы

глутатиона окисленного и супероксиддисмутазы в сравнении с показателями эстрадиола.

Диагностическая значимость исследования уровня аскорбата у собак с дисгормональной мастопатией, хотя и уступает "золотому стандарту" - определению концентрации прогестерона, превышает для пролактина.

Таблица 13-Диагностическая значимость гормональных показателей у сук с мастопатией.

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Понижение ЛГ менее 13 мМЕ/л	0,53	0,91	0,86	0,66
Понижение ФСГ более 5,6 мМЕ/л	0,64	0,66	0,66	0,65
Повышение эстрадиола более 500 пмоль/л	0,82	0,58	0,66	0,77
Понижение прогестерона менее 45 нмоль/л	$\geq 1,0$	0,58	0,71	$\geq 1,0$

Таблица 14- Диагностическая значимость показателей ПОЛ-АОЗ у сук с диффузной дисгормональной мастопатией.

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Повышенные ДК более 0,40 мкмоль/л	0,78	0,56	0,68	0,80
Повышенные КДиСТ более 0,15 усл.ед.	$\geq 1,0$	$\geq 1,0$	0,73	$\geq 1,0$
Снижение СОД менее 1,55 усл.ед.	0,80	0,54	0,67	0,75

РАЗДЕЛ 3.3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ТАМОКСИФЕН» В СОЧЕТАНИИ С КОМПЛЕКСОМ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ МАСТОПАТИИ У СОБАК

Для проведения патогенетической терапии было выбрано 60 сук с диффузной дисгормональной мастопатией:

– первой группе 15 сукам с диффузной дисгормональной мастопатией назначали препарат «Тамоксифен» при мастопатии у сук в терапевтической дозе 1 мл на 10 кг массы тела животных;

– во второй группе собак (n = 15) комплексная терапия дополнительно включала витамин С (50 мг), L-глутатион (50 мг), а-липоевую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг), селенолин (500 мкг) 1 раз в день;

– третьей группе (n = 15) больных мастопатией животным назначали комплексное лечение: 1% крем прожестожель по 2,5 гр. на каждую молочную железу два раза в сутки, а также жирорастворимые витамины - токоферол (витамин Е) по 1 капсуле (400 мг) в сутки, ретинол (витамин А) 33000 МЕ в сутки, витамин С (50 мг), L- глутатион (50 мг), а-липоевую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг), селенолин (500 мкг) 1 раз в день и препарат «Тамоксифен» в терапевтической дозе.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что ультразвуковое исследование проведенное через две недели от начала медикаментозной терапии, приводит к восстановлению эхограмм молочной железы до показателей клинически здоровых животных.

Проведение через два месяца от начала лечения ультразвуковое исследование показало типичную картину изменений показателей М – эхо молочной железы, во время и после лечения.

Применение препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов при мастопатии у сук оказывает статистически достоверное

изменение срединного эха заболевших молочных пакетов железы и более постепенное воздействие на ткани молочной железы. Через 2 месяца от начала терапии и после окончания курса лечения, показатели М – эхо, были в обеих группах в пределах нормы.

Анализ полученных материалов свидетельствует о том, что эхограммы пакетов молочной железы до лечения, через две недели от лечения и после двух месяцев лечения приводит к восстановлению показателей до уровня клинически здоровых животных.

Терапевтическая эффективность применения препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов при мастопатии у сук представлена в данных таблицы 15.

Таблица 15 – Клинико-морфологическая эффективность гормональной терапии сук, больных мастопатией

Период после окончания лечения	Полный терапевтический эффект, %	Клиническое рецидивирование, %	Морфологическое рецидивирование, %
Группа больных «Тамоксифен»(n=15)			
Через 2недели.	90,00	-	10,00
Через 2месяца	75,00	10,00	25,00
Через 3месяца	66,00	20,00	33,00
II группа больных «Витамин С , L- глутатион, а-липоевая кислота, L-цистеин, лецитин, селенолин»(n=15)			
Через 2недели	95,65	-	4,35
Через 2 месяца	85,65	5,00	14,35
Через 3месяца	73,33	10,00	26,7
III группа больных «Тамоксифен», 1% крем прожестожель, токоферол, ретинол, витамин С, L- глутатион, а-липоевую кислоту), L-цистеин, лецитин), селенолин (n=15)			
Через 2недели	96,15	-	3,85
Через 2 месяца	91,30	5,0	8,7

Через 3 месяца	80,00	5,0	20,0
----------------	-------	-----	------

Анализ представленных материалов информирует о том, что при применении препарата «Тамоксифен» клинический эффект регистрировался у 90,00% больных собак, клинического рецидивирования не наблюдали.

Однако у 10,00% сук отмечается морфологическое рецидивирование установленное эхографическими исследованиями. Наблюдение за обследованными животными через два месяца от начала лечения клинический эффект наблюдается у 75,00% животных, однако у 10,00% животных отмечено клиническое рецидивирование. Исследования, проведенные через 3 месяца от начала терапии, показали, что у 20,00% сук наблюдается клиническое, а у 33,00% животных гистологическое рецидивирование мастопатии.

Применение комплекса препаратов «Витамин С, L- глутатион, а-липоевая кислота, L-цистеин, лецитин, селенолин» 15 больным сукам метростатией отмечается через две недели от начала лечения морфологическое рецидивирование у 4,35% животных. Наблюдения, проведенные через два месяца от начала лечения показали клиническое рецидивирование у 5,00% сук, а морфологическое у 14,35% животных. Проведенные исследования больных сук дисгормональной мастопатией через три месяца от начала лечения выявили клиническое рецидивирование у 10,0% сук, морфологическое – у 26,7% животных.

Применение комплекса препаратов «Тамоксифен», 1% крем прожестожель, токоферол, ретинол, витамин С, L- глутатион, а-липоевую кислоту, L-цистеин, лецитин), селенолин 15 больной суки дисгормональной мастопатией отмечается через две недели от начала лечения морфологическое рецидивирование у 3,85% животных. Полный клинический эффект наблюдается у 96,15% больных сук. Наблюдения, проведенные через два месяца от начала лечения, показывает, что у 8,7% сук регистрируется морфологическое рецидивирование.

Исследование животных через три месяца после окончания лечения показало, что у 80,00% сук после применения комплекса препаратов «Тамоксифен», 1% крем прожестожель, токоферол, ретинол, витамин С, L-глутатион, а-липоевую кислоту, L-цистеин, лецитин), селенолин отмечено полное выздоровление.

Таким образом, изучаемых терапевтических препаратов «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов в группах больных собак с диагнозом дисгормональная мастопатия была установлена статистически достоверная терапевтическая эффективность проведенной терапии, критериями которой служили восстановление ритма половых циклов, низкая частота побочных эффектов и отсутствие жалоб со стороны владельцев на депрессивное состояние пациентов.

Контроль за проведением гормональной терапией осуществляли исследованием в крови лютенизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона.

Динамика содержания гормонов у больных сук дисгормональной мастопатией во время и после лечения отражена в данных таблицы 16.

Таблица 16 – Динамика содержания в крови гормонов у больных сук

Показатели	До лечения	Через 2 недели от начала лечения	Через 2 мес. после окончания лечения
Пролактин, мМЕ/мл	12,6 ± 0,8	8,6 ± 0,8	9,2±0,3
Эстрадиол, пг/мл	450,65 ± 23,4	159,7±2,05	188,3±2,14
ФСГ, мМЕ/мл	5,6±0,23	5,06±0,13	3,88±0,27
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	1,5± 0,27	1,95±0,25	2,1±0,21

Проведенные исследования гормонов крови через 2 недели от начала лечения препаратом пролонгированного действия препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов у больных сук содержание

гонадотропных гормонов статистически достоверно снизилось фолликулостимулирующего на 88,1% ($p < 0,05$), а содержание пролактина изменилось на 13,8% ($p < 0,05$).

Наблюдения, проведенные через два месяца после окончания лечения, показывают, что содержание гонадотропных гормонов, пролактина и эстрадиола повышалось по сравнению с периодом лечения, однако диапазону нормы соответствовала только концентрация эстрадиола.

Делаем вывод, что эффективное снижение уровня эстрогенов и гонадотропных гормонов было достигнуто в результате применения препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов (Таблица 16).

В таблице 17 представлены показатели " перекисного окисления липидов " до и после лечения. Диеновые конъюгаты снизились в 1,24 раза через 2 недели, а через 2 месяца соответствовали показателям клинически здоровых животных. Ретинол через 2 недели повысился в 1,12 раза, а через 2 месяца соответствовал показателям клинически здоровых животных. Глутатион через 2 месяца соответствует показателям клинически здоровых животных. Супероксидисмутаза , статистически достоверно увеличилась через 2 недели, по сравнению с показателями до лечения, а через 2 месяца увеличилась в 2,16 раза, что соответствует показателям клинически здоровых животных

Таблица 17 – Динамика первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в крови больных собак мастопатией во время и после лечения

Показатели	До лечения	Через 2 недели от начала лечения	Через 2 мес после окончания лечения	Норма Клинически здоровые
Диеновые конъюгаты (мкмоль/л)	0,372 ± 0,07	0,300 ± 0,03*	0,252 ± 0,02*	0,250-0,350
Ретинол (мкмоль/л)	2,523 ± 0,52	2,843 ± 0,12*	3,421 ± 0,22	3,0-3,5

Глютатион окисленный (мкмоль/л)	2,879 ± 0,32	2,993 ± 0,22	3,079 ± 0,13*	3,0-3,5
Супероксиддисмутаза (усл. ед)	1,736 ± 0,37	2,416 ± 0,23**	3,766 ± 0,27**	3,5-4,0

У больных сук дисгормональной мастопатией после окончания терапии препаратом «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов была замечена разносторонняя направленность в функционировании вегетативной регуляции сердечного ритма (Таблица 18).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у больных дисгормональной мастопатией после применения препарата «Тамоксифен» показатели variability сердечного ритма практически не изменялись.

У больных животных после применения препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов наблюдалось статистически достоверное снижение показателей, отражающих суточные тенденции в организации сердечного ритма и коэффициент variability.

Таблица 18 – Динамика временных показателей variability сердечного ритма у больных сук до и после проведения терапии.

Показатели	«Тамоксифен» (n = 46)		«Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов (n = 44)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
RMSSD, мс	55,3 ± 2,10	43,9 ± 1,93*	52,1 ± 2,26	26,0 ± 2,38*
pNN50, %	27,2 ± 0,34	23,1 ± 0,80*	26,3 ± 0,73	15,8 ± 0,82*

Как показали проведенные нами исследования, отмечено уменьшение показателей RMSSD и pNN50, установлены изменения симпатического отдела нервной системы и его влияние на сердечный ритм, а также отмечено усиление гуморальных воздействий на синусовый узел.

Причиной существенных статистически достоверных отличий показателей ВСР у больных сук дисгормональной мастопатией после лечения препаратом «Тамоксифен» может быть более выраженная симпатикотония у животных, по сравнению с животными принимавших препарат «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов.

Результаты динамики частотных показателей variability сердечного ритма у больных сук дисгормональной мастопатией отражены в таблице 20.

У больных сук применение препарата «Тамоксифен» приводило к падению на 26,1% мощности спектра, при этом изменялся сердечный ритм, он повышался, данные показатели указывают о стабилизации вегетативной регуляции ритма сердца.

Снижение после проведенной терапии мощности очень низкочастотной составляющей VLF (менее 60,0%) информирует о уменьшении значимости гуморально-метаболических влияний на сердечно-сосудистую систему (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика частотных показателей variability сердечного ритма у больных сук дисгормональной мастопатией до и после лечения

Показатель	«Тамоксифен» (n = 46)		«Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов (n = 44)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
TP, мс ² /Гц	2718,1±21,1	2045,7±17,4*	2658,3±12,3	2604,3±19,2
LF/HF	0,5±0,02	0,6±0,01	0,5±0,01	1,4±0,03*

После применения препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов у больных сук дисгормональной мастопатией происходило увеличение мощности спектра в диапазоне низких частот (на 151,3%) и уменьшение мощности в области высоких частот (на 48,7%).

Таким образом, у больных сук мастопатией прием препарата

«Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов восстанавливает вегетативную регуляцию сердца, устанавливает паритет двух отделов ВНС как в состоянии функционального покоя, так и при ритмической деятельности сердца.

У больных сук мастопатией после отмены препарата «Тамоксифен» в течении двух месяцев, в сочетании с комплексом антиоксидантов зафиксировали стабилизацию симпатических влияний на сердце, сопровождающееся активацией функциональных нагрузок при нестабильности миокарда, фиксировали нарушений проводимости сердца и нарушения ритмов(аритмий), также выявили изменения в системной гемодинамики.

При длительно применении самкам собак препарат «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов, необходим периодичный контроль над показателями сердечно-сосудистой системы, чтобы предупреждения негативные последствия проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении собственных исследований и ретроспективного анализ литературы сделали вывод, что нарастание частоты метаболических и гормонально-обусловленных мастопатий у сук в настоящее время требует необходимости совершенствования инновационных технологий дифференциальной диагностики и терапии.

Как показали ранее выполненные исследования отечественных [22] и иностранных [22] авторов, риск прогрессирования мастопатии составляет 2,6% у сук.

В то же время многие вопросы терапии мастопатии по данным ряда исследователей [22] по-прежнему остаются спорными или малоизученными.

Большинство исследователей [22] отводят решающую роль в лечении мастопатий стероидным гормонам с антиоксидантными препаратами, обосновывая это наличием у больных абсолютной или относительной гиперэстрогении.

Известно [22], что эстрогены играют ключевую роль в процессах малигнизации альвеолярного эпителия и мелких, средних и крупных молочных протоков. Это обстоятельство учитывается, когда лечебное эстрогенное воздействие минимизировано на секреторный альвеолярный аппарат железистой ткани молочной железы. В настоящее время ветеринарные фармацевтические фирмы для лечения мастопатий у сук разработали монофазные комбинированные эстроген-гестагенные препараты [22].

При изучении у больных животных системы «ПОЛ-АОЗ» можно отметить, что у собак с диффузной дисгормональной мастопатией концентрация двойных связей в крови статистически достоверно повышается в среднем на 20,46% при диффузно-кистозной мастопатии и на 34,13% – при локализованном фибро-адематозе молочной железы.

Уровень диеновых конъюгатов в крови собак с диффузной дисгормональной мастопатией был статистически значимо повышен в 1,87 раза.

Концентрация промежуточных продуктов кетодиенов и сопряженных триенов в крови собак с диффузной дисгормональной мастопатией статистически значимо повышено в 1,75 раза в сравнении с диффузной фибринозно-кистозной мастопатией и в 3,54 раза с локализованным фиброадеиатозом молочной железы.

Так содержание манолового диальдигида при дисгормональной мастопатии составляет $1,125 \pm 0,34$ мкмоль/л, а при диффузной фибринозно-кистозной мастопатии недостоверно повышается в 1,11 раза, а вот в сравнении с локализованным фиброадеиатозом статистически достоверно повышается в среднем в 1,35 раза.

У собак с диффузной дисгормональной мастопатией активность глутатиона окисленного и супероксиддисмутазы была статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения, что свидетельствует о снижении активности звена антиоксидантной защиты.

Показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» являются статистически достоверной диагностической оценкой. Например, при снижении супероксиддисмутазы менее 1,55 усл. ед. можно с высокой степенью достоверности выявить 88,0% собак с диффузной дисгормональной мастопатией и только у 22,0% пациентов этот показатель будет неинформативен, на что потребуются дополнительные исследования. Среди всех изученных показателей наименьшей статистически достоверной чувствительностью (22,8%) и специфичностью (44,6%) является восстановленный глутатион.

В то же время, как следует из полученных материалов, повышение уровня промежуточных продуктов перекисного окисления липидов имеет статистически достоверную чувствительность и специфичность в сравнении с достоверным снижением концентрации прогестерона.

Чувствительность у показателей диеновых конъюгатов статистически выше, чем у эстрадиола, пролактина, а у системы глутатиона окисленного и супероксиддисмутазы достоверна с показателями эстрадиола.

Вместе с тем консервативное ведение больных сук с мастопатией продолжает вызывать проблему верификации диагноза и назначения лечения у практических ветеринарных специалистов, а имеющийся арсенал средств и методов не всегда приводит к положительным результатам.

В настоящее время отсутствуют в ветеринарной практике клинко-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к верификации диагноза и терапии мастопатии у сук с учетом исходных параметров метаболического, гормонального и вегетативного статуса. Полученные данные обуславливают актуальность и практическое значение усовершенствования методов лечения больных плотоядных с мастопатией.

В связи с вышеизложенным, в нашу задачу входило выявить основные индикаторы, являющиеся маркерами дифференцированной диагностики мастопатии у сук с применением комплексного изучения параметров, метаболического и эндокринного статуса.

В работе использованы материалы клинического, инструментально-лабораторного исследования 127-х сук, больных различными формами мастопатии. Диагноз был подтвержден эхографически, рентгенографически, цито- и гистологически после отдельного лечебно-диагностического исследования.

До лечения у всех больных сук дисгормональной дисплазией оценивали клинические проявления мастопатии, метаболическое и гормональное состояние по содержанию в сыворотке крови манолового диальдегида, диеновых конъюгатов, эстрадиола, прогестерона и пролактина.

Была назначена метаболическая и гормональная терапия: первой группе 15 сукам с диффузной дисгормональной мастопатией назначали препарат «Тамоксифен» при мастопатии у сук в терапевтической дозе 1 мл на 10 кг массы тела животных. Второй группе собак с дисгормональной мастопатией

(n = 15) комплексная терапия дополнительно включала витамин С (50 мг), L-глутатион (50 мг), а-липоевую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг), селенолин (500 мкг) 1 раз в день. Третьей группе с дисгормональной мастопатией (n = 15) животным назначали комплексное лечение: 1% крем прожестожель по 2,5 гр. на каждую молочную железу два раза в сутки, а также жирорастворимые витамины – токоферол (витамин Е) по 1 капсуле (400 мг) в сутки, ретинол (витамин А) 33000 МЕ в сутки, витамин С (50 мг), L-глутатион (50 мг), а-липоевую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг), селенолин (500 мкг) 1 раз в день и препарат «Тамоксифен» в терапевтической дозе.

После прекращения лечения всем животным проводили специальное полное обследование. Были разработаны модели для определения эффективности метаболической и гормональной терапии мастопатии по исходным клиническим симптомам и гормональному статусу, показателям кардиотокометрии.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить специфичные изменения вегетативной регуляции функций у больных мастопатией, которые определяются как гиперэстрогемия.

Оценка результатов назначения препарата «Тамоксифен» в сочетании с антиоксидантной терапией больных метростазомой позволила убедиться в том, что через два месяца после применения комплексной терапии у больных исчезли клинические признаки.

Критерием морфологического излечения следует считать атрофию секреторного альвеолярного эпителия. Процент самок, больных мастопатией, составил 72,43%. Через два месяца после окончания лечения только у 2,4% больных секреторный эпителий был атрофическим, во всех остальных случаях – функциональным. Диффузная железисто-кистозная гиперплазия была установлена у 19,0% больных самок. Через два месяца после окончания лечения терапевтический эффект был достигнут в 80,9% случаев. Одновременное клиническое и морфологическое рецидивирование наблюдалось лишь в 16,7%

случаев.

В группе больных мастопатией, получавших препарат «Тамоксифен», была выявлена сходная динамика лечения, как и при назначении препарата «Тамоксифен» в сочетании с антиоксидантами, проявляющаяся статистически достоверным снижением встречаемости клинических симптомов мастопатии. Однако уменьшение объема яичников, установленное эхографическим исследованием относительно фоновых показателей до лечения, происходило в большей мере и было статистически достоверно.

Таким образом, у больных сочетанный прием антиоксидантов и препарата «Тамоксифен» приводил к нормализации вегетативной регуляции сердца.

У больных дисгормональной мастопатией после двух месячного применения препарата «Тамоксифен» наблюдалось усиление симпатических влияний на сердце.

На основании полученных результатов нами разработан алгоритм прогноза состояния больных сук мастопатией для определения неблагоприятных вегетативных изменений при терапии в сочетании с антиоксидантными препаратами.

Достоверными для прогнозирования неблагоприятных вегетативных изменений при терапии у сук больных дисгормональной мастопатией являются, увеличение концентрации в крови эстрадиола более 120 пг/мл; увеличение ЧСС выше 75-100 ударов в минуту.

Проведенный анализ взаимосвязи показателей до лечения и их изменений на фоне терапии препаратом «Тамоксифен» больных дисгормональной мастопатией у сук позволил выделить индикаторы, которые могут быть использованы для прогноза эффективности назначенной терапии.

Критериями для назначения препарата «Тамоксифен» в сочетании с антиоксидантными препаратами являлись уровень эстрадиола крови более 120 пг/мл и вариабельность сердечного ритма более 40,0%. Использование

препарата «Тамоксифен» в сочетании с антиоксидантными препаратами является оптимальной стратегией для лечения дисгормональной мастопатии. Однако успешное проведение терапии обеспечивается сочетанным выбором препаратов на основе оценки особенности вегетативного статуса заболевших самок плотоядных.

Применение препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов при мастопатии у сук оказывает на коррекцию состояний срединного эха пакетов молочной железы, объема яичников и толщины эндометрия более мягкое постепенное воздействие. После окончания терапии размеры, полученные УЗИ-исследованием, были в пределах нормы в обеих группах.

В результате применения препарата «Тамоксифен» стойкий клинический эффект наблюдается у 90,0% больных собак без клинического рецидивирования. Однако у 10,00% сук отмечается морфологическое рецидивирование, установленное эхографическими исследованиями. При наблюдении животных через два месяца от начала лечения полный клинический эффект наблюдается у 75,00% животных, при этом у 10,00% животных отмечено клиническое рецидивирование, а 25,00% сук морфологическое рецидивирование.

Исследования, проведенные через 3 месяца от начала лечения, показывают, что у 20,00% сук наблюдается клиническое, а у 33,33% животных – гистологическое рецидивирование мастопатии.

Применение комплекса препаратов «Витамин С, L-глутатион, а-липоевая кислота, L-цистеин, лецитин, селенолин» 15 больным сукам мастопатией отмечается через две недели от начала лечения морфологическое рецидивирование у 4,35% животных. Наблюдения, проведенные через два месяца от начала лечения, показали клиническое рецидивирование у 5,00% сук, а морфологическое – у 14,5% животных. Проведенные исследования больных сук дисгормональной мастопатией через три месяца от начала лечения выявили клиническое рецидивирование у 10,0% сук, морфологическое – у 26,7%

животных.

Применение комплекса препаратов «Тамоксифен», 1% крем прожестожель, токоферол, ретинол, витамин С, L-глутатион, а-липоевую кислоту, L-цистеин, лецитин, селенолин 15 больным сукам дисгормональной мастопатией отмечается через две недели от начала лечения морфологическое рецидивирование у 3,85% животных. Полный клинический эффект наблюдается у 96,15% больных сук. Наблюдения, проведенные через два месяца от начала лечения показывает, что у 9,7% сук регистрируется клиничко-морфологическое рецидивирование. Исследование животных через три месяца после окончания лечения у 80,0% сук после применения комплекса препаратов «Тамоксифен», 1% крем прожестожель, токоферол, ретинол, витамин С, L-глутатион, а-липоевую кислоту), L-цистеин, лецитин), селенолин отмечено полное выздоровление.

Проведенные исследования гормонов крови через 2 недели от начала лечения препаратом пролонгированного действия препарата «Тамоксифен» в сочетании с комплексом антиоксидантов у больных сук содержание фолликулостимулирующего гормона статистически достоверно снизилось в среднем на 88,1% ($p < 0,05$). Содержание пролактина также статистически достоверно изменялось на 13,8% ($p < 0,05$). При этом содержание эстрадиола статистически достоверно снизилось на 74,9% ($p < 0,05$).

Полученные материалы свидетельствуют о том, что у больных различными формами мастопатии после применения препарата «Тамоксифен» показатели variability сердечного ритма статистически достоверно изменялись. После лечения достоверно снижаются показатели RMSSD, на 21,5% и pNN50 на 15,1%, что снимает негативное последствие мастопатии на сердечную деятельность больных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены дополнительные клинико-морфологические критерии на основе алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы у собак с использованием современных компьютерных технологий, а именно детерминационного анализа.

2. У более чем 75,6% сук с мастопатией отмечается наличие патологического процесса в печени, что подтверждается повышением уровня печеночных ферментов, снижением уровня глюкозы, увеличением уровня общего билирубина в 1,9 раза при диффузно-кистозной мастопатии и в 2,5 раза при локализованном фибро-адематозе молочной железы. Избыточное статистически достоверное содержание креатинина способствует снижению функции эозинофилов, в результате развивается симптом, обусловленный сенсibilизацией организма антигенами измененной молочной железы.

3. Концентрация промежуточных продуктов кетодиенов и сопряженных триенов в крови собак с диффузной дисгормональной мастопатией статистически значимо повышена в 1,75 раза в сравнении с диффузной фибринозно-кистозной мастопатией и в 3,54 раза с локализованным фибро-адематозе. Содержание манолового диальдигида при дисгормональной мастопатии составляет $1,125 \pm 0,34$ мкмоль/л, а при диффузной фибринозно-кистозной мастопатии повышается в 1,11 раза, а в сравнении с локализованным фибро-адематозе в 1,35 раза.

4. Показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» имеют высокую диагностическую ценность. При снижении супероксиддисмутазы менее 1,55 усл. ед. можно выявить до 85,0% сук с мастопатией. Среди изученных показателей, наименьшей статистически достоверной чувствительностью (22,8%) и специфичностью (44,6%) является восстановленный глутатион.

5. Чувствительность у показателей диеновых конъюгатов и ретинола выше, чем у пролактина, а у системы глутатиона окисленного и

супероксиддисмутазы сравнима с таковой для эстрадиола. Диагностическая значимость исследования уровня аскорбата у собак с дисфункцией яичников и мастопатией, хотя и уступает «золотому стандарту» – определению концентрации прогестерона, но превышает таковую для пролактина.

6. Применение комплекса препаратов «Тамоксифен», «Витамин С, L-глутатион, алипоевая кислота, L-цистеин, лецитин, селенолин» 15 больным сукам мастопатией отмечается через две недели от начала лечения морфологическое рецидивирование у 4,35% животных. Наблюдения, проведенные через два месяца от начала лечения, показали клиническое рецидивирование у 5,0% сук, а морфологическое – у 14,35 животных. Проведенные исследования больных сук дисгормональной мастопатией через три месяца от начала лечения выявили клиническое рецидивирование у 10,0% сук, морфологическое – у 26,7% животных.

7. Применение комплекса препаратов «Тамоксифен», 1% крем прожестожель, токоферол, ретинол, витамин С, L-глутатион, а-липоевую кислоту, L-цистеин, лецитин, селенолин 15 больной суки дисгормональной мастопатией отмечается через две недели от начала лечения морфологическое рецидивирование у 3,85% животных. Полный клинический эффект наблюдается у 96,15% больных сук. Наблюдения, проведенные через два месяца от начала лечения, показывают, что у 13,7% сук регистрируется клинимоρφологическое рецидивирование. При этом продукция эстрадиола яичниками была угнетена – уровень эстрадиола снизился на 74,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным дисгормональной мастопатией сукам показано лечение: 1,0% крем прожестожель по 2,5 гр. на каждую молочную железу два раза в сутки, а также жирорастворимые витамины – токоферол (витамин Е) по 1 капсуле (400 мг) в сутки, ретинол (витамин А) 33000 МЕ в сутки, витамин С (50 мг), L-глутатион (50 мг), а-липоевую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг), селенолин (500 мкг) 1 раз в день и препарат «Тамоксифен» в терапевтической дозе.

2. Больным фиброзно-кистозной мастопатией сукам показано лечение: препарат «Тамоксифен» в дозе 1 мл на 10 кг массы тела животных, витамин С (50 мг), L-глутатион (50 мг), а-липоевую кислоту (100 мг), L-цистеин (100 мг), лецитин (150 мг), селенолин (500 мкг) 1 раз в день.

3. Полученные результаты рекомендуются:

– практикующим ветеринарным специалистам ветеринарных клиник различных организационно-правовых форм собственности при верификации диагноза на мастопатию, профилактику и лечение данного заболевания у сук;

– в учебном процессе колледжей и ВУЗов зооветеринарного профиля при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также на курсах повышения квалификации практикующих ветеринарных врачей;

– в научной и исследовательской работе организаций биологического, ветеринарного и медицинского профиля, а также при написании учебников, учебных пособий, методических рекомендаций и монографий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

-при разработке системы диагностических технологий заболеваний молочной железы у плотоядных руководствоваться алгоритмом клинических признаков мастопатии индикаторами ответственными за специфичность и чувствительность данной патологии у собак;

- при заболеваниях мочеполовой системы у домашних животных необходимо применение нестероидных антиэстрогенных препаратов в сочетании с антиоксидантными препаратами;
- для терапии болезней молочной железы у плотоядных фармакологическими компаниями при производстве ветеринарных препаратов для лечения заболеваний молочной железы, использовать материалы, полученные в ходе диссертационного исследования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ас - стения
Ан - анурия (мл-ч/кг)
Ад - артериальное давление (мм рт.ст.)
АлАт - аланинаминотрансфераза (Е/л)
АДс - систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)
АДд - диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)
АДср - среднединамическое давление (мм рт, ст.)
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
АОА - антиокислительная активность
АОЗ - антиоксидантная защита
ВНС - вегетативная нервная система
ВРС - вариабельность ритма сердца
ВМОК - временный минутный объем крови
ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормоны
ДК - диеновые конъюгаты
Дв. св. - двойные связи
Ду- диурез (мл/кг/ч)
КОС – кислотно – основное состояние
Кр - креатинин
КД и СТ - кетодиены и сопряженные триены
Л - лейкоциты ($\cdot 10^9$)
ЛГ - лютеинизирующий гормон
Лм - лимфоциты ($\cdot 10^3$)
Лт - лактат дегидрогеназа (Е/л)
МДА - малоновый диальдегид
ПОЛ - перекисное окисление липидов
СОД - супероксиддисмутаза
СР - свободные радикалы
СРО - свободнорадикальное окисление
FrD - фрактальная мощность кардиоинтервалограммы
HF - быстрые волны спектрограммы ритма сердца
LF - медленные волны спектрограммы ритма сердца
TP - общая мощность спектрограммы ритма сердца
VLF - очень медленные волны спектрограммы ритма сердца
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ЧСС - частота сокращений сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллен, В. Э. Полный курс акушерства и гинекологии собак / В. Э. Аллен : пер. с англ. О. Суворова. – М. : Аквариум ЛТФ, 2002. – 448 с.
2. Амзельгрубер, В. Анатомия собаки и кошки / В. Амзельгрубер, Г. Беме. – М. : Аквариум, 2003. – 579 с.
3. Авдеенко, В. С. Биотехника воспроизводства с основами акушерства животных / В. С. Авдеенко, С. В. Федотов, Ж. О. Кемешов. – М. : ФГБОУ ВПО МГАВМИБ, 2014.
4. Барр, Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний собак и кошек / Ф. Барр : пер. с англ. З. Зарифова. – М. : Аквариум ЛТД, 1999. – 206 с.
5. Беляков, И. М. Болезни собак / И. М. Беляков, В. А. Лукьяновский. – М. : Нива России, 1996. – 349 с.
6. Бибина, И. Ю. Изменения биохимических показателей крови при неоплазиях молочных желёз у сук / И. Ю. Бибина // Материалы XIX Московского Междунар. конгресса по болезням мелких домашних животных. – М. : Издательский Дом. – 2011. – С. 86–87.
7. Бибина, И. Ю. Комплексное лечение рака молочной железы / И. Ю. Бибина, А. С. Рыхлов // Ветеринарная клиника. – 2010. – № 6 (97). – С. 18–19.
8. Бибина, И. Ю. Комплексный подход к лечению рака молочной железы собак / И. Ю. Бибина, А. С. Рыхлов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 59–60.
9. Бибина, И. Ю. Прогнозирование новообразований молочной железы у сук / И. Ю. Бибина, А. С. Рыхлов // Материалы XVIII Московского Междунар. конгресса по болезням мелких домашних животных. – М. : Издательский Дом, 2010. – С. 87–88.
10. Бибина, И. Ю. Терапия сопровождения при лечении онкологических заболеваний у собак / И. Ю. Бибина // Ветеринарная клиника. – 2008. – № 10 (77). – С. 25–27.

11. Буренин, И. С. Концентрация гормонов в плазме крови при индуцированных ДМБА опухолях молочной железы у крыс / И. С. Буренин, М. К. Писарева // Экспериментальная онкология. – 1984. – Т. 6. – № 1. – С. 24–27.
12. Бычков, В. И. Использование адьювантной иммунотерапии при лечении рака молочной железы у собак / В. И. Бычков // Материалы 10-го Междунар. вет. конгресса. – М., 2002. – С. 54–55.
13. Веревкина, Т. С. Материалы по статистике опухолей у собак и кошек / Т. С. Веревкина, Н. И. Зубова // Вопросы онкологии. – 1952. – Вып. 5. – С. 193–197.
14. Витола, Г. Я. Различные критерии оценки гормонозависимости опухолей молочных желез / Г. Я. Витола, А. Я. Олиня, Д. Э. Эмзинып // Проблемы взаимодействия организма и опухоли : Материалы Всемирн. конф. – Киев, 1982. – С. 48–49.
15. Волкова, В. О. Основы гистологии с гистологической техникой / В. О. Волкова, Ю. К. Елецкий. – М., 1971. – 263 с.
16. Гистологическая классификация опухолей молочной железы : Международная классификация опухолей № 2. – М., 1984. – С. 162–196.
17. Ганцев, М. Х. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста / М. Х. Ганцев, Ш. М. Хуснутдинов. – М. : МИА, 2003.
18. Глатко, С. Б. Сравнительный анализ информативности цитологического и гистологического методов диагностики дисгормональных и опухолевых заболеваний молочной железы / С. Б. Глатко [и др.] // Тез. науч.-практ. конф. онкологов. – Омск, 1986. – С. 50–51.
19. Голубева, В. А. Цитологический метод исследования в диагностике опухолевых заболеваний собак / В. А. Голубева, Е. А. Голубев // Тез. 6-й Междунар. конф. по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. – М., 1998. – С. 71.
20. Голубева, В. А. Клинико-морфологическая характеристика опухолей молочных желез собак / В. А. Голубева // Тез. 7-й Междунар. конф. по

проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. – М., 1998. – С. 75.

21. Голубева, В. А. Рак молочных желез собак / В. А. Голубева, В. И. Пономарьков. – М. : Ветеринария. – 1988. – № 2. – С. 61–63.

22. Голубева, В. А. Рак молочных желез собак (гистогенез, морфология и лечебный патоморфоз) : автореф. дис. ... канд. биол. наук. / В. А. Голубева. – М., 1979. – 23 с.

23. Горделадзе, А. С. Гистологические варианты начальной инвазии рака молочных желез / А. С. Горделадзе // Вопросы онкологии. – 1974. – Т. 20. – № 7. – С. 8–13.

24. Григорашвили, З. Г. Материалы по изучению спонтанных опухолей у собак / З. Г. Григорашвили. – Тбилиси, 1968. – С. 58–67.

25. Дегрелль, И. Атлас заболеваний молочной железы / И. Дегрелль. – Будапешт : изд-во акад. наук Венгрии, 1977.

26. Додабаева, К. Х. Кровеносное русло функционирующей молочной железы собак / К. Х. Додабаева. – Душанбе, 1973. – С. 8–9.

27. Домосканова, И. В. Рецидивы и осложнения после удаления опухолей молочной железы у собак / И. В. Домосканова // Ветеринария. – 2000. – № 12. – С. 53–54.

28. Дюльгер, Г. П. Нарушения полового цикла собак (самок) / Г. П. Дюльгер, Г. А. Бурова. – М. : Ветеринар, 2000. – С. 6, 18–20.

29. Дюльгер, Г. П. Современные средства контрацепции и прерывания незапланированной беременности у собак / Г. П. Дюльгер, Г. А. Бурова. – М. : Ветеринар, 2000. – С. 3, 38–40.

30. Ельцина, Н. В. Рецепторы эстрогенов в опухолях молочных желез животных и человека / Н. В. Ельцина // Вопросы онкологии. – 1975. – Т. 21. – № 5. – С. 118–126.

31. Живецкий, А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения предраковых заболеваний молочной железы / А. В. Живецкий // Клиническая хирургия. – 1975. – № 10. – С. 51–52.

32. Забежинский, М. А. Классификация опухолей домашних животных по системе TNM / М. А. Забежинский, О. К. Суховольский // Ветеринария. – 1997. – № 8. – С. 31–41.
33. Зеленовский, Н. В. Анатомия собаки / Н. В. Зеленовский, В. И. Соколов, В. Ю. Чумаков. – СПб. :Хронотрон, 1997. – 340 с.
34. Ионова, Б. П. Значение цитологического метода исследования в диагностике заболеваний молочной железы. Диагностика и лечение злокачественных новообразований / Б. П. Ионова [и др.]. – Алма-Ата, 1980. – С. 71–74.
35. Ирд, Е. А. Значение фолликулярных кист яичников в возникновении и развитии дисгормональных опухолей у крыс / Е. А. Ирд // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. – 1961. – Т. 4. – С. 35–41.
36. Ирд, Е. А. Фолликулярные кисты яичников и дисгормональные опухоли / Е. А. Ирд. – М. : Медицина, 1970. – 42 с.
37. Карелина, Т. В. Миоэпителиальные клетки при дисплазиях и опухолях молочной железы :дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Карелина. – М., 1981.–154 с.
38. Карелина, Т. В. Типы пролиферации миоэпителиальных клеток при дисгормональных дисплазиях и доброкачественных опухолях молочной железы / Т. В. Карелина [и др.]. // Архив патологии. – 1983. –Т. 45. –Вып. 8. – С. 27–34.
39. Корман, Д. Б. Основы химиотерапии / Д. Б. Корман. – М. : Практическая медицина, 2006. – 503 с.
40. Кузнецова, Н. М. Железистая ткань молочной железы человека и некоторых животных :дис. ... канд. мед. наук / Н. М. Кузнецов. – Харьков, 1955. – 167 с.
41. Куприянова, Е. П. Диагностика и лечение новообразований молочной железы у собак в условиях ветеринарной клиники / Е. П. Куприянова // Тез. 7-й Междунар. конф. по проблемам ветеринарии мелких домашних животных. –М., 1999. – С. 44–45.

42. Куприянова, Е. П. Особенности диагностики и лечения новообразований молочной железы у собак в условиях ветеринарной клиники / Е. П. Куприянова // Экологические аспекты эпизоотологии и патологии животных : Тез. Междунар. науч.-произв. конф. – Воронеж, 1999. – С. 138–140.

43. Куприянова, Е. П. Эндоскопическая диагностика метастатического процесса при опухолях молочной железы собак / Е. П. Куприянова, М. О. Собещанская // Вестник РУДН. – 2001. – № 6. – С. 113–115.

44. Лагуев, С. С. Гормональная регуляция пролиферации эпителия матки, влагалища и молочных желез / С. С. Лагуев. – М. : Медицина, 1970. – С. 7–12.

45. Лаковников, Е. А. Анализ исследования биоптатов собак и кошек / Е. А. Лаковников, А. А. Кудряшов // Ветеринарная практика. – 1999. – № 1 (7). – С. 16–18.

46. Лаптев, Н. Е. Патоморфологический анализ опухолей животных по материалам экспертиз за 35 лет / Н. Е. Лаптев. – Воронеж, 1993. – С. 70.

47. Летягин, В. П. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы / В. П. Летягин [и др.]. – М., 1997. – С. 13–140.

48. Литвинов, В. П. Основы ветеринарной рентгенодиагностики / В. П. Литвинов. – М. : Колос, 1970. – С. 90–108.

49. Лысенко, О. В. Эпидемиологическая значимость некоторых гормонов в плазме крови у больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы / О. В. Лысенко // Актуальные проблемы онкологии. – 1989. – Вып. 7. – С. 139–144.

50. Мартынов, А. Н. Хирургические методы лечения фиброзно-кистозной болезни молочной железы у собак / А. Н. Мартынов, М. В. Гамазина, В. Г. Турков // Международный вестник ветеринарии. – 2009. – № 4. – С. 70–71.

51. Мартынов, А. Н. Способ профилактики хирургической инфекции / А. Н. Мартынов, М. В. Гамазина, В. Г. Турков // Международный вестник ветеринарии. – СПб, 2009. – № 4. – С. 59–60.

52. Мартынов, А. Н. Дисгормональные дисплазии молочной железы у сук / А. Н. Мартынов, В. Г. Турков // Труды Кубанского государственного университета. Серия: Ветеринарные науки. – 2009. – Ч. 2. – С. 194–195.

53. Мартынов, А. Н. Новообразования молочной железы и сопутствующая патология у сук / А. Н. Мартынов, В. Г. Турков // Вестник ветеринарии. – № 59.

54. Мартынов, А. Н. Возможные причины гиперпродукции пролактина у собак с дисгормональными дисплазиями молочной железы / А. Н. Мартынов, Ю. С. Мартынова // Современные проблемы развития АПК в работах молодых ученых и студентов ФГОУ ВПО «Ивановская ГСХА им. Академика Д.К. Беляева». – Иваново, 2010. – С. 103–104.

55. Мартынов, А. Н. Дисгормональные дисплазии молочной железы у собак : автореф. дис. ... канд. вет. наук / А. Н. Мартынов. – Воронеж, 2012. – 19 с.

56. Маркевич, А. В. Кровоснабжение молочной железы у некоторых млекопитающих животных и человека / А. В. Маркевич // Морфология и морфогенез тканей и органов мезенхимального происхождения. – Иркутск, 1975. – С. 106–107.

57. Массой, Л. Эпидемиологические и клинические критерии прогнозирования в канцерологии / Л. Массой // Ветеринар. – 1998. – № 2. – С. 4–7.

58. Меркулова, Т. И. Эстрогенозависимость опухолей молочных желез: механизмы нарушений и критерии оценки / Т. И. Меркулова, Т. М. Морозова, Р. И. Салганин // Вопросы онкологии. – 1980. – Т. 26. – С. 67–75.

59. Мещеряков, Ф. А. Опухоли молочных желез у собак / Ф. А. Мещеряков [и др.] // Актуальные проблемы и достижения в области репродукции и биотехнологии. – Ставрополь, 1998. – С. 137–138.

60. Митин, В. Н. Акушерство, гинекология и искусственное осеменение. Болезни собак / В. Н. Митин. – М. : Колосс, 1990. – С. 228–259.

61. Морозова, С. М. К гистологической характеристике спонтанных опухолей домашних животных / С. М. Морозова, И. В. Скородумова. – М. : Ветеринария. – 1966. – № 11. – С. 66–69.

66. Мищенко, С. Н. Опухоли молочной железы у собак :автореф. дис. ... канд. вет. наук / С. Н. Мищенко. – Персиановка, 2001. – 19 с.

62. Мищенко, С. Н. Иммуногистохимический анализ экспрессии протеина супрессора опухоли p53 у собак с опухолями молочной железы и онкогенов c-myc-2 и c-yes в опухолях молочных желез собак / С. Н. Мищенко, А. Э. Мационис // Материалы 10-го Междунар. вет. конгресса. – М., 2002. – С. 42–45.

63. Мищенко, С. Н. Влияние ангиогенеза на процесс метастазирования опухолей молочных желез у собак. Тубулоретикулярные структуры в клетках опухолей молочных желез собак, выявленные электронной микроскопией / С. Н. Мищенко, А. Э. Мационис // Материалы 10-го Междунар. вет. конгресса. – М., 2002. – С. 46–50.

64. Мустафина, Л. В. Влияние рецепторов эстрадиола-17β и прогестерона в спонтанных опухолях молочных желез у собак / Л. В. Мустафина // Материалы 10-го Междунар. вет. конгресса. – М., 2002. – С. 12–13.

65. Нежданова, В. С. К вопросу о соединительнотканной тучноклеточной реакции молочной железы собак в онтогенезе / В. С. Нежданова // Тр. Северо-осетинского мед. ин-та. – 1974. – Вып. 32. – С. 193–194.

66. Ниманд, Х. Г. Болезни собак. практ. руководство для ветеринарных врачей / Х. Г. Ниманд, П. Ф. Сутер. – М. : Аквариум, 1998. – С. 624–645.

67. Онкологические заболевания мелких домашних животных / под ред. Р. Уайда ; пер. с англ. Е. Б. Махиянова. – М. : Аквариум, 2003. – 352 с.

68. Оноприев, В. И. Предраковые заболевания молочной железы. Морфология, клиника, диагностика и лечение предопухолевых процессов и опухолей / В. И. Оноприев, В. П. Элозо. – Краснодар, 1981. – С. 73–75.

69. Орлова, Л. В. Распространение опухолей и лейкозов у собак :дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Орлова. – М., 1970. – 147 с.

70. Панина, Н. П. Роль гиперэстрогенизации организма в развитии гормонозависимых и гормононезависимых опухолей молочной железы :дис. ...

канд. биол. наук/ Н. П. Панина. – М., 1985. – 200 с.

71. Переводчикова, Н. И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики / Н. И. Переводчикова // Современная онкология. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 98.

72. Переводчикова, Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. – М. : Практическая медицина, 2005. – С. 249–254.

73. Петров, А. В. Влияние проспирина на функциональную активность иммунокомпетентных клеток в культуре / А. В. Петров, Н. В. Пигарева, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2006. – № 2.

74. Погосянц, Е. Е. Экспериментальное и морфологическое исследование опухолей молочной железы собак / Е. Е. Погосянц, Н. И. Болонина, Е. А. Пригожина // Тез. докл. на конф. по вопросам вирусной природы опухолей. – М., 1957. – С. 12–13.

75. Пономарьков, В. И. Опухоли. Болезни собак / В. И. Пономарьков. – М. : Колосс, 1990. – С. 211–227.

76. Пономарьков, В. И. Состояние и перспективы изучения опухолевых заболеваний у домашних животных / В. И. Пономарьков, И. Е. Осипов // Актуальные вопросы современной онкологии. – М., 1970. – Вып. 2. – С. 34–45.

77. Пономарьков, В. И. Сравнительный анализ спонтанных опухолей молочной железы у собаки / В. И. Пономарьков, И. Е. Осипов // Вопросы онкологии. – 1972. – № 10.

78. Пономарьков, В. И. Спонтанные опухоли собак : дис. ... д-ра мед. наук / В. И. Пономарьков. – М., 1972. – 330 с.

79. Пристман, Т. Дж. Практическая химиотерапия злокачественных опухолей / Т. Дж. Пристман. – М. : Практическая медицина, 2011. – 192 с.

80. Ричард, А. С. Уайт Онкологические заболевания мелких домашних животных / А. С. Уайт Ричард. – М. : Аквариум, 2003. – С. 60–61, 107.

81. Розгин, И. Ф. К вопросу о частоте злокачественных новообразований среди собак / И. Ф. Рогозин // Ветеринарное дело. – 1930. – № 3. – С. 25–27.

82. Рыхлов, А. С. Восстановление плодовитости у сук при трансмиссивной венерической саркоме :автореф. дис. ... канд. вет. наук / А. С. Рыхлов. – Саратов, 2004. – 23 с.
83. Сидоренко, А. С. Диагностическая ценность различных способов биопсии опухолей молочной железы / А. С. Сидоренко, Г. Е. Товстолыткин, С. С. Брюшков // Клиническая радиобиология, достижения и перспективы : тез. докл. конф. – Душанбе, 1986. – С. 75–76.
84. Сидорова, М. А. Цитологические картины некоторых редких опухолей молочной железы / М. А. Сидорова, М. Н. Волченко // Лабораторное дело. – 1987. – № 6. – С. 417–419.
85. Стрельников, А. П. Возрастная, породная и патогистологическая характеристика спонтанных опухолей молочной железы у собак / А. П. Стрельников, Е. В. Антонова // Материалы 8-го Междунар. конгресса по проблемам вет. мед. – М., 2000. – С. 260–262.
86. Стуруа, Н. Т. Эндокринные аспекты диффузной фиброзно-кистозной мастопатии :дис. ... канд. мед. наук / Н. Т. Стуруа. – М., 1983. – 131 с.
87. Суховольский, О. К. Первая всемирная конференция по спонтанным опухолям у животных / О. К. Суховольский, М. А. Забежинский // Ветеринария. – 1997. – № 2. – С. 62–64.
88. Суховольский, О. К. Опухоли молочных желез собак :автореф. дис. ... канд. вет. наук / О. К. Суховольский. – СПб., 1994. – 18 с.
89. Тарасов, С. А. Опухоли собак по секционным данным / С. А. Тарасов, С. Ф. Сахаров // Вопросы онкологии. – 1968. – № 12. – С. 72–75.
90. Терехов, П. Ф. Ветеринарная клиническая онкология / П. Ф. Терехов. – М. : Колос, 1983. – 208 с.
91. Филиппов, Ю. А. Новое в лечении собак со спонтанными новообразованиями молочной железы / Ю. А. Филиппов // Сб. науч. тр. МГАВМБ им. К.И. Скрябина. – М., 1994. – С. 16–17.
92. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология / Р. Флетчер, С. Флетчер,

Э. Вагнер. – М., 1998. – 347 с.

93. Фомичёва, Д. В. Хирургическое лечение и послеоперационная химиотерапия опухолей молочных желёз у кошек :автореф. дис. ... канд. вет. наук / Д. В. Фомичёва. – М., 2010. – 18 с.

94. Фриц, Д. Что дает цитология в ветеринарии / Д. Фриц // Ветеринар. – 2000. – № 5. – С. 28–30.

95. Фролов, В. И. Применение химиотерапии при метастазирующем и местнораспространенном раке молочной железы у собак / В. И. Фролов // Материалы 10-го Междунар. вет. конгресса. – М., 2002. – С. 53–54.

96. Хиггинс, К.Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс.– М. : Бином Лаборатория знаний, 2006. – С. 173–193.

97. Холдин, С. А. Тактика врача при предопухолевых и опухолевых заболеваниях молочной железы / С. А. Холдин // Тез. докл. 1-й гор. онкол. конф. – Ленинград, 1959. – С. 28–50.

98. Чеботарев, Е. Е. Роль выключения функции яичников в комплексной терапии рака молочной железы / Е. Е. Чеботарев [и др.] // Новый хирургический архив. – 1957. – № 3. – С. 14–18.

98. Черемисинов, А. Г. Структурно-функциональные особенности яичников животных в норме и патологии / А. Г. Черемисинов // МатериалыВсерос. науч.-метод. конф. – Воронеж, 1993. – 96 с.

99. Чумаченко, Л. А. Молочная железа и эндокринный гомеостаз / Л. А. Чумаченко, О. К. Хмельницкий, И. П. Шлыков. – Воронеж, 1987. – 128 с.

100. Ширер, В. И. Овариэктомия при неоперабельном раке молочной железы / В. И. Ширер // Тез. докл. 8-й науч. сессии Хабаровского гос. мед. ин-та. – Хабаровск, 1949. – 84 с.

101.Шишков, В. П. Опухоли. Патологическая анатомия сельскохозяйственных животных / В. П. Шишков, А. П. Стрельников. – М. : Колос, 1995. – С. 173–198.

102. Юрашко, К. В. Современные аспекты применения таксотера при диссеменированном раке молочных желёз :автореф. дис. ... канд. мед. наук /

К. В. Юрашко. – М., 2008. – 20 с.

103. Якунина, М. Н. Ретроспективный анализ эффективности адъювантной химиотерапии доксорубицином спонтанного рака молочной железы собак и кошек / М. Н. Якунина // Сб. тез. 6-й Всерос. конф. по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных. – М., 2010. – С. 6–7.

104. Якунина, М. Н. Эффективность таксотера при лечении диссеминированного рака молочной железы собак и кошек / М. Н. Якунина // Российский ветеринарный журнал. – 2010. – № 4. – С. 10–12.

105. Якунина, М. Н. Рак молочной железы у собак и кошек / М. Н. Якунина, В. А. Голубева, Д. В. Гаранин. – М.: Зоомедлит, 2010. – 80 с.

106. Якунина, М. Н. Анализ эффективности адъювантной химиотерапии доксорубицином спонтанного рака молочных желез у собак и кошек / М. Н. Якунина, Е. М. Трещалина // Российский ветеринарный журнал. – 2009. – № 4. – С. 23–27.

107. Ярыгин, Н. Е. Атлас патологической гистологии / Н. Е. Ярыгин, В. В. Серов. – М.: Медицина, 1977. – С. 148–198.

108. Bruun, E. T. Контроль эструса у сук с помощью медроксипрогестеронацетата (МПА) и возникновение опухолей молочных желез / E. T. Bruun // Dan. Veterinaertidsskr. – 1996. – № 12. – С. 523–526.

109. Bolduzsar, H. Studies on canine mammary tumors age, seasonal and breed distribution / H. Bolduzsar [et al]. – Acta Veterinaria Hungarica Department of Physiology Obstetrics, and Outpatient Clinic, University of Veterinary Science. – 1991. – 17 p.

110. Carlson, W. D. Veterinary Radiology / W. D. Carlson, E. F. Gillette // Auflage-Baillere Tindall. – London, 1967. – P. 54–72.

111. d'Arville, C. N. The demonstration of estrogen, androgen and progestagen receptors in the cytosol fraction of canine mammary tumours / C. N. d'Arville, C. G. Pierrepoint // Eur J Cancer. – 1979. – № 15. – P. 875–883.

112. Douglas, S. W. Veterinarmedizin Radiological Interpretation / S. W. Douglas,

H. D. Williamson // Heineman Books. – London, 1970. – P. 35–57.

113. Elling, H. Simultaneous occurrence of receptors for estradiol, progesterone and dihydrotestosterone in canine mammary tumours / H. Elling, F. R. Udemach // *J Cancer Rec ClinOncol.* – 1983. – № 105. – P. 231–237.

114. Hamilton, J. M. Oestrogen receptors in canine mammary tumours / J. M. Hamilton, R. W. Else, P. Forshaw // *Veterinary Record.* – 1977. – № 101. – P. 258–260.

115. Hellmet, E. The pathogenesis of canine mammary tumors / E. Hellmen // *Cancer J.* – 1996. – № 6. – P. 282–286.

116. Hellmet, E. Prognostic factors in canine mammary tumors. A multivariate study of 202 consecutive cases / E. Hellmet[et al] // *The Veterinary Record.* – 1981. – № 2. – P. 1–4.

117. Inaba, T. Estrogen and progesterone receptors 1 and progesterone metabolism in canine mammary tumours / T. Inaba. [et al] // *Jpn J Vet Sci.* – 1984. – № 46. – P. 797–803.

117. Kostomitsopoulos, N. G. Рецепторы эстрогенов влечения антиэстрогенами гормонов зависимых опухолей / N. G. Kostomitsopoulos // *Full. Hell. Vet. Med. Soc.* – 1998. – № 2. – P. 91–98.

118. MacEwen, E. G. Estrogen receptors in canine mammary tumors / E. G. MacEwen [et al] // *Cancer Rec.* – 1982. – № 42. – P. 2255–2259.

119. Mialot, J. P. Etude de recepteurs des hormones steroids dans les tumeurs mammaires de la chienne. Mise en evidence, caracterisation et relation avec le type histologique / J. P. Mialot [et al] // *Rec Med Vet.* – 1982. – № 158. – P. 215–221.

120. Misdorp, W. Canine mammary cancer. I Prognosis. II Therapy and causes of death / W. Misdorp, A. A. M. Hart // *J Small Anim. Pract.* – 1979. – № 20. – P. 385–404.

121. Misdorp, W. Canine carcinomas malignant mixed tumors / W. Misdorp, E. Cotchin, J. F. Hampe // *Vet. Pathol.* – 1973. – № 10. – P. 56.

122. Misdorp, W. Canine carcinomas malignant mixed tumors / W. Misdorp, E. Cotchin, J. F. Hampe // *Vet. Pathol.* – 1973. – № 10. – P. 56.

123. Misdorp, W. Canine malignant mammary tumours. I sarcoma / W. Misdorp [et al] // *Vet. Pathol.* – 1971. – № 8. – P. 99.

124. Monson, K. R. Determination of estrogen receptors in canine mammary tumors / K. R. Monson, J. O. Malbica, K. Hubben // *Am J Res.* – 1977. – № 38. – P. 1937–1939.

125. Morris, J. S. Effect of ovariohysterectomy in bitch with mammary neoplasms / J. S. Morris [et al] // *Veterinary Record.* – 1972. – № 2. – P. 5–6.

126. Moulton, J. E. Canine mammary tumors *Pro Veterinary (Upjohn)*. Immunohistochemistry of cytoskeletal proteins in normal canine tissues, perineal tumors and mammary tumors / J. E. Moulton [et al] // *Veterinary Pathology.* – 1970. – № 1. – P. 1–4.

127. Peres, Alneza M. D. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors / Alneza M. D. Peres, Penal del Castell, A. Z. Nieto // *J Small Anim. Practik.* – 2000. – № 41.7. – P. 287–291.

128. Raynaud, J. P. Spontaneous canine mammary tumors. A model for human endocrine therapy / J. P. Raynaud [et al] // *J Steroid Biochem.* – 1981. – № 15. – P. 201–207.

129. Robinson, Ian. Изменяющаяся роль животных в обществе / Ian. Robinson // *Walrham Focus.* – 1999. – № 9.1. – P. 2–5.

130. Ruperte, J. J. Rodriguez: Communication lymphatico-veineuses dans la glande mammaire de la chienne / J. J. Ruperte. [et al] // *Anat. Anz.* – 1991. – № 172. – P. 331–339.

131. Rutteman, G. R. Oestrogen (ER) and progesterin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant atates / G. R. Rutteman [et al] // *Br J Cancer.* – 1988. – № 58. – P. 594–599.

132. Rutteman, G. R. Steroid receptor determinations in malignant mammary tumors and in nonaffected mammary glands in the dog / G. R. Rutteman, W. Misdorp // *Ann N Y Acad Sci.* – 1986. – № 464. – P. 438–440.

133. Slafer, K. A. Natural disease a canine model of familial mammary gland neoplasia / K. A. Slafer [et al] // *Veterinary Pathology.* – 1974. – № 4. – P. 3–7.

134. Van Garderen, Evert. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. Evidence for a potential autocrine iparacrinestimulatory loop / Evert Van Garderen [et al] // Amer. J. Pathol. – 1997. – № 4. – P. 1037–1047