

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ГЕНЕТИКИ,
БИОТЕХНОЛОГИИ И ИНЖЕНЕРИИ ИМЕНИ Н.И. ВАВИЛОВА»

На правах рукописи

Кручинина Виктория Сергеевна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДОВ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЛИМФОМ У СОБАК И КОШЕК**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, профессор,
Салаутин В.В.

Саратов 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Анализ распространенности лимфом у собак и кошек	11
1.2 Современные сведения об этиологии лимфом	13
1.3 Современная классификация лимфом у собак и кошек	15
1.4 Дифференциально-диагностические исследования лимфом	17
1.5 Тактика лечения лимфом у собак и кошек	30
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Материалы и методы исследований	41
2.2 Результаты собственных исследований	50
2.2.1 Ретроспективный анализ распространенности лимфом у собак и кошек	50
2.2.2 Клинико-морфологическая характеристика лимфом	54
2.2.3 Морфо-биохимические показатели крови у собак и кошек при лимфомах	62
2.2.4 Диагностические исследования, проведенные с применением рентгенологического, ультразвукового, КТ и МРТ методов	67
2.2.5 Цитологические и гистологические исследования лимфом	79
2.2.6 Изучение физиологии лимфоцитов при лимфомах	83
2.2.7 Оценка терапевтической эффективности различных протоколов лечения при лимфомах у собак и кошек	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
РЕКОМЕНДАЦИИ	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЯ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Лимфомы наиболее распространенные виды неоплазий у собак, составляющие до 25% среди всех диагностируемых опухолей. Несмотря на отсутствие точных статистических данных, заболеваемость оценивается до 1% в группе риска, что составляет тысячи случаев ежегодно. Риск развития опухолей резко возрастает у собак старше 10 летнего возраста. Для заболевания характерно билинейное возрастное распределение: у молодых животных может быть связано с генетической предрасположенностью и протекать агрессивно, а у пожилых и гериатрических – с возрастными изменениями. К группе риска относятся породы: боксер, бульмастиф, бассет-хаунд, сенбернар, шотландский терьер и другие (Гурина Е. Р., 2024; Меликова Ю.Н. с соавт., 2024; Drazovska M. et. al., 2017; Ruple A. et. al., 2017; Harris S. V. et. al., 2024).

У кошек уровень заболеваемости лимфомами установлен относительно, по причине вариабельности их форм, зависящих от локализации и статуса по вирусу лейкемии. В России алиментарная лимфома доминирует среди опухолей кишечника (Вильмис Д. А. с соавт., 2024; Жуков А.К., 2025). По данным ряда ученых, чаще заболевание диагностируют у короткошерстных, и особенно у сиамских кошек. Самцы заболевают в 1,5 раза чаще самок, но существенной корреляции с полом или кастрационным статусом не выявлено. Медиастинальная форма, не связанная с вирусом иммунодефицита, диагностируется у молодых животных (средний возраст до 2 лет), и предположительно чаще встречается у сиамских и ориентальных пород кошек (Меликова Ю.Н., Сотникова Л.Ф., 2022; Понятов М.П. с соавт., 2023; Vail D. M. et. al., 2020; Eraghi V. et. al., 2025).

Увеличение распространенности и вариабельности различных анатомических форм лимфом у собак, и особенно кошек, отражает актуальность проблемы, и свидетельствует о необходимости разработки мультимодального подхода и верификации методов диагностики и подбора индивидуальной терапии.

Степень разработанности темы

Проблема диагностики и лечения лимфом у собак и кошек является достаточно изученной, однако остаётся ряд нерешённых вопросов. Большое количество исследований посвящено клиническим проявлениям, дифференциальной диагностике и классификации различных анатомических форм лимфом (мультицентрической, алиментарной, медиастиальной, экстранодальной) (Логинов Е.А., 2021; Меликова Ю.Н., Ягникова Я.А., 2021; Атабаева Т.К., Гончарова А.В., Костылев В.А., 2025; Живаева В.В., Степанова Т.И., Глущенко В.В., 2025; Митрохина Н.В., Сотникова Л.Ф., 2025; Vail D. M. et. al., 2020; Rocha M.D.C.P. et. al., 2025). Методы лабораторной (ОАК, биохимический профиль) и инструментальной диагностики (рентгенография, УЗИ, КТ) достаточно хорошо освещены в литературных источниках, при этом подчёркивается ключевая роль цитологического и гистопатологического исследований для окончательной верификации диагноза (Кемельман Е.Л. с соавт., 2017; Ленкова Н. В., Бабкина Т. Н., Вольф А. В., 2022; Негодных Д. А. с соавт., 2023; Горин М.А., 2024; Атабаева Т.К., Гончарова А.В., Костылев В.А., 2025; Митрохина Н.В., Сотникова Л.Ф., 2025; Jones I. D., Daniels A. D., Lara-Garcia A., 2017; Vail D. M. et. al., 2020; Shin C. et. al., 2025). Особое внимание уделяется сложности в дифференциации реактивных лимфоидных гиперплазий от неоплазий, а также необходимости проведения молекулярно-генетических методов (Китинг М. К. с соавт., 2023; Негодных Д. А. с соавт., 2023; Иваниди М.С., Дилекова О.В., Митенко О.В., 2025; Hughes K. L. et. al., 2018; Patel M., Manzella-Lapeira J., Akkaya M., 2022; Au Yeung S. et. al., 2023).

В области терапии стандартом для агрессивных лимфом у собак признаны протоколы комбинированной полихимиотерапии, прежде всего на основе схемы СНОР, эффективность которой широко документирована (Зенченкова А.П., Ватников Ю.А., 2023; Гурина Е. Р., Лунегов А. М., 2024; Дудин П.В., Лапшин А.П., Холтобина П.Д., 2024; Черникова А. Н., Хайруллин Д. Д., 2024; Тихонова Н. В., Первенецкая М. В., 2025; Vail D. M. et. al., 2020). Однако отмечается дефицит рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих различные протоколы, что затрудняет однозначные рекомендации. Для кошек детально

разработаны подходы к лечению алиментарной лимфомы низкой степени злокачественности (LGAL) и более агрессивных форм (I/HGAL), с адаптацией протоколов CHOP и COP (Ленкова Н. В., Вольф А. В., 2023; Маркина Д. В., 2025; Gouldin E. D. et. al., 2017; Finotello R. et. al., 2018). Вместе с тем, данные по терапии многих экстранодальных форм (кожной, почечной, ЦНС) у обоих видов носят фрагментарный характер и основаны на ограниченных клинических наблюдениях, что указывает на необходимость дальнейших исследований для оптимизации стратегий лечения и улучшения прогноза (Зенченкова А.П., Ватников Ю.А., 2023; Атабаева Т.К, Гончарова А.В., Костылев В.А., 2025; Митрохина Н.В., Сотникова Л.Ф., 2025; Siso S., Marco-Salazar P., Moore P. F., 2017; Au Yeung S. et. al., 2023; Shin C. et. al., 2025).

Цель и задачи исследований

Целью исследования являлось: установление частоты встречаемости, проведение верификации методов диагностики и терапии различных типов и форм лимфом у собак и кошек.

Для достижения цели были определены задачи:

1. определить степень распространенности лимфом в гг. Саратове, Волгограде и Астрахани;
2. установить критерии клинико-морфологического проявления различных форм и типов лимфом у собак и кошек;
3. провести анализ дыхательной активности лимфоцитов при лимфоме в сравнении со здоровыми клетками;
4. разработать и внедрить в практическую ветеринарию объективные методы диагностики лимфом;
5. дать сравнительную оценку терапевтической эффективности различных протоколов лечения при лимфомах у собак и кошек.

Научная новизна

Актуализирована степень распространенности лимфом у собак и кошек в гг. Саратове, Волгограде и Астрахани с учетом пола, возраста и породы. У собак лимфомы диагностируются в 15% случаев от всех опухолей, с пиком

заболеваемости в возрасте 4-8 лет (42% случаев) и преобладанием у самок (69%). У кошек на долю лимфом приходится 27% онкопатологий с преобладанием у самцов (64% случаев). Корреляция лимфом с возрастом у кошек тесно связана с вирусом лейкоза, к которому предрасположены животные до трех лет.

Разработан и верифицирован мультимодальный диагностический протокол на основе интеграции полученных новых данных. В него, помимо стандартных методов, вошли: обязательное тестирование кошек на вирусы лейкоза и иммунодефицита, применение современных цифровых методов визуализации (КТ, МРТ), применение новых лабораторных критериев: спектрофотометрический анализ лимфоцитов (диагностические пороги $>0,300$ для собак и $>0,400$ для кошек) и оценка их взаимодействия с белками теплового шока, ассоциированными с лимфомой.

Экспериментально подтверждена эффективность и оптимальность конкретных схем химиотерапии при лимфомах: протоколы Low-dose и High-dose COP при мультицентрической и тонзиллярной крупноклеточной лимфоме у собак, обеспечивающие ремиссию 7-8 месяцев; модифицированный протокол Wisconsin Madison (CHOP-19) при назальной лимфоме (ремиссия до 1,7 лет) и монотерапия ломустинном при индолентной алиментарной форме лимфом у кошек.

Разработана и внедрена новая комбинированная терапевтическая схема для лечения Т-клеточных лимфом у ВЛК-позитивных кошек, показавшая способность обеспечивать ремиссию заболевания до 43,5 недель.

Получено свидетельство №2026620728 о государственной регистрации базы данных «Дифференциально-диагностические критерии и эффективность протоколов лечения лимфом у мелких непродуктивных животных» (приложение 1).

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные о распространенности лимфом у собак и кошек в гг. Саратове, Волгограде и Астрахани с учетом породы, возраста и пола. Результаты исследований включены в разработанный нами протокол исследования животных с первичным диагнозом – лимфома. Дано научно-экспериментальное

обоснование выбора прокола СОР в качестве первой линии терапии лимфом у собак. Разработана схема лечения кошек с лимфомой, индуцированной вирусом лейкоза, с подтвержденной эффективностью, которая дает возможность улучшения качества и продолжительности жизни животных.

Практическая значимость работы заключается во внедрении дифференцированного подхода относительно животных группы риска, применении расширенных верифицированных схем терапий и диагностического протокола лимфом у собак и кошек в ветеринарную практику, что позволило повысить достоверность и эффективность диагностических и лечебных мероприятий.

Результаты работы интегрированы в образовательные программы и научную деятельность высших учебных заведений – ФГБОУ ВО Вавиловский университет, ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ, ФГБОУ ВО Уральский ГАУ, ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ, ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К. И. Скрябина, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева».

Результаты исследований внедрены в работу ветеринарных клиник различных форм собственности: ФГБОУ ВО Вавиловский университет УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» (г. Саратов), ООО «Саратовский ветеринарный исследовательский центр» (г. Саратов), ООО «Ветеринарная клиника доктора Анникова» (г. Саратов), Ветеринарная клиника Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль» ИП Горинский В.И. (г. Волгоград), «Добрые руки» ИП Каменская Е.С. (г. Волгоград), «Рикки-Тикки-Тави» ИП Баскакова Д.А. (г. Волгоград), ООО «ВетПлюс» (г. Волгоград), ветеринарная клиника «Томас» (г. Астрахань).

Объект исследований

Собаки и кошки с различными формами и типами лимфом.

Предмет исследований

Кровь; сыворотка крови; органы, пораженные опухолями; ткани и клетки лимфом; лимфоузлы.

Методология и методы исследований

Работа выполнена на базе кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет.

Методологическим подходом в реализации поставленных задач явилось системное и комплексное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных результатов.

Изучение распространенности лимфом у собак и кошек, а также анализ и верификация диагностических методов и схем терапии проведены с использованием данных амбулаторных журналов и историй болезни, результатов собственных клинических исследований, инструментальной диагностики, результатов гистологических и цитологических исследований, диагностики физиологии клеток с использованием спектрометрических и флуоресцентных методов. Методология исследования включала анализ всех полученных данных и подтверждение их достоверности. Статистическая обработка осуществлялась в Microsoft Excel. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий был выбран критерий Стьюдента.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. достоверно подтверждена корреляция распространенности лимфом у собак и кошек с учётом породы, пола и возраста;
2. установлены критерии клинико-морфологического проявления при разных типах и формах лимфом у собак и кошек;
3. определена достоверная разница в интенсивности дыхательной активности лимфоцитов животных с диагнозом лимфома и клинически здоровых собак и кошек;
4. внедрен расширенный протокол диагностики, включающий обязательное тестирование кошек на вирусы ВИК и ВЛК, активное использование КТ и МРТ для уточнения стадии заболевания, а также исследование дыхательной активности лимфоцитов в качестве дополнительного лабораторного маркера;
5. стандартные протоколы СНОР/СОР, монотерапия ломустином и комбинированные схемы при вирус-ассоциированных лимфомах демонстрируют

высокую эффективность и позволяют достичь контроля заболевания, длительной ремиссии и улучшения качества жизни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается комплексным подходом и большим объемом исследований, проведенных на сертифицированном оборудовании с использованием классических и современных методов. Полученные результаты обработаны с использованием определения достоверности критерия (t) Стьюдента.

Результаты диссертационных исследований доложены, прошли обсуждение и одобрены на конференциях различного уровня: ежегодных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава, аспирантов и молодых ученых ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» (2023-2026), III Международной научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых: «Современные научные тенденции в ветеринарии» (2023, г. Саратов), I Международном научно-практическом форуме «Волжские берега»: инновационные технологии в медицине, биологии и ветеринарии (2024, г. Саратов), Международной научной конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 150-летию со дня рождения Миловича Александра Яковлевича (2024, г. Москва), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии», посвященной 105-летию со дня основания ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К. И. Скрябина (2024, г. Москва), IV Международной научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с применением дистанционных технологий «Современные научные тенденции в ветеринарии» (2024, г. Саратов), Национальной научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты и практические вопросы современной микробиологии и биотехнологии» (2024, г. Ульяновск), VIII Международной научно-практической конференции «Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы» (2024, г. Майкоп), Международной научно-практической

конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (2025, г. Саратов), Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития ветеринарной медицины», посвященной 25-летию кафедры специальных ветеринарных дисциплин факультета биотехнологии и ветеринарной медицины Иркутского ГАУ (2025, г. Иркутск), Международной научно-практической конференции «Современные тенденции в биотехнологии, физике и химии» (2025, г. Саратов), V Международной научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых: «Современные научные тенденции в ветеринарии» (2025, г. Саратов).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано в 16 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных. Общий объем публикаций составляет 6,71 п.л., из них 2,32 п.л. принадлежат лично соискателю.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 163 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, собственные исследования, заключение, рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы и приложения. Работа содержит 14 таблиц, 40 рисунков и 20 приложений. Библиографический список включает 198 источников, из которых 85 отечественных и 113 зарубежных авторов.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анализ распространенности лимфом у собак и кошек

Ежегодную заболеваемость лимфомой сложно прогнозировать из-за отсутствия национального реестра опухолей у собак. Лимфомы – наиболее распространенные новообразования, диагностируемые у собак. По оценкам ученых, годовая заболеваемость колеблется от 13 до 114 на 100 000 собак, находящихся в группе риска. Показатели для собак младше 1 года составляют 1,5 на 100 000 и 84 на 100 000 для собак от 10 до 11 лет [87, 122, 181]. Лимфомы составляют примерно от 7% до 24% всех новообразований собак и 83% всех злокачественных опухолей кроветворной системы [21, 165]. Сообщается о снижении риска развития лимфом у некастрированных самок [8, 94]. По данным Дж. Л. Бромберека (2016), М. Дразовски (2017), Т. Эрнста (2016) и А. Рупле (2017) более высокий риск появления данной онкологии, отмечается у пород – боксер, бульмастиф, бассет-хаунд, сенбернар, шотландский терьер, эрдельтерьер, питбуль, бриар, ирландский сеттер, ротвейлер и бульдог. К породам с меньшим риском относятся таксы и померанские шпицы [91, 106, 166, 181].

Эпизоотические отчеты двадцатого века свидетельствуют, что лимфомы составляют от половины до 9/10 всех гематопоэтических опухолей у кошек. Данный факт указывает на исторически подавляющее доминирование лимфом среди опухолей кроветворной системы у кошек. Поскольку гемопоэтические опухоли (лимфоидные и миелоидные) составляют примерно 30% всех опухолей кошек, было подсчитано, что частота лимфоидных неоплазий составляет 2/1000 от всех кошек, находящихся в группе риска [22, 112]. Данные о том, что каждая пятисотая кошка в группе риска могла заболеть лимфомой, подчеркивает огромное клиническое и ветеринарно–социальное значение данного заболевания в XX веке, делая его одной из значимых онкологических проблем. Однако, значительные изменения в эпизоотологии и характеристиках лимфом у кошек совпали с широким распространением диагностических тестов на вирус лейкоза кошек (ВЛК) и повлияли на элиминацию животных в 70-80-х годах прошлого века. Также были дополнительно усилены коммерчески доступными вакцинами ВЛК, появившимися

в начале 90-х годов. Снижение заболеваемости лимфомой, связанной с ВЛК, отражается глобальным снижением общей ежегодной распространенности положительных результатов на вирус лейкеоза кошек у исследованных животных [32, 159]. Параллельное снижение двух показателей – виремии ВЛК и частоты ВЛК-ассоциированной лимфомы служит убедительным подтверждением того, что ранее доминирующая форма болезни действительно была индуцирована вирусом. Важно отметить, что многие из этих исследований показывают, что, несмотря на резкое снижение заболеваемости лимфомой, связанной с ВЛК, общая распространенность лимфом у кошек увеличивается. Рост распространенности обусловлен увеличением количества и относительной частотой возникновения алиментарных и экстранодальных анатомических форм лимфом [28, 132]. На смену вирус-индуцированным лимфомам (которые часто были медиастинальными или мультицентрическими) приходят другие формы, прежде всего алиментарная (желудочно-кишечная) и экстранодальные (например, в почках, носовой полости). Это фундаментальный сдвиг, который изменяет клиническую картину, диагностический подход и, вероятно, этиологию (возрастает роль хронического воспаления, факторов среды, идиопатических причин), требуя новых стратегий исследований и лечения.

В настоящее время истинный годовой уровень заболеваемости лимфомами у кошек достоверно неизвестен. Отличительные клинические признаки для кошек с лимфомой не могут быть единообразно установлены, поскольку они широко варьируются в зависимости от анатомического участка и статуса ВЛК. В исследовании распространенности опухолей пищеварительного канала на территории России ученые отмечают, что при регистрации новообразований кишечника у кошек алиментарные лимфомы являются преобладающими [66]. По данным отечественных ученых, наиболее предрасположенной к развитию интраназальных лимфом оказалась группа кошек 5-9 лет (73,7%). У кошек в возрасте 1-5 лет и 10 лет и старше интраназальные новообразования встречаются в 15,7% и 10,6% случаев соответственно [48]. На основе двух больших компиляций (n=850) случаев в Северной Америке и Европе [132, 134], чаще всего страдают

короткошерстные кошки, а в некоторых отчетах преобладают сиамские. Такие результаты имеют ценность за счет предоставления большого массива коррелирующих данных, что свидетельствует о достоверности полученных данных. Причем, соотношение самцов и самок, как 1,5:1, отмечено в двух исследованиях. Но ни в одном исследовании не наблюдалось никакой связи с полом или статусом кастрации [132]. Для понимания причин таких закономерностей необходимы дальнейшие исследования, которые бы изучали не только эпизоотологию, но и молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе предрасположенности отдельных групп кошек. У сиамских и ориентальных пород, предположительно, существует предрасположенность к медиастинальной форме, которая не связана с ВЛК, и характерна для более молодой популяции (в среднем 2 года) [198].

1.2 Современные сведения об этиологии лимфом

Этиология лимфом собак многофакторна и все ещё не изучена в полной мере, однако исследования, проводимые по нынешний день, всё больше отображают картину возникновения опухолей.

Инфекционные факторы

Гипотеза о том, что ретровирус может участвовать в патогенезе лимфом собак, не подтвердилась. Вирус Эпштейна-Барра, гаммагерпесвирус, связанный с некоторыми формами лимфом у людей, также исследовался при лимфоме собак, однако не было никакой связи между серологическим или молекулярным обнаружением гаммагерпесвируса и развитием новообразований [125, 140].

Вероятнее всего изменения в микробиоме кишечника играют роль в восприимчивости к определенным опухолям. Было показано, что фекальная микробиота собак с лимфомами значительно отличается от микробиоты контрольных собак, хотя причинно-следственная связь неясна [127].

Вирус лейкоза кошек являлся преобладающим этиологическим фактором в патогенезе гемопоэтических неоплазий у данного вида в период его максимальной эпизоотической распространенности, условно обозначаемый как «Эра ВЛК» (1960

- 1980 гг.). В этот временной отрезок серопозитивность по ВЛК-антигену коррелировала приблизительно с двумя третями всех диагностируемых лимфом. Сравнительный анализ данных эпизоотологических исследований демонстрирует существенный сдвиг в возрастном распределении заболевших животных. Если в «Эру ВЛК» средний возраст манифестации лимфом составлял 3-5 лет, то современные наблюдения в Северной Америке и Европе регистрируют его на уровне 11-12 лет [101, 112, 132, 135, 162, 178]. Указанный возрастной сдвиг является ярким индикатором изменения популяционной динамики основного онкогенного драйвера. Снижение распространенности ВЛК, обусловленное внедрением эффективных вакцин и программ тестирования, привело к относительному увеличению доли спорадических (невирус-ассоциированных) лимфом, которые, как и многие онкологические заболевания, чаще развиваются у животных старшего возраста. Однако паттерн анатомического распределения опухолей сохраняет свою диагностическую значимость. Традиционно ассоциированные с ВЛК формы (например, медиастинальная) по-прежнему выявляются преимущественно у молодых серопозитивных особей. В то же время алиментарная и экстранодальные локализации в современной эпизоотологической ситуации чаще диагностируются у пожилых кошек с отрицательным статусом по ВЛК [49, 118, 131, 171, 177].

Помимо вируса лейкоза кошек, существенную роль в онкогенезе лимфопролиферативных заболеваний у кошек играет вирус иммунодефицита (ВИК) [22, 80, 130, 133]. Важно подчеркнуть фундаментальное различие в механизмах онкогенного действия этих ретровирусов. В то время как ВЛК обладает прямым трансформирующим потенциалом, например, за счет интеграции промотора в генах хозяина, большинство исследований указывает на опосредованную, иммуносупрессивную природу канцерогенеза, индуцированного ВИК. Хроническая иммунная дисфункция, вызванная ВИК, создает перmissive среду для клональной экспансии лимфоцитов. Наличие коинфекции ВЛК и ВИК обладает выраженным синергическим эффектом, существенно потенцируя риск развития лимфом. Экспериментальные модели подтверждают онкогенную роль

вируса иммунодефицита кошек, демонстрируя развитие лимфом с поражением почек, пищеварительного канала, печени и множественных лимфоидных органов у инфицированных животных [133].

Факторы окружающей среды

Эпизоотологическое исследование, изучающее многочисленные факторы окружающей среды, показало повышенный риск развития лимфом у собак при использовании средств по уходу за газоном, в частности профессионально применяемых пестицидов [146]. Это исследование не обнаружило связи со средствами для борьбы с блохами и клещами.

Близость к экологическим отходам выявлена в европейском исследовании, однако было сочтено, что это скорее индикатор риска, чем фактор риска, и потребует дальнейших исследований по методу «случай-контроль» [141]. Воздействие табачного дыма также было исследовано на выборке из 23 собак с диагнозом – лимфома. Исследования показали существенную прямую взаимосвязь между заболеваемостью лимфомами у питомцев и фактом курения их хозяев. Также установлено, что контакт с табачным дымом влияет на степень тяжести данного заболевания у собак [146, 148].

Согласно данным зарубежного исследования, относительный риск возникновения лимфом у кошек, подвергавшихся воздействию табачного дыма в окружающей среде, составил 2,4, а для тех, кто находился в такой среде пять и более лет, данный показатель достигал 3,2 [121].

1.3 Современная классификация лимфом у собак и кошек

Наиболее часто встречающиеся лимфопролиферативные заболевания мелких домашних животных это лимфомы из Т- или В-лимфоцитов. Причем, как одни, так и другие, могут происходить как из зрелых клеток, так и из клеток-предшественников. Значительно реже выявляется фолликулярная лимфома, плазмоцитома и гистиоцитарные опухоли [4, 15, 51].

Злокачественные лимфомы у собак классифицируются с учетом топического распределения, гистологических признаков и особенностей иммунофенотипа.

Среди анатомических вариантов заболевания, расположенных по частоте встречаемости в нисходящем порядке, выделяют мультицентрическую, желудочно-кишечную, медиастинальную и кожную формы [95, 159]. Помимо этого, существуют первичные экстранодальные лимфомы, способные поражать органы вне лимфоидной системы, такие как структуры глаза, кожные покровы, центральную нервную систему, костный мозг, мочевой пузырь, сердце и носовую полость [168, 198].

Гистологическая классификация лимфом в настоящее время соответствует пересмотренной системе Европейско-Американской лимфомы/Всемирной организации здравоохранения (REAL/ВОЗ), которая включает анатомические, морфологические (цитология и гистология) и иммунофенотипические критерии (иммунофенотип В- и Т-клеток) с целью обеспечения качественной диагностики конкретных неопластических образований [51, 119]. Теоретически это должно помочь в лучшей адаптации протоколов лечения, обеспечить лучшую корреляцию прогноза с подтипом и лучшие сравнительные возможности после создания больших наборов данных с коррелирующими результатами.

Другие используемые системы классификации включают рабочую формулу Национального института рака (WF) [167] и обновленную систему Kiel [155]. Классификация WF была создана с целью обеспечения возможности корреляции диагнозов в рамках различных нозологических систем, что является необходимым условием для сопоставимости данных, полученных в ходе клинических исследований с участием человека [167]. Данная система категоризирует лимфомы на основании гистоархитектоники (диффузный или нодулярный/фолликулярный рост) и цитоморфологических характеристик клеток (например, мелкоклеточные, крупноклеточные, иммунобластные), однако не учитывает иммунофенотипические параметры опухоли [167]. Определяемые WF субтипы обладают прогностической значимостью, отражая различия в биологическом поведении новообразований и показателях выживаемости пациентов. Модифицированная классификация Kiel, в свою очередь, проводит корреляцию между оценкой гистогенеза опухоли (В- или Т-клеточная), определяемого иммунофенотипированием, и детальным

морфологическим анализом (центробластический, центроцитарный, иммунобластный варианты) [155]. В обеих системах опухоли можно разделить на злокачественные новообразования низкой, средней и высокой степени злокачественности.

Одним из ключевых методологических ограничений классификационных схем Kiel и WF выступает отсутствие выделения экстранодальных лимфом в качестве самостоятельной нозологической категории. В отличие от них, система REAL/ВОЗ интегрирует анатомическую локализацию в качестве значимого критерия при определении отдельных нозологических единиц. Несмотря на то, что различия в биологическом поведении и прогностических исходах между нодальными и экстранодальными лимфомами являются общепризнанными, сравнительные данные, касающиеся гистогенетических особенностей данных опухолей, в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Таким образом, важно определить гистологическую степень и классифицировать лимфомы у собак как низкую (мелкие лимфоцитарные или центроцитарные лимфомы), среднюю или высокую (диффузные крупноклеточные, центробластные и иммунобластные лимфомы), а архитектуру – как диффузную или узловую/фолликулярную.

1.4 Дифференциально-диагностические исследования лимфом

Клинические исследования собак и кошек с лимфомами

Для постановки животному диагноза – лимфома, в первую очередь необходимо собрать анамнез и провести анализ клинических признаков. Клинические признаки лимфомы собак и кошек разнообразны, и зависят от распространенности и местоположения опухоли. Общими неспецифическими конституциональными признаками являются анорексия, потеря веса, летаргия и депрессия.

Мультицентрическая лимфома, наиболее распространенная форма у собак, которая обычно отличается наличием генерализованной периферической лимфаденопатии. Увеличенные лимфатические узлы обычно безболезненные и

упругие. Кроме того, с генерализованной лимфаденопатией могут быть связаны гепатоспленомегалия и поражение костного мозга. У большинства животных с мультицентрической лимфомой отсутствуют характерные признаки системного заболевания [3, 33, 52, 95]. Тем не менее, клиническая картина может характеризоваться рядом неспецифических симптомов, включая анорексию, снижение массы тела, рвоту, диарею, кахексию, асцит, диспноэ, полидипсию и полиурию. Помимо этого, возможно проявление симптоматики, обусловленной гематологическими нарушениями, которые развиваются вследствие массивной опухолевой инфильтрации костного мозга (миелофтиза) либо паранеопластических синдромов, таких как анемия, тромбоцитопения или нейтропения. Данные состояния могут осложняться лихорадкой, септическими процессами, выраженной анемией и геморрагическим синдромом [89, 154, 198]. Среди кошек мультицентрическая лимфома обычно наблюдается совместно с алиментарной или экстранодальной (почечной, носовой, центральной нервной системы) формами лимфом [43, 47, 63, 160, 187].

У собак с желудочно-кишечной формой лимфомы обычно наблюдаются неспецифические симптомы со стороны пищеварительного канала, такие как рвота, диарея, потеря веса и нарушение процессов всасывания. Могут быть вовлечены мезентериальные лимфатические узлы, селезенка и печень [59]. Диагностический процесс для алиментарной лимфомы высокого/промежуточного класса злокачественности (I/HGAL) и крупногранулярного лимфоцитарного лейкоза (LGL) у кошек, как правило, сопряжен с меньшими трудностями по сравнению с алиментарной лимфомой низкой степени злокачественности (LGAL) [68, 134]. Это обусловлено более частой встречаемостью объемных образований и выраженной лимфаденопатии, что позволяет установить диагноз на основании данных физикального обследования, методов визуальной диагностики органов брюшной полости (в частности, ультразвукового исследования) и цитологического или гистопатологического анализа образцов, полученных методом тонкоигольной аспирационной биопсии [124, 145].

Медиастинальная лимфома у собак и кошек характеризуется увеличением краниальных средостенных структур и/или тимуса. Клиническая картина напрямую коррелирует со стадией заболевания, приводящей к респираторной дисфункции или, в случаях паранеопластической гиперкальциемии, к полидипсии и полиурии. При прогрессировании заболевания развитие объемного образования и сопутствующего плеврального выпота может привести к острой дыхательной недостаточности (респираторному дистресс-синдрому). Кроме того, у таких пациентов может развиваться синдром верхней полой вены (прекавальный синдром), патогномичными признаками которого являются локализованные отеки в области головы, шеи и грудных конечностей, возникающие вследствие компрессии или инвазии опухолью краниальной полой вены [20, 58, 198].

Клинические признаки экстранодальной лимфомы у собак и кошек зависят от конкретного пораженного органа.

У собак кожная лимфома может быть слизисто-кожной или кожной, поражения – одиночными, генерализованными или мультифокальными. Опухоли встречаются в виде узелков, бляшек, язв, эритематозного или эксфолиативного дерматита с очаговым поражением, гипопигментации и алопеции [172]. Кожная и подкожная формы лимфом у кошек проявляются узелками, эритематозными пятнами, алопецией, язвенными бляшками. Подкожные узелки обычно безболезненны, локализуются на грудной стенке, животе и конечностях [180].

Лимфома ЦНС может быть внутричерепной, экстракраниальной (спинальной) [160, 168]. Поражения позвоночника обычно бывают как экстрадуральными, так и интрадуральными, хотя могут ограничиваться одним отделом [57]. У собак с лимфомой ЦНС может наблюдаться как мультифокальное, так и одиночное поражение. Большинство из них локализуются в менингеальной, периваскулярной и перивентрикулярной областях или поражать периферические нервы [168]. Могут отмечаться судороги, параличи и парезы. Лимфома центральной нервной системы у кошек может проявляться в виде первичного новообразования, однако в большинстве случаев (примерно 80%) она имеет мультицентрическое распространение, нередко с вовлечением в патологический

процесс почек или костного мозга [160]. Клиническая картина заболевания может включать как неспецифические симптомы (гипорексия, общая вялость), так и неврологические дефициты, обусловленные наличием внутричерепных или спинальных поражений [56]. Причем, внутричерепные признаки могут включать атаксию, изменение сознания, агрессию, слепоту и вестибулярные нарушения. Клинические признаки в случае поражения спинного мозга могут включать парез или параплегию (>80%), атаксию, боль, запор и неспецифические признаки (например, гипорексию) [67].

Глазная лимфома у животных характеризуется инфильтрацией и утолщением радужной оболочки, увеитом, гифемой, задними синехиями и глаукомой. В исследованиях отечественных ученых представлены данные о том, что причиной хронического воспаления сосудистой оболочки глаза у собак в 18,9% случаев являлась лимфома [6]. В то же время, она часто является вторичной при мультицентрической системной лимфоме, в совокупности из 100 случаев в 61% предполагалась солитарная глазная лимфома (PSOL) без системного поражения на момент постановки диагноза и без прогрессирования после удаления опухоли [103]. В другом исследовании, из 94 случаев мультицентрической лимфомы у собак в 37% наблюдали изменения глаз, соответствующие лимфоме. При этом наиболее распространенной патологией являлся передний увеит, который с наибольшей частотой регистрировался у животных с диссеминированным заболеванием (клиническая стадия V) [198]. В зарубежном исследовании представлены данные о том, что из 26 кошек, обследованных с системной лимфомой, почти у половины наблюдали некоторые глазные изменения, наиболее частыми из которых были увеит, за которым следовали экзофтальм, изъязвление роговицы и хемоз [169].

Для собак не характерна носовая форма лимфомы, в то время как для кошек данная патология является наиболее распространенной среди экстранодальных форм. Подавляющее большинство не инфекционных патологий назальной полости и околоносовых синусов у кошек имеет неопластическую этиологию, при этом на долю лимфомы приходится от 1/3 до 1/2 всех диагностируемых случаев [47, 75, 132]. Клиническая картина назальной лимфомы у данного вида характеризуется

следующими наиболее распространенными симптомами: назальные истечения (60-85%), чихание (20-70%), обструктивные шумы верхних дыхательных путей, включая стридор, стертор и свистящее дыхание (20-60%), деформация костных структур лицевого отдела черепа (0-20%), снижение аппетита (10-60%), а в ряде случаев – кашель. Выделения из носа обычно слизисто-гнойные, хотя в трети случаев наблюдаются носовые кровотечения. Также может возникнуть регионарная лимфаденопатия [5, 47, 135].

Однако, у собак могут встречаться атипичные локализации, например, в ротовой полости [97] или в печени [9]. У собак с гепатоселезеночной лимфомой обычно наблюдаются неспецифические признаки: вялость, отсутствие аппетита и слабость, часто развивается желтуха [9, 53].

Почечная лимфома – вторая по распространенности форма экстранодальной лимфомы у кошек, встречающаяся примерно в трети случаев [88, 198]. Однако, данных о встречаемости данного вида неоплазии у собак обнаружить не удалось. Хотя заболевание может ограничиваться почками (<25%), оно чаще проявляется одновременно с алиментарной или мультицентрической лимфомой. У кошек с лимфомой почки отмечаются признаки, соответствующие почечной недостаточности: гипорексия, потеря веса и полиурия/полидипсия [43]. При клиническом осмотре, в большинстве случаев, пальпируется выраженная реномегалия (двусторонняя, бугристая и нерегулярная).

Лимфома собак также может быть связана с паранеопластическим синдромом. Анемия – наиболее распространенный паранеопластический синдром, связанный с лимфомой. Также часто встречается паранеопластическая гиперкальциемия, которая клинически характеризуется полиморфизмом. К общим симптомам относятся анорексия, кахексия и астения. Специфические электролитные нарушения проявляются синдромом полиурии и полидипсии. При критическом повышении уровня кальция развивается нейродегенеративная симптоматика, прогрессирующая от летаргии до комы. Гиперкальциемия, индуцированная лимфомой, в большинстве случаев является результатом действия пептида, родственного паратиреоидному гормону, вырабатываемого

неопластическими клетками. Другие паранеопластические синдромы, которые могут возникнуть, включают моноклональные гаммапатии, нейропатии и раковую кахексию [7, 9, 198].

Для собак и кошек с подозрением на лимфому диагностическая оценка должна включать: тщательный клинический осмотр, общий анализ крови (ОАК), включая дифференцировку лейкоцитов и тромбоцитов, а также анализ биохимического профиля сыворотки. Для собак следует измерять концентрацию ионизированного кальция в плазме, а для кошек проводить скрининг на ретровирусы (вирус лейкоза и иммунодефицита кошек) Для окончательного диагноза крайне важно получить образцы тканей или цитологические образцы, а нередко и то, и другое.

Обязательный компонент комплексного клинического обследования – пальпация всех доступных для оценки лимфатических узлов, а также проведение ректального исследования. Последнее особенно значимо, так как, согласно данным зарубежных авторов, у существенной доли пациентов выявляются ректальные полипы, гистологически представляющие собой скопления неопластических лимфоцитов [198]. Необходим тщательный осмотр видимых слизистых оболочек для выявления анемичности, иктеричности, петехиальных кровоизлияний или язв. Наличие таких признаков может указывать на сопутствующую анемию или тромбоцитопению, развившиеся вторично на фоне миелофтиза или иммуноопосредованной патологии, а также служить маркером органной недостаточности или уремии. Пальпация брюшной полости позволяет выявить возможную органомегалию, утолщение стенок кишечника либо мезентериальную лимфаденопатию. Аускультация грудной клетки дает основания заподозрить наличие объёмного образования и/или плеврального выпота в средостении [20, 58]. Офтальмологический осмотр, включающий офтальмоскопию, выявляет патологические изменения (такие как увеит, ретинальные геморрагии, инфильтрация глазных структур) приблизительно у 30-50% собак с диагнозом лимфома [103].

Дифференциальная диагностика лимфаденопатии базируется на данных анамнеза, а также характеристиках пораженных лимфоузлов, включая их размеры, консистенцию и локализацию. Этиологический спектр лимфаденопатии охватывает широкий круг инфекционных агентов: бактериальной, вирусной, протозойной (*Toxoplasma* sp., *Leishmania* sp.), риккетсиозной (интоксикация лососем, *Ehrlichia* sp.) и микозной (*Blastomyces* и *Histoplasma* sp.) природы. Развитие гиперкальциемии на фоне системных микозов может создавать дополнительные диагностические сложности, симулируя клиническую картину лимфомы. Обнаружение плотных, асимметричных лимфатических узлов, особенно спаянных с окружающими тканями, требует исключения метастатического поражения, например, при тучноклеточной опухоли или карциноме. Кроме того, к развитию лимфаденопатии легкой или умеренной степени могут приводить иммуноопосредованные патологии, такие как пузырьчатка, системная красная волчанка и иммуноопосредованная полиартропатия [147, 198].

Общий анализ крови и биохимического профиля

Анемия представляет собой наиболее часто встречающееся гематологическое отклонение у пациентов с лимфомой. Данное состояние характеризуется преимущественно нормохромным и нормоцитарным (нерегенеративным) типом, что соответствует патогенезу анемии хронических заболеваний. Вместе с тем, возможны и иные патогенетические варианты, включая геморрагическую и гемолитическую анемию. Появление регенеративного ответа эритроидного ростка может указывать на сопутствующее кровотечение или активный гемолиз. При выраженном миелофтизе (опухолевой инфильтрации костного мозга) анемия может протекать в сочетании с тромбоцитопенией и лейкопенией. Для дифференциальной диагностики анемических состояний и признаков кровоточивости, помимо определения количества тромбоцитов, рекомендовано проведение ретикулоцитарного подсчёта и исследования коагуляционного гемостаза. Тромбоцитопения регистрируется в 1/3 - 1/2 части случаев, однако клинически значимые геморрагические проявления при этом развиваются сравнительно редко. Нейтрофилия встречается у 25-40% животных, а

лимфоцитоз встречается примерно у 20% больных животных. Циркулирующие атипичные лимфоциты могут указывать на поражение костного мозга и лейкемию. Важно дифференцировать мультицентрическую лимфому с поражением костного мозга (т. е. V стадию заболевания) от первичного лимфоцитарного лейкоза, поскольку лечение и прогноз для каждого из них будут разными [10, 44, 117, 144, 198]. Гипопротеинемия чаще наблюдается у животных с алиментарной лимфомой.

К биохимическим отклонениям в сыворотке крови можно отнести изменения, специфичные для пораженного органа, а также паранеопластические проявления, например, гиперкальциемию [143, 176]. При диагностике лимфомы у собак рекомендуется проводить оценку уровня ионизированного кальция, учитывая вероятность его увеличения даже при нормальных значениях общего кальция. Гиперкальциемия неясной этиологии является основанием для включения лимфомы в первоочередной дифференциально-диагностический ряд. Динамика данного показателя также обладает прогностической значимостью, выступая в роли биомаркера эффективности терапии и вероятности рецидива. Рост концентрации мочевины и креатинина может быть обусловлен инфильтрацией почечной ткани неопластическими клетками, развитием нефропатии на фоне гиперкальциемии или преренальной азотемией в результате дегидратации. Повышение активности ферментов печени или уровня билирубина часто свидетельствует о вовлечении ее паренхимы [40, 123, 139, 144].

Современная цифровая диагностика

Оценка рентгенограмм грудной клетки и брюшной полости может иметь важное значение для определения степени поражения внутренних органов. Примерно от 60% до 75% животных с мультицентрической лимфомой имеют отклонения на рентгенограммах грудной клетки, причем у одной трети имеются признаки легочных инфильтратов, а две трети имеют грудную лимфаденопатию (стернальные и трахеобронхиальные лимфоузлы) и расширение краниального средостения [20, 179]. Легочные инфильтраты обычно представлены интерстициальным и/или альвеолярным рисунком, однако также могут возникать узелки (редко) и бронхиальные инфильтраты, также может присутствовать

плевральный выпот. Краниальная медиастинальная лимфаденопатия выявляется у 20% собак с лимфомой [99]. Рентгенограммы брюшной полости выявляют признаки поражения медиальных подвздошных (подпоясничных) и/или мезентериальных лимфоузлов, селезенки или печени примерно в 50% случаев. В практике зарубежных авторов в типичных случаях мультицентрической лимфомы собак визуализация ограничивается рентгенограммами грудной клетки, поскольку нет прогностической разницы между собаками со стадией заболевания III и IV (т. е. поражением печени/селезенки), однако краниальная медиастинальная лимфаденопатия имеет прогностическое значение [163, 198]. Если есть клинические признаки, связанные с заболеванием органов брюшной полости или если периферическая лимфаденопатия не является частью симптоматики, необходима дальнейшая визуализация брюшной полости.

Ультрасонография брюшной полости может быть важна для получения интраабдоминальных образцов под ультразвуковым контролем для диагностики, если другие периферические поражения не очевидны (например, желудочно-кишечные, абдоминальные формы лимфомы и гепатоселезеночная лимфома) [2, 53, 183]. Также изучалась ультразвуковая оценка периферических лимфатических узлов [41, 116]. Однако его клиническая применимость сомнительна, поскольку цитологическая оценка периферических узлов проста, недорога и имеет более высокую диагностическую ценность.

Передовые методы визуализации, включающие компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) или ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, становятся все более распространенными в ветеринарной практике, и их полезность только сейчас определяется [110, 111]. Отечественные ученые подтверждают эффективность использования КТ в диагностических исследованиях лимфом и утверждают, что КТ-ассистированная биопсия новообразований легких и органов средостения у животных является точным и безопасным методом исследования [29].

Цитологическая и гистологическая оценка лимфатических узлов

Морфологический и фенотипический анализ неопластической ткани и её клеточных компонентов играет ключевую роль в диагностике и стратификации подтипов лимфом [11, 54]. В ветеринарной практике рекомендуется избегать биопсии лимфатических узлов из зон с потенциально реактивными изменениями (например, нижнечелюстные лимфоузлы), за исключением случаев, когда увеличение ограничивается исключительно этими структурами. При наличии поражения предпочтение следует отдавать взятию образцов из предлопаточных или подколенных лимфоузлов. Важно учитывать, что лимфоциты относятся к легко разрушающимся клеткам, поэтому при изготовлении цитологических мазков из аспирационного материала необходимо применять минимальное давление для распределения образца по поверхности предметного стекла. Цитологическое исследование с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) поражённых лимфоузлов или иных вовлечённых тканей представляет собой высокочувствительный и специфичный метод первичной диагностики, учитывая, что у большинства собак с нодальной лимфомой наблюдается мультицентрическое поражение периферических лимфоузлов [12, 114, 153]. В цитологических препаратах обычно доминируют крупные лимфоциты, диаметр которых превышает таковой эритроцита или нейтрофила более чем в два раза. Их цитоморфологические особенности могут включать наличие видимых ядрышек, базофильную цитоплазму с парануклеарными просветлениями или нуклеопротеиновый комплекс с нечётко очерченными ядрышками. Поскольку цитологические образцы не сохраняют архитектонику ткани, оценка таких гистологических признаков, как стирание узловой структуры или разрушение капсулы, невозможна. Вследствие этого дифференциация между выраженной реактивной гиперплазией, характеризующейся увеличением популяции крупных лимфоцитов, и лимфомой может представлять значительные трудности. При некоторых вариантах лимфом в цитограммах преобладают лимфоциты среднего размера, сопоставимые по диаметру с нейтрофилами. Мелкоклеточные лимфомы могут демонстрировать минимальное количество цитологических атипий, что

осложняет определение их злокачественного потенциала. Попытка цитологической классификации лимфом на подтипы низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности может быть предпринята на основе анализа морфологии клеток и иммунофенотипирования цитологических образцов, однако наиболее точная стратификация осуществляется при гистологическом исследовании ткани [27, 102, 198]. Несмотря на то, что есть вероятность определения конкретного подтипа лимфомы по цитологической картине, для окончательного подтипирования, верификации или установления диагноза необходим комплексный анализ. Такой анализ включает проточную цитометрию, иммуноцитохимическое исследование, гистологическую оценку биоптата, анализ клональности и цитогенетические исследования [61, 70, 102, 108, 198].

Для точной гистопатологической оценки следует удалить весь лимфатический узел, включая капсулу, поместить в забуференный формалин для дальнейшего изготовления гистопрепаратов и микроскопического исследования. Характерными признаками злокачественности являются стирание нормальной архитектуры узлов неопластическими лимфоцитами и разрушение капсул [198].

Цитологическая и гистологическая оценка экстранодальных участков

Ключевое значение для верификации диагноза лимфомы пищеварительного канала имеет адекватный забор тканевого материала, обеспечивающий возможность надежной дифференциальной диагностики с лимфоцитарным энтеритом. В клинической практике методом выбора чаще выступает открытая хирургическая биопсия стенки кишечника, позволяющая получить полноценный образец ткани [11, 120, 157, 184]. При вовлечении в патологический процесс мезентериальных или иных интраабдоминальных лимфатических узлов, их биопсия с помощью методов визуального контроля (УЗИ) характеризуется более низким риском интра- и послеоперационных осложнений по сравнению с биопсией кишечной стенки. Стандартная эндоскопическая биопсия часто обладает недостаточной диагностической ценностью вследствие малого объема и поверхностного характера получаемого образца, что может привести к ошибочной интерпретации реактивного лимфоидного инфильтрата как неопластического

процесса. Повышение информативности эндоскопических методов возможно за счет применения более агрессивных методик забора ткани в сочетании с расширенным гистопатологическим исследованием, дополненным иммунофенотипированием и молекулярно-генетическим анализом [115, 120, 182, 184]. Следует отметить, что диагностическая точность анализов на определение клональности лимфоидной популяции при исследовании биоптатов кишечника у собак в настоящее время остается ниже, чем при исследовании других солидных лимфоидных опухолей.

Однако, использование цитологических методов не ориентировано на возможность дифференциальной диагностики неходжинских лимфом и, соответственно, определение их принадлежности к Т- или В-клеточной форме затруднительно. Следует учитывать, что клиническая диагностика, как один из субъективных методов необходим для первичной дифференциации опухолевого процесса, с последующим изучением цитологического состава лимфом и зачастую является единственной доступной возможностью в процессе постановки диагноза. Поэтому клиничко-цитологическая диагностика лимфом у животных должна быть ориентирована в первую очередь на дифференциацию лимфаденопатий, при которых цитограмма, сопровождающаяся наличием иммунобластных клеток с характерными признаками, является основополагающей и позволяет поставить заключительный диагноз. Основным признаком бластных клеток является строение ядра и наличие ядрышковой активности, что говорит о функциональной активности клеток [39, 76, 129].

Диагностическая объективность ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ) под ультразвуковым наведением подтверждена для оценки патологических изменений печени, селезенки и абдоминальных лимфатических узлов [41, 53]. Однако аспирация ткани селезенки, не имеющей ультразвуковых признаков поражения, характеризуется низкой диагностической эффективностью. Предпочтительным методом первичной диагностики является биопсия периферических лимфатических узлов, позволяющая минимизировать инвазивность процедур,

связанных с забором материала из паренхиматозных органов (печень и селезенка). Тем не менее, при отсутствии доступных периферических лимфаденомегалий, оправдана биопсия вовлеченных абдоминальных образований.

В случае подозрения на кожную лимфому рекомендуется выполнение инцизионной биопсии кожи (образец 4-8 мм) из наиболее клинически репрезентативных и инфильтрированных очагов, избегая участков с признаками вторичной инфекции. Цитологическая картина часто представлена мономорфной инфильтрацией зрелыми лимфоцитами, нередко без выраженной клеточной атипичности. Этот момент в свою очередь обуславливает необходимость обязательного гистологического, а в ряде случаев – иммуногистохимического исследования для верификации диагноза [25, 27].

Методы молекулярно-генетической цифровой диагностики

Молекулярно-генетические методы могут применяться для первичной диагностики лимфопролиферативных заболеваний, но чаще используются для углубленной характеристики опухоли после установления морфологического диагноза [16, 17, 50, 170, 185, 197]. Анализ образцов тканей (включая лимфатические узлы и нелимфоидные структуры), а также клеток периферической крови и выпотных жидкостей с использованием комплекса молекулярных и цитогенетических методик способствует точной стратификации лимфом на отдельные подтипы. Это особенно актуально в сложных диагностических случаях, например, при необходимости дифференциации между реактивным лимфоцитозом и лимфомой. К ним относятся гистохимические и цитохимические, иммуногистохимические (ИГХ) и иммуноцитохимические, проточные цитометрические и цитогенетические методы, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР). Например, определение иммунофенотипа, скорости пролиферации и клональности [27, 55, 61, 126, 150, 151].

В настоящий момент разрабатываются диагностикумы, которые способны детектировать онкологические клетки и онкомаркеры у животных и людей, что может способствовать их выявлению на ранней стадии заболевания [1, 24, 98, 158, 189].

В клетках млекопитающих можно обнаружить различные группы белков, называемых белками теплового шока (БТШ). Эти белки выполняют роль "шаперонов", помогая другим белкам правильно сворачиваться, собираться в комплексы и разбираться. Они также участвуют в перемещении белков между различными отделами клетки [64, 65, 142]. Кроме того, БТШ могут захватывать внутриклеточные фрагменты белков, характерные для опухолей или вирусов, и доставлять их к клеткам, представляющим антигены. Это помогает иммунной системе распознавать и уничтожать зараженные или раковые клетки [31, 45, 72, 109]. В последние годы получение БТШ стало широко использоваться в гуманной медицине, в то время как в ветеринарии, исследования в данном направлении, находятся в зачаточном состоянии.

Важно исследовать каким образом происходит присоединения антител к онкологическим клеткам. С появлением проточной флуориметрии появилась возможность решить данную проблему. По мере развития цитометрии на основе флуоресценции, она достигла технологического барьера в 30 параметров анализа, что затормозило развитие этой области до тех пор, пока спектральная проточная флуориметрия не совершила фундаментальную трансформацию, которая, вероятно, позволит в течение нескольких лет проводить анализ по 100 параметрам одновременно. Кроме того, последние технологические достижения позволяют сочетать скорость проточных систем с другими методами обнаружения, помимо флуоресцентного анализа, что делает проточные приборы еще более незаменимыми в любой биологической лаборатории [62, 136-138, 173, 188, 191].

1.5 Тактика лечения лимфом у собак и кошек

В первую очередь стоит отметить, что данная патология является высоко летальной. В отечественном исследовании представлены данные о поступивших на прием кошек и собак, у которых был поставлен диагноз – лимфома: в 54 % случаев пациенты погибли, в 23 % – находились в состоянии ремиссии, в 15 % – данные о состоянии пациентов отсутствовали, в 8 % – находились на лечении [73].

В целом, кошки довольно хорошо переносят химиотерапию при лечении лимфомы, большинство хозяев довольны своим решением начать лечение, а качество жизни животных обычно улучшалось после начала терапии [14, 81].

Стратегия лечения лимфом у собак формируется на основе гистологического подтипа, стадии болезни, общего состояния животного и ресурсов владельца. При отсутствии терапии большинство пациентов с лимфомой промежуточной или высокой степени злокачественности погибает в сроки от 1 до 1,5 месяцев с момента постановки диагноза. Поскольку лимфомы у собак являются системным заболеванием, для достижения ремиссии необходима системная терапия. Для большинства мультицентрических лимфом гистопатологическая верификация не определяет выбор стартового протокола, за исключением низкодифференцированных форм [77, 186, 198]. Стандартом лечения лимфом промежуточной и высокой степени злокачественности остаётся системная полихимиотерапия, эффективность которой выше монорежимов. Локальная терапия (резекция или облучение) возможна лишь при локализованных экстранодальных поражениях с условием последующего тщательного мониторинга для выявления системной диссеминации [198].

За последние 30 лет было разработано множество химиотерапевтических протоколов для собак с лимфомами [13, 77, 81]. Существенные ограничения возникают при сравнении исследований эффективности различных опубликованных протоколов в ветеринарной литературе. Кроме того, критерии назначения, изменения и добавления препаратов значительно различаются в разных источниках. Поэтому оценки эффективности различных протоколов подвергаются множественным сомнениям, что делает прямое сравнение трудным и ненадежным. Постоянной темой в заключении большинства опубликованных протоколов является некоторая вариация того, что «для подтверждения этих многообещающих результатов потребуются проспективные рандомизированные исследования». Несмотря на существование множества доступных комбинированных протоколов, большинство из них представляют собой модификации протоколов СНОР, изначально разработанных для использования в

онкологии человека. В настоящее время не существует рандомизированных проспективных данных по собакам, которые бы однозначно рекомендовали один протокол по сравнению с другим.

Режим химиотерапии СНОР представляет собой комбинированный протокол, включающий циклофосфамид (С), доксорубицин (Н, гидроксидаунорубицин), винкристин (О, Онковин) и преднизолон (Р) [198]. Применение стандартного протокола СНОР индуцирует ремиссию у собак до 95%, при этом медиана общей выживаемости составляет до года. Долгосрочную выживаемость (2 года от начала лечения) наблюдали у 1/4 части животных, прошедших терапию по данному протоколу. Показатели частоты достижения ремиссии и ее продолжительности коррелируют с наличием или отсутствием определенных прогностических факторов [81, 198]. В современных исследованиях отечественных ученых имеются данные о том, что на фоне применения химиотерапевтических протоколов СНОР Madison Wisconsin и COP, продолжительность ремиссии у собак с лимфомами составляет в среднем 2-7 месяцев, а летальный исход 25-50% [18].

Самым большим препятствием для проведения проспективных рандомизированных сравнительных исследований лимфом в ветеринарной онкологии является финансирование. Клинические исследования, по своей сути, являются дорогостоящими, и поскольку большинство известных эффективных препаратов представляют собой незарегистрированные человеческие дженерики (т. е. непатентованные), количество рандомизированных испытаний невелико, что приводит к отсутствию каких-либо сравнительных данных [69, 198].

У собак, достигших полной клинической ремиссии в ответ на химиотерапию, как правило, отсутствуют симптомы лимфом, и отмечается значительное восстановление качества жизни, что определяет благоприятный первоначальный терапевтический эффект. Химиотерапевтическое вмешательство в большинстве случаев характеризуется хорошей переносимостью, несмотря на возможность возникновения необходимости в коррекции дозировок или временной приостановке лечения у отдельных особей. Лишь у незначительной части

пациентов развиваются тяжелые нежелательные реакции, требующие стационарного наблюдения [81, 149]. Важно отметить, что выздоровление случается редко, и хотя, полная клиническая ремиссия является нормой, то полная молекулярная ремиссия может быть выявлена только с помощью молекулярных методов, редко достигается у собак [14, 198].

Основными целями химиотерапии лимфом являются: индукция продолжительной (более полугодом) первичной ремиссии (фаза индукции), достижение ремиссии при рецидиве заболевания после индукционного лечения (фаза реиндукции), а также преодоление резистентности после неудачной индукции или реиндукции с применением препаратов, не входивших в исходные терапевтические протоколы [92, 198].

Вопрос о необходимости проведения длительной поддерживающей химиотерапии после первоначального курса агрессивной индукционной химиотерапии продолжительностью до 6 месяцев остается открытым. Не было проведено никаких рандомизированных проспективных исследований, чтобы оценить терапевтическую пользу долгосрочной поддерживающей химиотерапии у собак. Большинство сравнений результатов у собак, получавших лечение по протоколам на основе СНОР, не показывают каких-либо явных преимуществ фазы поддержания или консолидации после индукционной терапии [77, 92]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что поддерживающая терапия не приносит пользы большинству собак с лимфомами.

К наиболее эффективным на сегодняшний день химиотерапевтическим препаратам при лимфомах у собак относятся доксорубицин, L-аспарагиназа, винкристин, циклофосфамид и преднизолон, большинство из которых в той или иной степени представлены в большинстве протоколов мультиагентной химиотерапии первой линии. Другие препараты с подтвержденной активностью часто считаются препаратами второго ряда и включают рабакфосадин (Tanovea-CA1), ломустин, винбластин, актиномицин D, митоксантрон, мустарген, хлорамбуцил, метотрексат, дакарбазин (DTIC), 9-аминокамптотецин, цитозин и гемцитабин. Индукционная монотерапия, как правило, не обеспечивает

достижения стойкой ремиссии в сравнении со стандартными комбинированными схемами. Инкорпорация иных цитостатических агентов с доказанной моноактивностью в стандартные протоколы, базирующиеся на схеме СНОР, не сопровождалась значимым повышением их эффективности [86, 175, 196].

Мультицентрическая Т-клеточная лимфома по сравнению с мультицентрической В-клеточной лимфомой имеет значительно меньшую продолжительность ответа после химиотерапии, включая протокол СНОР [69, 90]. В настоящее время в ветеринарной онкологии отсутствует консенсус относительно выбора между стандартными СНОР-подобными протоколами и альтернативными схемами для лечения собак с Т-клеточными лимфомами ввиду дефицита адекватных рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих превосходство той или иной терапевтической стратегии для данного иммунофенотипа. В литературных данных описано несколько альтернативных протоколов индукционной терапии (таких как MOPP, LOPP, VELCAP–TSC) при мультицентрической Т-клеточной лимфоме у собак [156, 164, 192]. Общим принципом данных модифицированных схем является добавление или замещение доксорубина алкилирующими агентами (например, ломустинном, прокарбазином). Несмотря на отдельные сообщения об увеличении продолжительности ремиссии у собак с верифицированной Т-клеточной лимфомой или лимфомой, ассоциированной с гиперкальциемией (вне зависимости от проведенного иммунофенотипирования), полученные результаты по своим показателям остаются в пределах вариабельности, характерной для классических СНОР протоколов. На данный момент ни одно контролируемое рандомизированное исследование не зафиксировало улучшения при использовании такого подхода. В конечном счете, разработка более эффективных протоколов лечения Т-клеточной лимфомы требует тщательной, рандомизированной, проспективной оценки [107, 113, 198].

В целом, ветеринарная литература содержит недостаточно информации о лечении различных экстранодальных форм лимфом у собак, и поэтому возможность прогнозирования течения лимфопролиферативного процесса

довольно ограничена. В тех случаях, когда установлено, что заболевание локализовано в одном месте, можно использовать местную терапию (например, хирургическое вмешательство, местную лучевую терапию), одновременно откладывая системную терапию (например, химиотерапию) до тех пор, пока не будет зафиксировано начало системного прогрессирования или рецидива. Если же вовлечено несколько экстранодальных участков или они являются частью более генерализованного процесса, следует выбрать системную химиотерапию [198].

Сообщалось, что химиотерапия у собак с диффузным лимфоидным заболеванием пищеварительного канала средней или высокой степени тяжести по большей части неэффективна [184]. Существуют данные о мелкоклеточной Т-клеточной кишечной лимфоме у собак, которая имеет более пассивное течение, подобное мелкоклеточной Т-клеточной кишечной лимфоме у кошек. В двух исследованиях с участием 17 и 20 собак соответственно медиана выживаемости после консервативной терапии, основанной преимущественно на применении преднизолона и хлорамбуцила, составляла от 1,5 до 2 лет [104, 157]. Солитарная алиментарная лимфома у собак является редкой клинической формой. Тем не менее, при локализованном характере опухолевого процесса и возможности его радикального хирургического иссечения прогноз (с последующей химиотерапией или без нее) может быть обнадеживающим. Колоректальная лимфома связана с общей выживаемостью более 3 лет после начала химиотерапии [105].

Лимфома ЦНС у собак обычно возникает в результате распространения мультицентрической лимфомы, однако сообщалось и о первичной лимфоме ЦНС [96]. Если опухоли имеют ограниченную локализацию, что встречается редко, то следует рассмотреть возможность местной лучевой терапии. В немногих исследованиях сообщалось об использовании химиотерапии. В одном исследовании цитозин арабинозид в дозе 20 мг/м² вводился интратекально. Данное лечение сочеталось с системной химиотерапией и лучевой терапией ЦНС [13, 99, 198]. В целом, уровень ответа низкий и кратковременный (от нескольких недель до месяцев), хотя время от времени встречаются устойчивые ответы.

Лечение кожных и слизисто-кожных лимфом зависит от степени заболевания. Одиночные поражения имеют лучший прогноз и могут лечиться хирургическим иссечением или лучевой терапией, хотя перед местной терапией следует провести тщательное стадирование системного заболевания и провести активное наблюдение за последующим развитием рецидивирующего или системного поражения. Фракционная лучевая терапия обеспечивает долгосрочную ремиссию [152, 172, 190]. Диффузную кожную лимфому лучше лечить с помощью системной терапии, хотя скорость и длительность ответа обычно меньше, чем при мультицентрической лимфоме. Наиболее широко используемые протоколы лечения эпителиотропной и неэпителиотропной лимфом кожи включают ломустин (с L-аспарагиназой или без нее) наряду с преднизолоном и пероральными аналогами ретиноевой кислоты (ацитретин, этретинат, изотретиноин) [100, 152, 161]. Также могут использоваться мультиагентные протоколы (обычно на основе СНОР), но их обычно применяют после того, как терапия с использованием одного агента оказалась неэффективной. Несмотря на то, что показатель объективного ответа может достигать 40-80%, медианная продолжительность достигнутых ремиссий, как правило, невелика и составляет до полугода, хотя в клинической практике регистрируются и пролонгированные ремиссии. В рамках терапии рефрактерных или рецидивирующих форм заболевания в литературе описано ограниченное применение альтернативных схем. К ним относятся полихимиотерапия по протоколу СОАР (циклофосфамид, винкристин, цитарабин, преднизолон), топический мехлоретамин, а также таргетные агенты – рабакфосадин, рекомбинантный интерферон альфа-2 человека и маситиниб [78, 86, 152, 161]. Следует отметить, что указанные данные основаны на результатах лечения немногочисленных выборках пациентов, а достигнутые ответы в большинстве случаев имели кратковременный характер.

Лимфомы пищеварительного канала низкой степени злокачественности у кошек (LGAL) характеризуются относительно благоприятным ответом на терапию. Достижение стойких ремиссий часто возможно при применении хорошо переносимых консервативных схем лечения [42]. Стандартный протокол,

включающий хлорамбуцил (в дозировке 20 мг/м² перорально каждые 2 недели или 2 мг через день) и преднизолон (с начальной дозой 1-2 мг/кг/сут с последующим снижением до 0,5 мг/кг через день в течение нескольких недель), демонстрирует эффективность примерно в 80% случаев, обеспечивая медиану выживаемости в диапазоне от 1,5 до 3 лет [198]. В случае рецидива заболевания на фоне данной терапии, позитивный клинический ответ часто наблюдается при переходе на другие алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид или ломустин. Также возможен повторный курс хлорамбуцила, если его применение было ранее прекращено [46]. В конечном итоге, когда более консервативные протоколы перестают быть эффективными, можно использовать более агрессивные протоколы на основе СНОР или МОРР.

Более агрессивная мультиагентная комбинированная химиотерапия рекомендуется при подтипах лимфомы I/HGAL и LGL. Применяемые у кошек фармакотерапевтические средства для лечения лимфом средней и высокой степени злокачественности по своему составу сходны с таковыми, используемыми в ветеринарной онкологии у собак. Современные протоколы индукции ремиссии у данного вида животных представляют собой адаптированные варианты комбинированной химиотерапии по схеме СНОР, первоначально разработанной для применения в гуманной медицине [131, 132, 177]. В целом, режимы на основе СНОР считаются приемлемыми для кошек с агрессивными лимфомами, независимо от их анатомической локализации (периферическая узловатая, медиастинальная, экстранодальная формы), однако не рекомендуются в качестве терапии первой линии для индолентных вариантов, таких как LGAL. Как и в случае с собаками, сообщалось об использовании множества протоколов на основе СНОР у кошек, хотя высококачественных сравнительных данных для анализа результатов практически не существует. Приводятся сведения, что кошки лучше переносят протоколы СНОР, которые заменяют винбластин винкристином. Нежелательные явления со стороны пищеварительного канала были менее частыми и менее выраженными у кошек, получавших винбластин [194]. Переносимость доксорубина у кошек в целом ниже по сравнению с собаками, что обуславливает

необходимость применения сниженных доз (25 мг/м² или 1 мг/кг внутривенно). Кардиотоксичность данного цитостатика не является клинически значимой проблемой у данного вида, однако более выраженной оказывается потенциальная нефротоксичность.

В европейской ветеринарной практике широко применяется модифицированный протокол COP (СНОР без включения доксорубина). Согласно данным ретроспективного анализа, его эффективность сопоставима с режимами, содержащими антрациклины [193]. Однако в нескольких исследованиях сообщалось, что включение доксорубина важно для прогнозирования более устойчивых ответов [132, 194].

Частота и длительность ответа у кошек с I/HGAL, получавших комбинированные протоколы, обычно не так показательны, как у собак с периферической узловой лимфомой средней или высокой степени злокачественности. Можно ожидать, что уровень ремиссии составит от 50% до 65%, при этом примерно одна треть достигнет ремиссии. Ремиссия и выживаемость долгосрочны только в случаях достижения полного ответа. Медиана выживаемости у кошек в ремиссии составляет примерно от 7 до 10 месяцев, а некоторые живут более 1 года [128, 132, 177, 193, 194].

По данным зарубежных ученых у кошек с лимфомой средостения, получавших лечение по протоколам COP или СНОР, общая частота ответа составляла 95% с медианой выживаемости 373 дня (980 дней, если была достигнута ремиссия). Тем не менее, лимфома средостения у молодых кошек с положительным статусом по вирусу лейкоза кошек характеризуется, как правило, неблагоприятным прогнозом. Применение стандартных химиотерапевтических протоколов СНОР или COP обеспечивает медиану выживаемости, не превышающую 2-3 месяцев [132]. Отечественные исследователи проводили лечение ВИК-положительных кошек, больных средостенной лимфомой, с использованием протокола COP. Оценка перенесения лечения была зафиксирована как удовлетворительная, а уровень клинического ответа был сравним с показателями неинфицированных кошек, продемонстрированными в ранее опубликованных источниках [20, 23].

Существующая доказательная база, касающаяся терапии экстранодальных лимфом у кошек, остается ограниченной. Эффективность лечения и его исходы в данной популяции животных обладают меньшей предсказуемостью по сравнению с собаками, что в значительной степени обусловлено выраженным полиморфизмом гистологических вариантов опухоли и разнообразием возможных анатомических локализаций.

При назальных лимфомах у кошек, если рассматривается возможность местной лучевой терапии без системной химиотерапии, рекомендуется тщательное определение стадии, чтобы убедиться, что заболевание ограничено носовыми ходами. Чаще всего в качестве терапии применяются стандартные протоколы химиотерапии [46, 198].

Лечение и результаты почечной формы лимфом у кошек аналогичны другим лимфомам высокой степени злокачественности. Примерно у 2/3 животных при терапии на основе протоколов COP или CNOP медиана выживаемости составляла 4-7 месяцев. Из-за неспособности дифференцировать какая часть почечной недостаточности при поступлении связана с лимфомой, а какая – с основным заболеванием почек у пожилых кошек, большинство онкологов начинают протоколы на основе COP и добавляют доксорубицин только в том случае, если показатели почек нормализуются во время ремиссии [187, 198].

В некоторых источниках сообщается о химиотерапевтическом лечении и исходе лимфом ЦНС у кошек, и хотя в отдельных случаях наблюдался устойчивый ответ на системную химиотерапию, обычно менее 50% отвечают на лечение, а медиану выживаемости можно ожидать от 1 до 4 месяцев [160]. Используется также лучевая терапия, и, как правило, можно ожидать быстрого ответа из-за присущей лимфоцитам радиочувствительности.

О лечении кожных лимфом у кошек опубликовано очень мало результатов исследований, тем не менее, существуют сообщения о ремиссии при приеме ломустина. Кошек с одиночным заболеванием, теоретически, можно лечить хирургическим иссечением или лучевой терапией, хотя определение клинической стадии необходимо, чтобы исключить возможное дальнейшее системное

поражение. При множественных локализациях следует рассмотреть возможность комбинированной химиотерапии [198].

Лечение подкожных лимфом у кошек в литературных источниках описывается разнообразно, и поэтому стандарт лечения в настоящее время не установлен [37, 127, 159]. Хотя в большинстве случаев заболевание изначально ограничивается локальным первичным очагом, рецидив после местной терапии, будь то хирургическое иссечение, лучевая терапия или и то, и другое, происходит почти в половине случаев, а отдаленные метастазы возникают в одной трети случаев [198]. Примерно 75% больных кошек погибает, поэтому следует считать, что лимфома подкожной клетчатки обладает агрессивным течением. Поскольку заболевание имеет высокую частоту рецидивов и метастатический характер, вполне вероятно, что мультимодальный подход, включающий местную терапию (хирургию и/или лучевую терапию) и системную химиотерапию, обеспечит наилучшие результаты.

Подавляющее большинство кошек с лимфомами гортани или трахеи реагируют либо на лучевую терапию (если она локализована), либо на системную химиотерапию (90% полного ответа на протоколы, основанные на COP или CNOP) [179].

Сообщается об интраокулярной, ретинальной и конъюнктивальной локализации лимфом у кошек [93]. Сведения фрагментарно отражены в результатах исследований. В тех случаях, когда была проведена энуклеация, часто наблюдали долгосрочные результаты, сообщалось о ремиссии от 6 месяцев до 4 лет.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена на кафедре «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет.

Изучение распространенности лимфом у собак и кошек, а также анализ и верификация диагностических методов проведены с использованием данных амбулаторных журналов и историй болезни, результатов собственных клинических исследований, инструментальной диагностики, результатов гистологических и цитологических исследований, диагностики физиологии клеток с использованием спектрометрических и флуоресцентных методов.

Проведён всесторонний анализ собранных данных, при этом их надёжность верифицирована посредством статистической обработки, выполненной в программной среде Microsoft Excel. Для определения статистической значимости различий между исследуемыми группами применялся критерий Стьюдента.

Схема исследований, проводимых во время работы над диссертацией, представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема исследований

В качестве объектов исследований были отобраны опытные группы животных, включающих 64 собаки и 122 кошки с лимфомами. Контролем служили клинически здоровые собаки и кошки, подобранные по принципу аналогов.

Диагностический и лечебный план состоял из:

- сбора анамнестических данных;
- общего клинического осмотра;
- общего и биохимического анализа крови;
- общего клинического анализа мочи;
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ВЛК, ВИК;
- УЗИ органов брюшной полости;
- рентгенографии органов грудной полости в 3-х проекциях (правая и левая латеральные + одна прямая);
- в случаях не информативности УЗИ и/или рентгенографии выполняли компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- для формирования морфологического диагноза из патологически измененных тканей или новообразований визуальной локализации (поверхностно расположенных) методом тонкоигольной биопсии (ТИБ) получали пунктат, с последующей фиксацией и окраской клеточного материала по Паппенгейму;
- при необходимости выполняли тонкоигольную биопсию под контролем УЗИ или эксцизионную биопсию с последующим гистологическим исследованием операционного материала;
- проводили изучение цитологического или гистологического материала визуально-описательным методом, при помощи микроскопа оборудованного цифровой камерой с высоким разрешением, позволяющей выводить изображение на монитор;
- на основании полученных результатов, применяя классификацию лимфом по Kiel, классификацию лимфом Национального института рака (Morris and Dobson, 2001), а также клиническую систему стадирования лимфомы домашних животных ВОЗ по Withrow and MacEwans (2013), формировали заключение и определяли тактику ведения пациента;

– первоначально применяли индукционную терапию, затем при достижении ремиссии применяли протокол поддерживающей терапии.

Для собак и кошек наиболее часто использовался протокол Lymphoma CHOP-19 Wisconsin Madison (рисунок 2). Однако мы использовали и другие тактики лечения, в том числе разработанный нами протокол.

**University of Wisconsin - Madison
Lymphoma CHOP-19 Protocol**

First induction?: YES NO
Date of diagnosis: _____
If relapse, date of confirmed relapse: _____
Immunophenotype: _____
Stage and substage: _____
_____ kg _____ m²
**If less than 15 kg, decrease Doxorubicin to 25 mg/m²*

	Treatment	Date	Dose	Day 7 CBC values	Response
Week 1	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV Prednisone 2 mg/kg PO, SID	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 2	Cytosin 250 mg/m ² PO Furosemide 1 mg/kg PO Prednisone 1.5 mg/kg PO, SID	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 3	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV Prednisone 1 mg/kg PO, SID	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 4	Doxorubicin 30 mg/m ² IV Prednisone 0.5 mg/kg PO, SID	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 6	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 7	Cytosin 250 mg/m ² PO Furosemide 1 mg/kg PO	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 8	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 9	Doxorubicin 30 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 11	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 12	Cytosin 250 mg/m ² PO Furosemide 1 mg/kg PO	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 13	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 14	Doxorubicin 30 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 16	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 17	Cytosin 250 mg/m ² PO Furosemide 1 mg/kg PO	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 18	Vincristine 0.5 - 0.7 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____
Week 19	Doxorubicin 30 mg/m ² IV	_____	_____	D7N: _____ PLT: _____	_____

If in complete remission at week 19, all therapy stops and monthly re-evaluations are instituted.
Total Doxorubicin dose to date: _____ mg _____ mg/m²

Perform CBC and physical examination prior to each chemotherapy treatment.

Neutrophils greater than 1500	Okay to give chemotherapy
Neutrophils 750 - 1500 with no fever	Do not give chemotherapy Can go home with instructions for close monitoring (No antibiotics)
Neutrophils less than 750	Do not give chemotherapy. Recheck CBC in 2-3 days. Call VMTH. Start on antibiotics (enrofloxacin 10 mg/kg PO SID for 5 days or ciprofloxacin 15-20 mg/kg PO BID for 5 days).
Febrile (>102.5) and unwell, neutrophils less than 1500	Hospitalize on IV fluids and IV antibiotics (Enrofloxacin and ampicillin are antibiotics of choice). Recheck CBC in 24 hours. Call VMTH
Platelets less than 50000	Do not give chemotherapy, recheck CBC in 2-3 days.

Рисунок 2 – Протокол терапии лимфом у кошек и собак Lymphoma CHOP-19 Wisconsin Madison

Исследования на животных осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Общий и биохимический анализы крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «Mindray BC-2800 Vet» (Китай, 2018), ветеринарном биохимическом анализаторе MNCHIP Celercare V5 и полуавтоматическом биохимическом анализаторе «BioChem SA».

Материал – кровь в пробирке с КЗЭДТА, для диагностики хронических вирусных инфекций ВЛК и ВИК, направляли в специализированный ветеринарный центр лабораторной диагностики (приложения 2, 3).

Ультразвуковое исследование поверхностных структур, органов грудной и брюшной полости, осуществляли на сканере «Chison QBIT 9 NEW Matrix», при помощи датчиков D6C15L, D7L40L.

Рентгенографию проводили на ветеринарном рентген аппарате «Examion X-DR Static Classic» (Россия, 2021).

Компьютерную томографию выполняли на шестнадцатисрезовом компьютерном томографе «Simens» (Германия, 2018).

Для магнитно-резонансной томографии использовали МР-томограф Signa HDxt (General Electric, США, 2008) и GE Brivo 2355 (США, 2018).

Цитологические и гистологические препараты изучали при помощи микроскопа, снабженного цифровой камерой «Eakins» (Китай, 2014).

Для изучения физиологических свойств лимфоцитов при лимфоме были использованы методы оценки дыхательной активности методом ССК-8, а также проточная цитофлуориметрия и флуоресцентная микроскопия. Данные методы исследования требуют выделения популяции лимфоцитов животного (здорового, с лимфомой, с подозрением на заболевание), а также выделение белков теплового шока.

Расчет оптической плотности для оценки дыхательной активности лимфоцитов проводили с помощью микропланшетного ридера «ЕРОСН 2» (BioTek

Instruments Inc., США, 2021) (приложение 4) и раствора для ССК-8 (Vazume, Китай, 2024) (приложение 5).

Для флуоресцентной микроскопии использовали красители DAPI (Servicebio, Китай, 2025) и изотиоцианат флуоресцеина (ФИТЦ; Solarbio, Китай, 2024), а также микроскоп для лазерной микродиссекции CTR6500 (Leica LMD Systems, Германия, 2005) (приложение 6).

Прямое иммунофенотипирование проводили на проточном цитофлуориметре 7S (BioSino, Китай, 2015) (приложение 7).

Протокол выделения белков теплового шока и миниаптител

В УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» поступили животные: собака и кошка с диагнозом лимфома. Диагноз был поставлен на основе клинического осмотра и лабораторных исследований. Биопсийный материал был отобран и помещен в среду DMEM F 12 (Биолот, Россия) для дальнейшего наращивания клеточной линии.

Полученные образцы подготавливали к культивированию следующим образом.

Полученный биопсийный материал от лимфомы, подвергали трипсинизации на 15 минут, после чего центрифугировали в течении 15 минут при 3500 об/мин на центрифуге Eppendorf 5810R. Данную процедуру повторяли трехкратно. После чего осадок, полученный после центрифугирования, помещали в питательную среду DMEM F 12 (Биолот, Россия) с добавлением 10 % от общего объема сыворотки эмбрионов телят (Биолот, Россия) и 1 % от объема антибиотиков пенициллина и стрептомицина для клеточных культур (Биолот, Россия) и культивировали с подменой среды раз в 7 дней.

После достижения достаточного роста культуры клеток, ее подогревали при 42°C 1 час, далее при 37°C в течении 2 часов. Далее проводили лизирование клеток в фосфатно-солевом буфере (ФСБ), и помещали в DMEM с 4 мМ L-глутамина и 2 мМ фенилметилсульфонил фторида и инкубировали в течении часа на шейкере. Затем клетки замораживали в фосфатно-солевом буфере при -20°C и проводили оттаивание 3-хкратно.

После лизирования проводили осаждение белков 40% сульфатом аммония с последующим центрифугированием при 10000 об/мин в течении 20 минут. Полученный осадок перерастворяли в ФСБ, и диализовали против ФСБ в течении двух суток.

Затем проводили наращивание фаговой библиотеки. Использовали культуру TG1, на основе *Escherichia coli*, культивирование которой проводили на среде 2YT. Рост бактерий осуществляли в 20 мл среды при температуре 37°C с использованием шейкера в течение 16 часов. После чего пересеивали полученную культуру на свежую среду, и вносили в термостат при температуре 37°C в течение 180 минут до видимых признаков логарифмической фазы роста. При появлении конъюгативных пилей добавляли в полученную культуру ресуспендированные библиотечные фаги в объеме 200 мкл и продолжали инкубацию в течение 30 минут. Для выделения взвеси из полученного культурального раствора использовали центрифугирование при центробежной силе (RCF) 3500 g в течение 10 минут. В полученный осадок вносили 20 мл среды 2 YT. В среду добавляли ампициллин в количестве 30 мкл, а также дополнительно вводили 0,5 мл раствора глюкозы для дополнительного источника углерода. Культуру инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 16 часов. Далее бактериальные клетки пересеивали на свежую аналогичную среду, и наращивали при температуре 37°C без использования шейкера в течение 180 минут, после чего в пробирке наблюдали конъюгативные пили. В полученную культуру помещали хелперный фаг M13KO7 в количестве 200 мкл и культивировали при температуре 37°C в течение 30 минут. Далее полученные клетки подвергали центрифугированию при RCF 3500 g в течение 10 минут. К осадку вносили 100 мл среды 2YT, в которую добавляли ампициллин в количестве 100 мкл, канамицин – 50 мкл и IPTG – 100 мкл. Полученную культуру оставляли в термостате на трое суток, после чего осаждали бактериальные клетки путем центрифугирования при RCF 3500 g в течение 20 минут. Полученный осадок и надосадочную жидкость разделяли. В осадок вносили 10 мл среды 2YT, с разведенным в нем раствором глицерина в объеме 2 мл. Полученную суспензию помещали в температуру –18°C до полного застывания.

Для осаждения фагов к супернатанту добавляли ПЭГ/NaCl в количестве 1/5 объема раствора надосадочной жидкости, после чего оставляли при температуре 0°C в течение 16 часов до появления видимой взвеси. Для выделения преципитата раствор центрифугировали при RCF 20000 g в течение 10 минут. Полученный осадок русуспендировали в 1 мл дистиллированной воды. Полученный раствор с выделенными фагами диализовали в фосфатно-солевом буфере с использованием диализной мембраны при пониженной температуре (2-4°C) в течение 48 часов. При этом кислотность буфера соответствовала значению 7,2, а молярная масса значению – 0,2 [71].

После получения библиотеки фагов, проводили селекцию антител, гомологичных белкам теплового шока, осуществляли на основе неиммунной фаговой библиотеки, состоящей из одноцепочечных вариативных частиц (scFv). Получали и отбирали фаговые антитела на основе, выделенных из подвергшимся действию лимфомы лимфоцитов, белков теплового шока с использованием стандартной методики. Для качественной фиксации белки теплового шока наносили на мембрану из поливинилиденфторида и оставляли при пониженной температуре (2-4°C) в течение 16 часов. По истечении заданного времени мембрану с белками экранизировали с помощью раствора сухого молока и фосфатно-солевого буфера при температуре 24°C на протяжении 60 минут, используя шейкер. Далее зафиксированные белки теплового шока ирригировали фосфатно-солевым раствором. Полученные белки использовали для получения фаговых антител. Помещали фиксированные на мембране белки в 200 мкл созданной библиотеки и культивировали при температуре 24°C на протяжении 60 минут, используя шейкер. Затем использовали фосфатно-солевой буфер для удаления фагов, которые зафиксировались не специфически. После чего задержавшиеся фаговые частицы извлекали, вымывая 500 мкл буфера на основе глицин-HCl в течение 10 минут при встряхивании и температуре 24°C. При этом кислотность среды соответствовала значению 2,5, а молярная масса значению – 0,1. Для нейтрализации извлеченных фаговых частиц использовали 500 мкл Трис-гидрохлорид с молярной массой равной 1 и кислотностью – 9,5 [71].

Параллельно запускали процесс получения культуры TG1, на основе *Escherichia coli*. Клетки наращивали при температуре 37°C без использования шейкера в течение 180 минут, после чего в пробирке наблюдали конъюгативные пилы.

Заражение культуры TG1 проводили полученными фаговыми частицами, растворенными в буфере Трис-гидрохлорид, при температуре 37°C без использования шейкера в течение 30 минут. После культивирования раствор центрифугировали при RCF 3500 g в течение 10 минут. Осажденные зараженные клетки переносили в 10 мл среды 2YT для повышения индуцируемой экспрессии IPTG бактериального штамма. В среду добавляли ампициллин в количестве 1 мг, а также дополнительно вводили 1% раствор глюкозы для дополнительного источника углерода. Инкубацию полученного посева проводили при температуре 37°C на шейкере в течение 16 часов. Далее переносили 1 мл культуры на свежую аналогичную среду. Посев культивировали при температуре 37°C с использованием шейкера до появления конъюгативных пилей в течение 180 минут, после чего оставляли в термостате ещё на 30 минут без встряхивания.

Для повышения качества выявления фаговых антител на поверхности фаговых частиц в культуру помещали хелперный фаг M13KO7 в количестве 200 мкл и культивировали при температуре 37°C в течение 30 минут. Далее полученные клетки подвергали центрифугированию при RCF 3500 g в течение 10 минут. Осадок переносили в 10 мл среды 2YT, в которую добавляли ампициллин в количестве 1 мг, канамицин – 0,50 мг и IPTG – 1 мг. Культуру оставляли при температуре 30°C на шейкере на 16 часов. Полученный посев центрифугировали при RCF 3500 g в течение 20 минут и отбирали надосадочную жидкость, которую повторно подвергали центрифугированию при RCF 20000 g в течение 10 минут с целью дополнительной очистки от неспецифических частиц.

В полученный раствор надосадочной жидкости вносили ПЭГ/NaCl в объеме 1,6 мл, после чего оставляли при температуре 0°C в течение 180 минут до появления видимой взвеси. Для выделения преципитата раствор центрифугировали при RCF 20000 g в течение 10 минут. Полученный осадок русуспендировали в

фосфатно-солевым буфере объемом 1 мл. Полученную суспензию очищали от фосфатно-солевого буфера с использованием диализной мембраны при пониженной температуре (2-4°C) в течение 24 часов [26].

В ходе проведенных исследований была успешно проведена селекция фаговых частиц обогащенного антителами, специфичными к белкам теплового шока, выделенных из лимфомы у кошки и собаки.

Протокол исследования дыхательной активности клеток методом ССК-8

Получили и посеяли суспензию клеток (100 мкл/лунку с концентрацией 2500 кл/лунку) в 96-луночный планшет. Инкубировали планшет в течение 24 часов в инкубаторе при температуре 37°C и 5% CO₂. Добавили по 10 мкл реагента ССК-8 в каждую лунку, избегая попадания пузырьков воздуха, так как они могут повлиять на показания поглощения [174].

Инкубировали планшет дополнительно 6 часов, так как лимфоцитам и другим неадгезивным типам клеток требуется более длительное время культивирования для получения адекватного сигнала. Далее измерили поглощение при длине волны 450 нм с помощью микропланшетного ридера (приложение 9).

Протокол проведения флуоресцентной микроскопии

В экспериментальные группы животных с диагнозом лимфома было отобрано 10 собак и 10 кошек, поступивших на прием в УТНЦ «Ветеринарный госпиталь» ФГБОУ ВО Вавиловский университет.

Проводили флуоресцентную микроскопию на микроскопе для лазерной микродиссекции, для этого клеточную линию окрашивали красителем DAPI по следующей методике: клетки инкубировали с раствором DAPI в течении 10 мин. Соотношение объема клеточной суспензии к DAPI составляло 1:1000. После инкубации проводили промывку ФСБ. Митохондриальную метили флуоресцентным красителем изотиоцианат флуоресцеина (ФИТЦ) (приложение 8) по следующей методике: 1 мг ФИТЦ растворяли в 2 мл ФСБ, далее дробно покапельно добавляли в раствор, содержащий фаги и оставляли в темном месте на 18 ч при 4°C, после чего избыток красителя удаляли при помощи диализа против 1 М ФСБ в течении 24 ч. [26].

Протокол проведения проточной цитометрии

Дальнейшее исследование представляло собой прямой иммунофенотипический анализ для оценки связывания ФИТЦ-меченных миниантител с поверхностными или внутриклеточными антигенами. Для проведения проточной цитофлуориметрии суспензию клеток инкубировали с миниантителами, мечеными ФИТЦ, в соотношении 10:1 и анализировали специфичность антител. Исследование проводили на проточном цитофлуориметре 7S. Общее количество проанализированных клеток в каждом образце составляет 10000. Каждая точка на графике соответствует отдельной клетке, прошедшей через лазер проточного цитометра. Их положение определяется сочетанием их размера и интенсивности флуоресценции ФИТЦ [26].

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Ретроспективный анализ распространенности лимфом у собак и кошек

Исследования проведены в период с 2023 по 2025 гг. в ветеринарных клиниках г. Саратова и г. Волгограда. На онкологический прием поступило 880 животных, из которых 427 собак и 453 кошки. На рисунке 3 представлено общее количество новообразований, диагностируемых у собак.

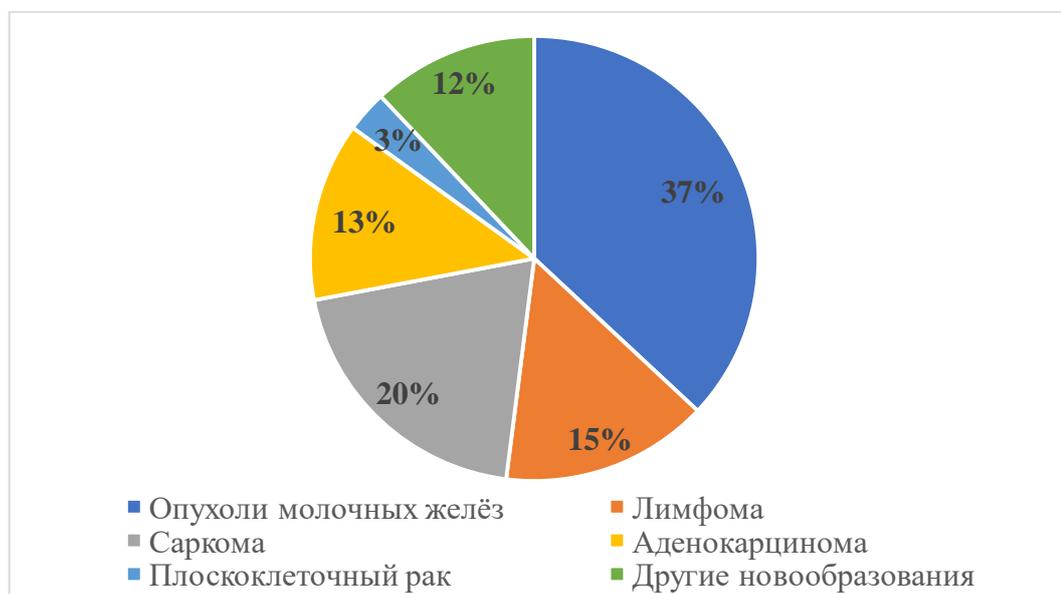


Рисунок 3 – Частота встречаемости онкопатологий у собак

На рисунке 3 видно, что преобладающее большинство неоплазий у собак занимают опухоли молочных желез – у 158 животных (37%) и саркомы у 85 животных (20%). Лимфомы по частоте встречаемости стоят на третьем месте и составляют 15% (64 собаки). В структуре неоплазий аденокарциномы составляют 13% (56 животных), плоскоклеточный рак – 3% (13 животных), а также другие новообразования – 12% (51 животное) [79, 82]. Аналогичное соотношение частоты встречаемости подтверждается данными зарубежных ученых [21, 165]. На рисунке 4 представлено общее количество новообразований, диагностируемых у кошек.

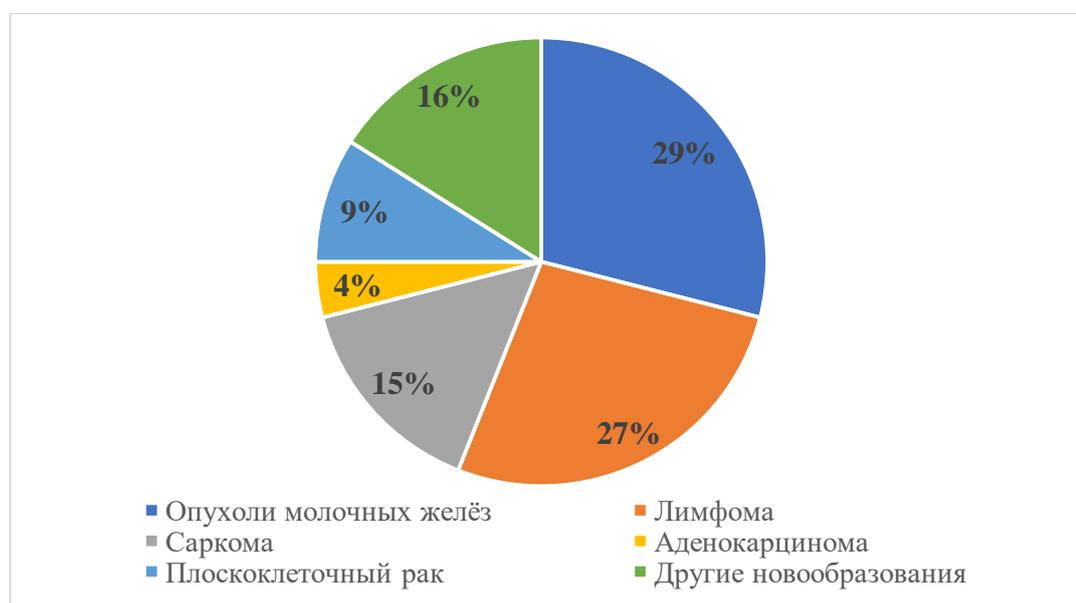


Рисунок 4 – Частота встречаемости онкопатологий у кошек

Данные рисунка 4 показывают, что лимфомы (27%, 122 животных) по частоте встречаемости занимает второе место после опухолей молочных желез (29%, 131 животное). Среди других онкопатологий у кошек диагностируются – саркома (15%, 68 животных), плоскоклеточный рак (9%, 41 животное), аденокарцинома (4%, 18 животных) и другие новообразования, не включенные в статистику (16%, 72 животных) [19, 83]. Полученные нами результаты согласуются с данными как отечественных, так и зарубежных ученых [48, 66, 132].

Относительно породной предрасположенности, лимфомы чаще диагностировали у таких пород собак как ротвейлер, такса, французский бульдог и фокстерьер. Весомую часть составляли беспородные животные [79, 83]. Породной

предрасположенности среди кошек выявлено не было, так как чаще всего на прием поступали беспородные животные, что соответствует результатам исследований зарубежных авторов [91, 106, 166, 181].

При исследовании возрастной предрасположенности у собак нами было отмечено, что возраст собак, поступивших на прием в 2023-2025 гг. с диагнозом – лимфома, сильно варьировался (рисунок 5), что отличается от большинства литературных данных, указывающих на гериатричность данного заболевания.

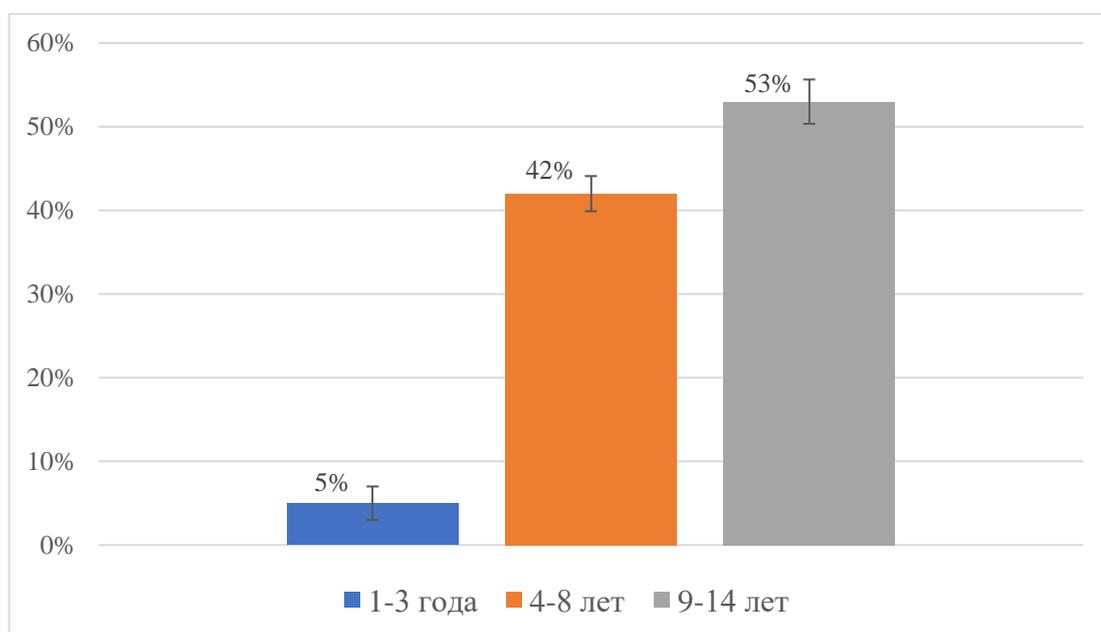


Рисунок 5 – Частота встречаемости лимфом у собак в зависимости от возраста

Согласно данным, представленным на рисунке 5, возрастная предрасположенность к лимфомам у собак в последние годы изменилась. За период 2023–2025 гг. лимфомы у собак диагностировали в возрасте: у 3-х – в 1-3 года (5%), у 27-и – от 4 до 8 лет (42%) и у 34-х – от 9 до 14 лет (53%) [79]. Данный факт свидетельствует о том, что заболевание «омолаживается», и к группе риска следует относить не только собак старше 9 лет, но и молодых животных. В то же время зарубежные ученые отмечали преобладание лимфом у собак в возрасте от 10 лет и старше [87, 122, 181].

У кошек сведения о предрасположенности относительно возраста, следует согласовывать с данными о наличии у животных вирусных заболеваний, так как посредством них возможна индукция лимфом. Согласно результатам ПЦР-

исследованиям на наличие у животных вируса лейкемии кошек (ВЛК) за 2023-2025 гг., у 6 кошек, в возрасте младше 3 лет, вируса выявлено не было, в то время как у 26 кошек аналогичной возрастной группы был обнаружен вирус. Среди кошек старше 5 летнего возраста только у 19 животных был выявлен вирус лейкемии кошек, а у 71 – результат на ВЛК был отрицательным [34, 84]. Полученные данные отражены на рисунке 6.

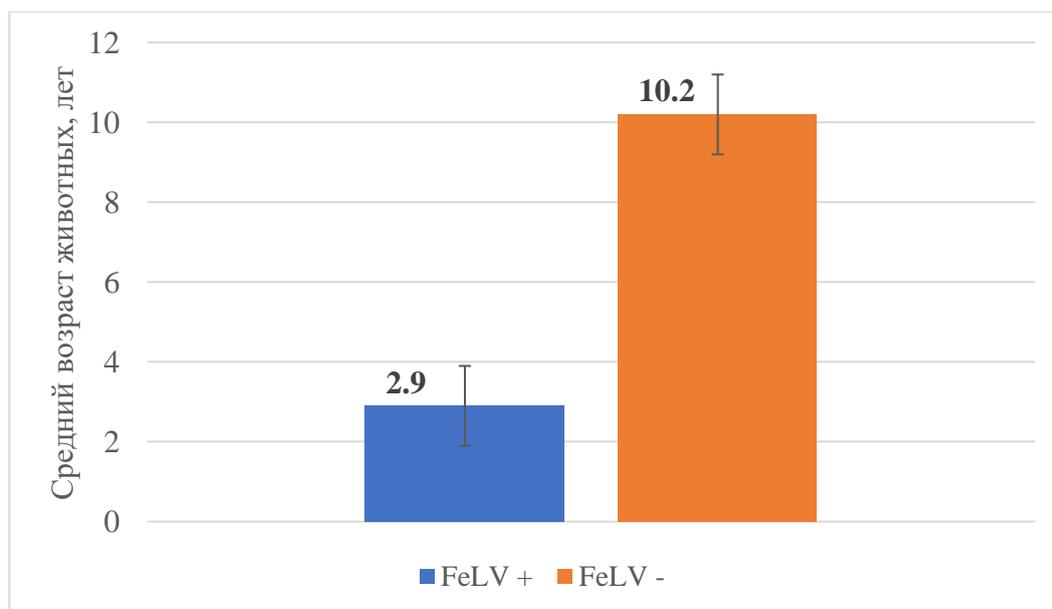


Рисунок 6 – Корреляция лимфом, ассоциированных вирусом лейкемии (ВЛК) с возрастом

Полученные нами результаты согласуются с исследованиями, проведенными как отечественными, так и зарубежными учеными – у кошек в возрасте до трёх лет часто встречаются лимфомы, индуцированные вирусом лейкемии (ВЛК) [28, 32, 48, 112, 159]. Важно подчеркнуть, что у кошек с лимфомой в более зрелом возрасте данный вирус обнаруживается гораздо реже [19].

На рисунке 7 представлены данные по соотношению самцов и самок с лимфомами среди собак и кошек, полученные нами за период исследования, которые согласуются со сведениями отечественных ученых [19, 21].

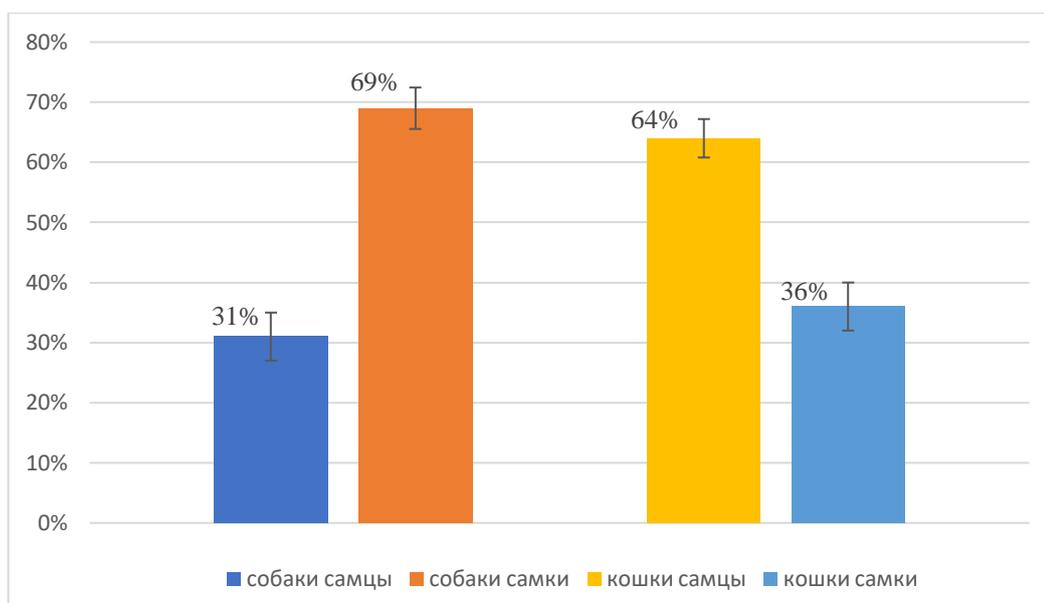


Рисунок 7 – Процентное соотношение встречаемости лимфом у собак и кошек в зависимости от пола

За период исследования лимфомы диагностировали у 20 самцов собак (31%), 44 самок собак (69%), 78 самцов кошек (64%) и 44 самок кошек (36%). Таким образом, согласно результатам наших исследований самки собак и самцы кошек более предрасположены к развитию лимфом [19, 79, 83]. Однако, по сообщениям отечественных и зарубежных авторов достоверной взаимосвязи между полом и наличием лимфом у собак и кошек выявлено не было [21, 132, 165].

2.2.2 Клинико-морфологическая характеристика лимфом

У собак и кошек клиническая картина при лимфомах всегда зависит от анатомического расположения первичной опухоли и степени распространения заболевания.

Для собак наиболее распространенными анатомическими формами являются: мультицентрическая (рисунки 8а и 8б) и алиментарная (желудочно-кишечная). Помимо перечисленных форм встречаются также экстранодальные лимфомы, которые возникают за пределами лимфатической системы: на коже, в нервной системе (периферические нервы, спинной и головной мозг), орбитальной полости, мочевом пузыре, печени и селезенке [38, 83].



Рисунок 8 – Мультицентрическая лимфома у собаки (7 лет): А – левый подчелюстной лимфатический узел; Б – правый подчелюстной лимфатический узел

Частота встречаемости и клинико-морфологические признаки каждой из форм среди исследованных нами животных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность и клинико-морфологические признаки различных форм лимфом среди собак

Формы лимфом, в зависимости от анатомической локализации	Количество животных n = 64		Основные клинико-морфологические признаки
	голов	%	
Мультицентрическая	26	41	Отличается наличием генерализованной периферической лимфаденопатией. Возможны вторичные гепатоспленомегалия и поражение костного мозга (миелофтиз, паранеопластическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения). Неспецифические признаки: анорексия, потеря веса, рвота, одышка, асцит, лихорадка, полиурия и полидипсия.
Алиментарная	12	19	Неспецифические симптомы со стороны пищеварительного канала: рвота, диарея, потеря веса, нарушение всасывания в кишечнике. Возможно вторичное поражение мезентериальных лимфатических узлов, селезенки и печени.
Медиастинальная	17	26,5	Характеризуется увеличенным объемом краниальных долей средостения, иногда тимуса. В зависимости от стадии заболевания могут проявляться нарушения дыхания, а также полидипсия и полиурия. Может наблюдаться прекавальный синдром: местный отек головы, шеи и передних конечностей вследствие сдавливания опухолью краниальной полой вены.

Экстранодальная	9	13,5	
а) кожная	3	4,5	Поражения могут быть одиночными, генерализованными или мультифокальными. Опухоли встречаются в виде узелков, бляшек, язв, гиперпигментации, алопеции и дерматита с очаговым поражением. Обнаруживается зуд и шелушение, которые без своевременного лечения приводят к эритемам, утолщению кожи на пораженном участке, появлению изъязвлений и экссудативным явлениям. Впоследствии поражения характеризуются пролиферативными бляшками и узелками с прогрессирующим изъязвлением. Вторично поражаются лимфатические узлы, селезенка, печень и костный мозг.
б) нервной системы	2	3	Основными клиническими признаками являются – наличие судорог, параличей и парезов. Наиболее частое распространение: в менингеальной, периваскулярной и перивентрикулярной областях, а также в периферических нервах.
в) глазная	1	1,5	Характеризуется инфильтрацией и утолщением радужной оболочки, увеитом, гипопионом, гифемой, задними синехиями и глаукомой. Часто может быть вторичной опухолью к мультицентрической лимфоме.
г) мочевого пузыря	1	1,5	Клинические признаки делятся на две группы: симптомы со стороны мочевыводящих путей (гематурия, дизурия, поллакиурия, возможная болезненность при пальпации живота) и системные проявления, указывающие на генерализацию процесса (увеличение периферических лимфоузлов, селезенки и печени, а также неспецифические симптомы: вялость, потеря веса и анорексия).
д) гепатоселезеночная	2	3	Чаще выявляются неспецифические признаки: вялость, отсутствие аппетита, слабость, желтушность.

У кошек на основе анатомической локализации встречаются алиментарная, периферическая узловатая (рисунок 9), медиастинальная и экстранодальные формы лимфом. К экстранодальным формам мы относили лимфомы, возникающие в носовой и глазной полостях, почках, нервной системе, гортани и трахее, коже и подкожной клетчатке [85].

В таблице 2 отображена распространенность и клинико-морфологические признаки каждой из форм лимфом среди исследуемых кошек.



Рисунок 9 – Периферическая узловатая форма лимфомы у кота (9 лет)

Таблица 2 – Распространенность и клинико-морфологические признаки различных форм лимфом среди кошек

Формы лимфом, в зависимости от анатомической локализации	Количество животных n = 122		Основные клиническо-морфологические признаки
	голов	%	
Алиментарная	45	37	Может подразделяться на три типа (алиментарная лимфома низкой степени злокачественности, алиментарная лимфома средней/высокой степени злокачественности, большая гранулярная лимфома), однако клинические признаки будут мало отличаться. Чаще встречается в тонком отделе кишечника. Неспецифические признаки: анорексия, потеря веса, отсутствие аппетита, рвота, диарея (чаще при опухолях, локализирующихся в желудке), гематокезия (чаще при опухолях, локализирующихся в толстом кишечнике). Пальпация брюшной полости можно обнаружить симптомы боли, абдоминальной лимфаденопатии, органомегалии.
Периферическая узловатая	9	7	Основной симптом – периферическая лимфаденопатия. Неспецифические симптомы – вялость, слабость, депрессия. По мере прогрессирования лимфомы может развиваться костномозговая и печеночная инфильтрация.
Медиастинальная	26	21	Поражается тимус, медиастинальные и стернальные лимфатические узлы, в большинстве случаев ограничивается средостением. Клинические признаки – одышка, учащенное дыхание, плевральный выпот, тупые тоны сердца и легких, редко прекардальный синдром.

Экстранодальная	42	34	Клинические признаки экстранодальной лимфомы кошек разнообразны и зависят от анатомической локализации и степени распространения заболевания.
а) носовая	22	18	Наблюдаются выделения из носа, чихание (20-70%), шумы в верхних дыхательных путях (стридор, стертор, свистящее дыхание), деформация области носового зеркала, гипорексия, эпифора, иногда усиление дыхательных движений и кашель. Выделения из носа чаще слизистогнойные, иногда могут наблюдаться кровянистые истечения. Также может возникнуть регионарная лимфаденопатия.
б) глазная	4	3	Наблюдались некоторые глазные изменения, наиболее частыми из которых были увеит, за которым следовали экзофтальм, изъязвление роговицы и хемоз, а также изменения, связанные с системным поражением, в том числе регионарная лимфаденопатия.
в) почечная	3	2,4	Часто проявляется вместе с алиментарной или мультицентрической лимфомой. Основные признаки – симптомы почечной недостаточности (гипорексия, потеря веса, полиурия и полидипсия). При пальпации часто обнаруживается выраженная двусторонняя реномегалия.
г) нервной системы	1	0,8	Лимфома ЦНС кошек может быть первичной, но чаще представляет собой мультицентрический процесс (особенно с поражением почек или костного мозга). При лимфомах ЦНС наблюдаются конституциональные признаки (гипорексия, вялость) и признаки, относящиеся к внутричерепным поражениям, поражениям позвоночника или к тому и другому. Внутричерепные признаки могут включать атаксию, изменение сознания, агрессию, слепоту и вестибулярные нарушения. Клинические признаки поражения спинного мозга включают парез или параплегию, атаксию, боль, запор и неспецифические конституциональные признаки (гипорексию, летаргию, потерю веса).
д) гортани и трахеи	9	7,4	Клинические признаки включают одышку, дисфонию, стридор, тошноту или рвоту и редко кашель. Несмотря на то, что при I стадии заболевания новообразование обычно локализуется в первичном участке, возможно поражение регионарных узлов.

е) кожи	2	1,6	Может быть одиночным поражением или диффузным с разнообразной клинической картиной. Поражения могут включать эритемы, алопецию, шелушение, узелки или язвенные бляшки. Встречается гипопигментация носового зеркала, дерматит и поражения слизистых оболочек. Вторично может возникать периферическая лимфаденопатия. Часто поражает область головы.
ж) подкожной клетчатки	1	0,8	В подкожной клетчатке наблюдаются твердые, безболезненные узелки, локализующиеся преимущественно на боковой поверхности грудной клетки, боковой поверхности брюшной стенки, в подлопаточной области и предплюсне.

Наиболее часто первичные неспецифические симптомы лимфом проявлялись в виде слабости, отсутствия аппетита, тошноты, рвоты и диареи, что свидетельствует о системном процессе, несмотря на наличие одиночной опухоли. Проведенный анализ клинических особенностей лимфом у собак и кошек подтвердил значительную вариабельность клинической картины, обусловленную разнообразием анатомических форм и биологического поведения опухоли. Полученные данные показывают, что лимфома является системным заболеванием, способным поражать практически любые органы и ткани, что определяет широкий спектр неспецифических конституциональных и специфических локальных симптомов [35, 82].

По результатам наших исследований, мультицентрическая форма лимфомы наиболее часто диагностируемая у собак (41%). В литературных источниках приводятся аналогичные статистические данные и описываются как преобладающие, причем, с характерной генерализованной безболезненной лимфаденопатией [3, 33, 52, 95]. Отмечаемое в нашем исследовании отсутствие выраженных системных признаков у части животных совпадает с данными ряда ученых [3, 33, 52, 95], и указывает на риск запоздалой диагностики. У кошек, согласно литературным данным, мультицентрическая форма часто сочетается с экстранодальными поражениями [43, 47, 63, 160, 187], что требует расширенного обследования даже при очевидной лимфаденопатии.

Алиментарная форма демонстрирует сходные неспецифические желудочно-кишечные симптомы как у собак, так и кошек. Однако у кошек, как показывают результаты наших исследований, совпадающие с данными литературных источников [68, 134], существует диагностическая сложность, особенно в дифференциации алиментарной лимфомы низкой степени злокачественности (LGAL) от более агрессивных форм (I/HGAL, LGL), поскольку LGAL может не сопровождаться объемными образованиями или явной лимфаденопатией.

Описание медиастинальной формы, по нашим наблюдениям, согласуется с данными как отечественных, так и зарубежных авторов [20, 58, 198], и проявляется сходными респираторными симптомами и риском развития прекавального синдрома, связанного со сдавлением краниальной полой вены.

Экстранодальные формы подтверждают высокую вариабельность симптоматики в зависимости от пораженного органа. Результаты наших исследований и данные различных литературных источников [47, 75, 132] подтверждают видовые различия в тропизме: например, назальная форма лимфом, редкая для собак, является одной из наиболее частых экстранодальных форм у кошек. С другой стороны, подробно описанная у собак паранеопластическая гиперкальциемия [7, 9, 198] требует дальнейшего изучения у кошек.

Полученные нами результаты, подтверждают данные литературных источников [6, 103, 169, 198], о высокой частоте и клинической значимости глазных поражений при лимфоме (особенно увеита), что диктует необходимость обязательного офтальмологического обследования у всех пациентов с подозрением на лимфопролиферативное заболевание. Как в результатах собственных исследований, так и в работах отечественных и зарубежных авторов [56, 103, 160, 169] отмечено, что глазная лимфома может длительно протекать изолированно (PSOL).

Результаты наших исследований согласуются литературными данными [56, 160, 168] в том, что лимфомы ЦНС чаще являются проявлением мультицентрического процесса (особенно у кошек), но могут проявляться строго

локализованной неврологической симптоматикой, маскирующей системное заболевание.

По литературным данным [43, 88, 198], почечные лимфомы, занимают второе место по распространенности. Экстранодальная форма у кошек в наших исследованиях также проявлялась признаками почечной недостаточности и реномегалией.

Нами установлены клинико-морфологические критерии по дифференциальной диагностике различных форм лимфом, в зависимости от анатомической локализации, от сходных заболеваний. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Дифференциальная диагностика различных форм лимфом у собак и кошек от сходных заболеваний

Формы лимфом, в зависимости от анатомической локализации	Дифференциальная диагностика от сходных заболеваний
Мультицентрическая / периферическая узловая	Диссеминированные инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные); аутоиммунные заболевания (васкулит, красная волчанка); вторичное метастазирование новообразований; другие кроветворные опухоли (лейкемия, миелома, гистиоцитоз).
Алиментарная	Другие опухоли пищеварительного канала, инородное тело, лимфоцитарно-плазматический энтерит, системный микоз, гастродуоденальные язвы, лимфангиэктазия
Медиастинальная	Другие опухоли медиастинальной области (тимома, рак щитовидной железы, плевральный карциноматоз, ультимобранхиальная киста); инфекционные заболевания (пиоторакс, хроническая гранулематозная болезнь); застойная сердечная недостаточность; хилоторакс; гемоторакс.
Кожная	Инфекционный дерматит (запущенная пиодермия); иммуноопосредованный дерматит (пузырчатка); другие кожные новообразования (гистиоцитарные заболевания).
Другие экстранодальные лимфомы	Варьируется в зависимости от вовлеченных органов и/или систем.

Выявленная широкая вариабельность клинико-морфологических критериев и значительный перечень дифференциальных диагнозов (таблица 3) имеют сходство с литературными данными [7, 9, 147, 198] и подтверждают, что лимфомы часто является диагнозом исключения. Необходимость последовательного диагностического алгоритма, включающего тщательный физикальный осмотр (с

обязательной пальпацией лимфоузлов, ректальным исследованием у собак [198], оценкой состояния глаз), стандартные лабораторные тесты и обязательное цитологическое/гистологическое подтверждение, является общепризнанной [20, 58, 198]. Результаты наших исследований подтверждают важность видовых специфических тестов, таких как скрининг на ретровирусы у кошек.

2.2.3 Морфо-биохимические показатели крови у собак и кошек при лимфомах

Для животных с подозрением на лимфому диагностическая оценка включала общий анализ крови (ОАК), в том числе лейкограмму и ручной подсчет тромбоцитов (для кошек); биохимический анализ сыворотки крови, в том числе концентрацию ионизированного кальция для определения наличия/отсутствия гиперкальциемии (для собак); ультразвуковое исследование пораженного органа, а также органов брюшной полости (особенно печень и селезенка); рентгенографическое исследование пораженного органа и органов грудной полости (трахеи, бронхов и легких); компьютерная и магнитно-резонансная томографии пораженного органа (при необходимости); цитологическое и, при наличии возможности проведения, гистологическое исследование.

Результаты проведенного морфологического анализа крови у исследуемых собак приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Морфологические показатели крови у собак

Показатели	Единицы измерения	Клинически здоровые (n = 20)	Собаки с лимфомами (n = 64)
Гемоглобин	г/л	132,0±3,91	127,3±6,72
Гематокрит	%	39,4±3,12	37,1±5,54
Эритроциты	10 ¹² /л	7,8±1,63	6,2±2,85
Тромбоциты	10 ⁹ /л	367,0±61,20	290,9±37,67
Лейкоциты	10 ⁹ /л	8,8±0,47	17,8±2,11*
Лимфоциты	%	27,3±2,80	38,6±1,91*
Абсолютное содержание лимфоцитов	10 ⁹ /л	2,4±0,62	3,4±0,48
Моноциты	%	4,2±0,35	5,7±0,97*
Гранулоциты	%	53,6±5,16	63,4±3,35*
Палочкоядерные (Gran)	%	5,0±0,76	8,0±1,3*
Сегментоядерные (Gran)	%	48,0±7,8	58,0±3,2*

Примечание: достоверность различий относительно здоровых животных: * – p≤0,05

Анализируя данные таблицы 4, нами отмечено, что количество лейкоцитов, в частности лимфоцитов и моноцитов, у исследуемых собак достоверно превышает значения клинически здоровых животных, в то время как показатель гранулоцитов наоборот снижен. Кроме этого, стоит отметить, что количество лимфоцитов и моноцитов превышает значения верхних границ референсных значений для собак в 1,7 и 1,14 раз соответственно. Число тромбоцитов, эритроцитов, а также значения гемоглобина, гематокрита у животных с лимфомами входит в границы показателей клинически здоровых животных.

Результаты проведенного морфологического анализа крови у исследуемых кошек приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Морфологические показатели крови у кошек

Показатели	Единицы измерения	Клинически здоровые (n = 20)	Кошки с лимфомами (n = 122)
Гемоглобин	г/л	141±8,43	116,4±6,76*
Гематокрит	%	46,2±2,85	34,2±1,85*
Эритроциты	10 ¹² /л	8,4±0,51	7,0±1,37*
Тромбоциты	10 ⁹ /л	453,5±61,9	322,5±32,11*
Лейкоциты	10 ⁹ /л	9,8±0,49	17,4±3,83*
Лимфоциты	%	23,8±2,27	29,4±1,79*
Абсолютное содержание лимфоцитов	10 ⁹ /л	4,7±0,62	5,8±0,29
Моноциты	%	4,8±0,39	3,9±0,33
Гранулоциты	%	61,2±3,60	68,6±3,18*
Палочкоядерные (Gran)	%	2,0±1,3	9,0±3,3*
Сегментоядерные (Gran)	%	42,0±5,5	56,0±4,7*

Примечание: достоверность различий относительно здоровых животных: * – p≤0,05

При анализе таблицы 5, нами отмечено, что у кошек с диагнозом лимфома достоверно снижен уровень гемоглобина, гематокрита, а количество эритроцитов и тромбоцитов ниже, чем у клинически здоровых животных. Количество лейкоцитов наоборот, превышает значения у клинически здоровых животных, так и референсные значения для животных данного вида в 1,7 и 1,65 раз соответственно. Число лимфоцитов достоверно превышает значения клинически здоровых животных, но не выходит за границы значений физиологической нормы. Количество гранулоцитов также увеличено, в частности палочкоядерных и

сегментоядерных, что может свидетельствовать об общем нарушении гомеостаза и системном действии лимфом на организм [36].

У собак с лимфомами, в нашем исследовании, не было выявлено достоверного снижения показателей красной крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты) и тромбоцитов по сравнению с клинически здоровыми животными, хотя отмечалась тенденция к их уменьшению. В то же время, согласно литературным данным, анемия и тромбоцитопения являются распространёнными нарушениями при лимфоме, встречаясь в 30-50% случаев [10, 44, 117, 144, 198]. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о том, что исследуемые собаки находились на относительно ранних стадиях заболевания, без значительного миелофтиза или сопутствующих осложнений, приводящих к выраженной цитопении.

Наиболее выраженными и статистически значимыми изменениями у собак были лейкоцитоз, лимфоцитоз и моноцитоз при снижении доли гранулоцитов. Полученные результаты согласуются с литературными данными, где нейтрофилия отмечается у 25-40%, а лимфоцитоз – у 20% животных с лимфомами [10, 44, 117, 144, 198]. Абсолютное количество лимфоцитов у больных собак в нашем исследовании также было повышено, что может косвенно указывать на лимфоидный лейкоз или значительное поражение костного мозга, требующее дифференциальной диагностики между стадией V лимфомы и первичным лейкозом [10, 44, 117, 144, 198].

У кошек картина была иной, и более соответствовала классическим данным, приводимым отечественными и зарубежными учеными: наблюдали достоверную анемию (снижение гемоглобина, гематокрита, эритроцитов) и тромбоцитопению, что характерно для анемии хронического заболевания, возможного миелофтиза или сопутствующих нарушений [10, 44, 117, 144, 198]. Также отмечали выраженный лейкоцитоз и гранулоцитоз (за счёт палочкоядерных и сегментоядерных форм), что может свидетельствовать о воспалительном компоненте или системной реакции на неоплазию. Лимфоцитоз у кошек был

умеренным и не выходил за границы референсных значений, что отличает их картину от таковой у собак.

Для оценки функций систем органов было проведено исследование сывороток крови исследуемых животных (таблицы 6 и 7).

Таблица 6 – Биохимические показатели сыворотки крови у собак при лимфомах

Показатели	Ед. измер.	Клинически здоровые (n=20)	Собаки с лимфомами (n = 64)
Общий белок	г/л	72,49±4,72	85,64±5,63*
Общий билирубин	мкмоль/л	5,33±2,13	6,47±1,25
АСТ	Ед/л	29,34±5,78	32,42±3,12
АЛТ	Ед/л	26,91±8,86	53,20±6,53*
Щелочная фосфатаза	Ед/л	61,75±7,38	92,09±5,33*
Глюкоза	ммоль/л	5,22±0,19	6,02±0,31
Креатинин	мкмоль/л	93,87±14,65	70,80±17,32*
Мочевина	ммоль/л	7,38±1,72	14,46±5,09*
Кальций	ммоль/л	2,7±0,09	3,29±0,34*
Фосфор	ммоль/л	1,45±0,12	1,94±0,68

Примечание: достоверность различий относительно здоровых животных: * – p<0,05

Таблица 7 – Биохимические показатели сыворотки крови у кошек при лимфомах

Показатели	Ед. измер.	Клинически здоровые (n=20)	Кошки с лимфомами (n = 122)
Общий белок	г/л	70,64±4,12	82,23±5,22*
Общий билирубин	мкмоль/л	7,6±1,56	8,17±1,42
АСТ	Ед/л	39,62±6,72	43,07±2,4
АЛТ	Ед/л	50,03±8,86	87,41±3,53*
Щелочная фосфатаза	Ед/л	44,76±1,29	51,60±1,38*
Глюкоза	ммоль/л	6,16±0,37	6,24±0,21
Креатинин	мкмоль/л	102,23±22,53	79,07±16,22*
Мочевина	ммоль/л	5,96±1,07	12,46±3,76*
Кальций	ммоль/л	2,3±0,11	2,6±0,23*
Фосфор	ммоль/л	1,40±0,18	1,52±0,32

Примечание: достоверность различий относительно здоровых животных: * – p<0,05

При анализе таблиц 6 и 7 выявлена достоверная разница в таких показателях как общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза, креатинин и мочевина. Повышение концентрации общего белка чаще связано с сгущением крови при дегидратации, что особенно характерно для кошек, а также с воспалительным процессом, которым может сопровождаться неоплазия. Кроме того, увеличение количества общего белка может свидетельствовать о лимфоидном лейкозе, в частности о В-клеточной лимфоме. Увеличение количества ферментов АЛТ может свидетельствовать о гипоксии, учитывая снижение

показателей эритроцитов и гемоглобина, при резком снижении массы тела животного с объективной потерей мышечной массы, а также о развитии различных гепатопатий, связанных с токсичным действием опухоли на организм или появлением отдаленных метастазов. Щелочная фосфатаза повышается при различных гепатопатиях, во время периода заживления переломов, а также при неоплазиях костной ткани. Снижение уровня креатинина и мочевины свидетельствует о сокращении мышечной массы, что нередко встречается среди животных, больных лимфомой, за счет потери аппетита. Повышение уровня кальция в крови у животных с лимфомой отмечается достаточно часто. Несмотря на достоверную разницу в перечисленных показателях биохимического анализа сыворотки крови у клинически здоровых и больных животных, диагноз лимфома не может быть однозначно поставлен в связи с разнообразием этиологических причин, которые могут привести к изменению показателей [36].

Биохимический профиль сыворотки крови у животных обоих видов показал сходные тенденции, отражающие как прямое воздействие опухоли, так и паранеопластические синдромы.

Общий белок был достоверно повышен у больных животных обоих видов. В литературных источниках это связывают с воспалительным процессом, сопутствующим неоплазии, дегидратацией (особенно у кошек), а в случае В-клеточных лимфом – с возможной продукцией иммуноглобулинов [40, 123, 139, 144]. В нашем исследовании гиперпротеинемия была более выражена у собак. Печёночные ферменты (АЛТ, ЩФ) были повышены, что согласуется с данными о возможной инфильтрации паренхимы печени опухолевыми клетками или её токсическом поражении [40, 123, 139, 144]. У собак повышение АЛТ и ЩФ было более значительным, чем у кошек. В нашем исследовании уровень креатинина был достоверно снижен у больных животных, что, вероятно, связано со снижением мышечной массы вследствие кахексии и потери аппетита. В то же время уровень мочевины был значимо повышен. В зарубежных источниках приводятся сведения о том, что повышение данных показателей может быть следствием почечной инфильтрации, гиперкальциемического нефроза или преренальной азотемии [143,

176, 198]. Полученное нами расхождение (снижение креатинина при росте мочевины) требует осторожной интерпретации и может указывать на сочетание нескольких факторов: снижение мышечного метаболизма (источник креатинина) и нарушение функции почек или дегидратацию, влияющую на уровень мочевины.

Достоверная гиперкальциемия была выявлена у собак, что полностью соответствует литературным данным, где гиперкальциемия рассматривается как частый и важный паранеопластический синдром при лимфомах у собак, имеющий диагностическое и прогностическое значение [143, 176]. У кошек повышение уровня кальция также было статистически значимым, хотя и менее выраженным.

Как следует из литературных источников, и подтверждено нашими результатами, ни один из лабораторных показателей в отдельности не позволяет однозначно поставить диагноз – лимфома [40, 123, 139, 144]. Например, гиперкальциемия, будучи высокоинформативным маркером у собак, требует исключения других причин. Анемия и тромбоцитопения могут быть следствием миелофтиза, хронического заболевания или кровопотери. Повышение печёночных ферментов неспецифично, и требует визуализации для подтверждения инфильтрации.

2.2.4 Диагностические исследования, проведенные с применением рентгенологического, ультразвукового, КТ и МРТ методов

Для оценки органов больных животных, в частности лимфатических узлов, проводили рентгенологическое и ультразвуковое исследование органов грудной и брюшной полостей (рисунки 10-14).

По результатам рентгенологического исследования (рисунки 10А, 10Б) выявлены точечные тени на уровне бронхов, а также расширенные границы сердца. Прозрачные легочные поля не позволяют полностью исключить метастатический процесс. Владельцам было рекомендовано проводить данный вид исследования ежемесячно для анализа динамики и исключения микрометастазов.

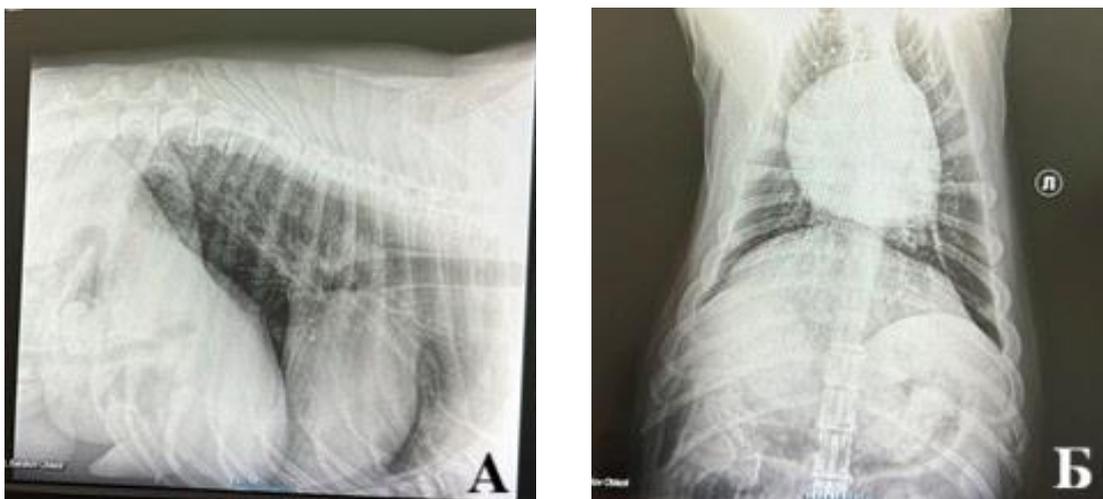


Рисунок 10 – Рентгенологический снимок грудной полости собаки (6 лет): боковая правая (А) и прямая (Б) проекции

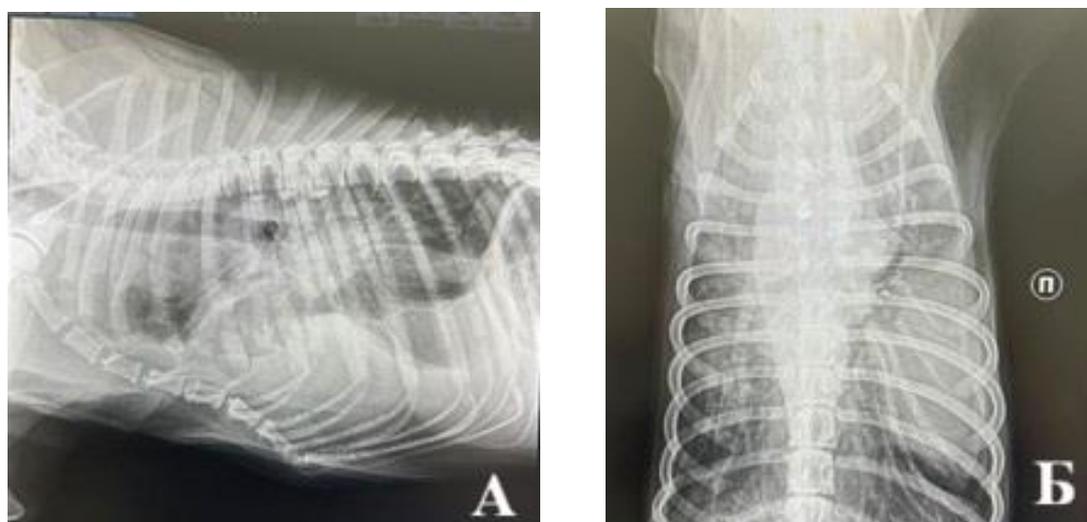


Рисунок 11 – Рентгенологический снимок грудной полости собаки (5,5 лет): боковая правая (А) и прямая (Б) проекции

Рентгенологическая картина (рисунки 11А, 11Б) отражает скопление жидкости в плевральной полости. Силуэт сердца не просматривается и грудная кость изменена по причине образования, вызванного медиастинальной формой лимфомы. В области корней легких также отмечается новообразование.

На рентгенологическом снимке, представленном на рисунках 12А и 12Б, отмечается смешанный тип затемнения в легких, преимущественно интерстициальный неструктурированный, распространенный диффузно в каудальной доле справа и слева. Корни бронхов мало структурны. Средостение и сердечный силуэт визуализируются не четко. Имеется следовое количество жидкости в плевральной полости справа. Лимфатические узлы не

визуализируются. Помимо наличия умеренного количества жидкости в плевральной полости и отека легких рентгенологическая картина не позволяет исключить плеврит и неоплазию грудной полости [30].

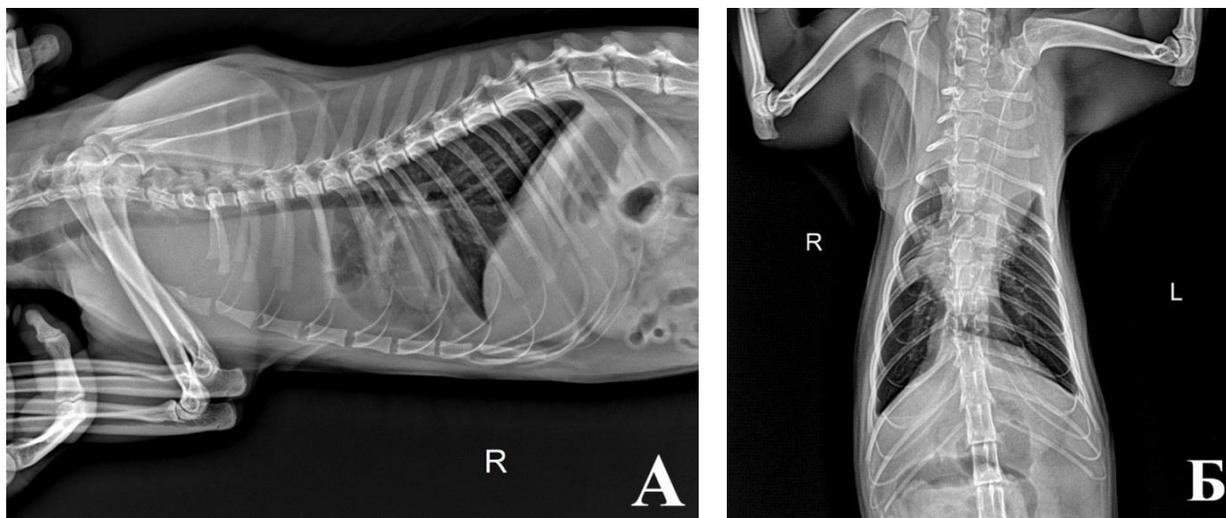


Рисунок 12 – Рентгенологический снимок грудной полости кота (1,5 года): боковая правая (А) и прямая (Б) проекции

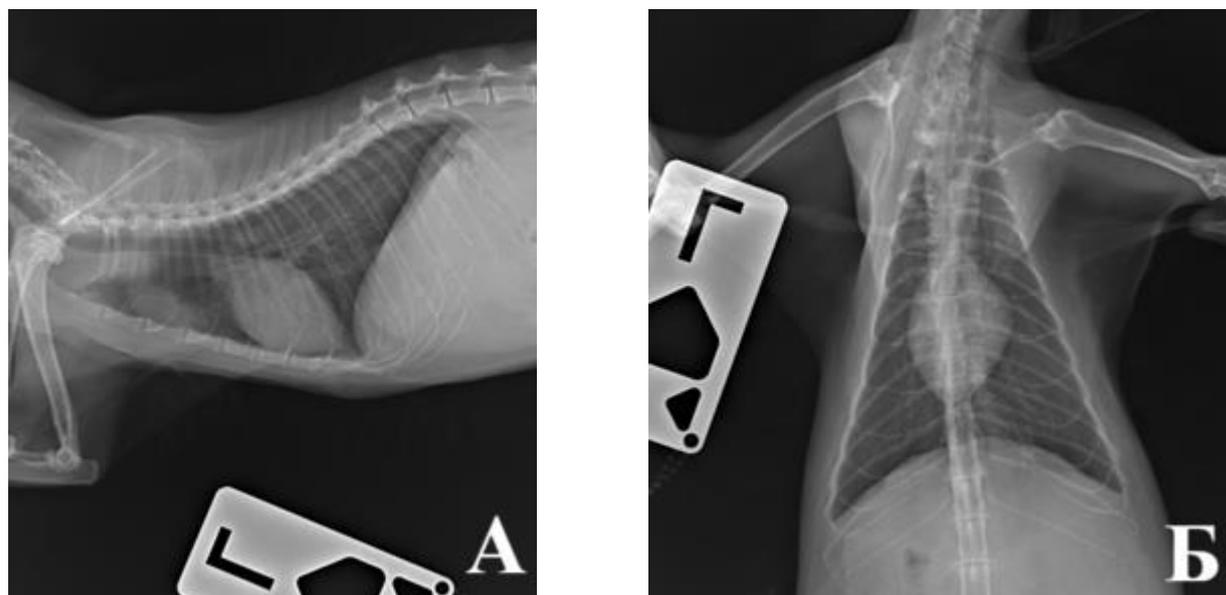


Рисунок 13 – Рентгенологический снимок грудной полости кошки (14 лет): боковая левая (А) и прямая (Б) проекции

Рентгенологическая картина на рисунках 13А и 13Б соответствует пневмотораксу, вызванному медиастинальной формой лимфомы. Кроме того, на боковой проекции отчетливо просматривается краниальный стернальный

лимфоузел, который может свидетельствовать о наличии неопластического системного процесса [60].



Рисунок 14 – Рентгенологический снимок грудной полости кота (10 лет): боковая левая проекция

Несмотря на то, что неоплазии в грудной полости можно обнаружить с помощью рентгенологического исследования, часто в области новообразования возникает отек или образуется выпот (рисунок 14). Такие снимки получаются малоинформативными и требуют использования альтернативных методов диагностики.

Наиболее доступным, в таком случае, будет ультразвуковое исследование (рисунки 15, 16).

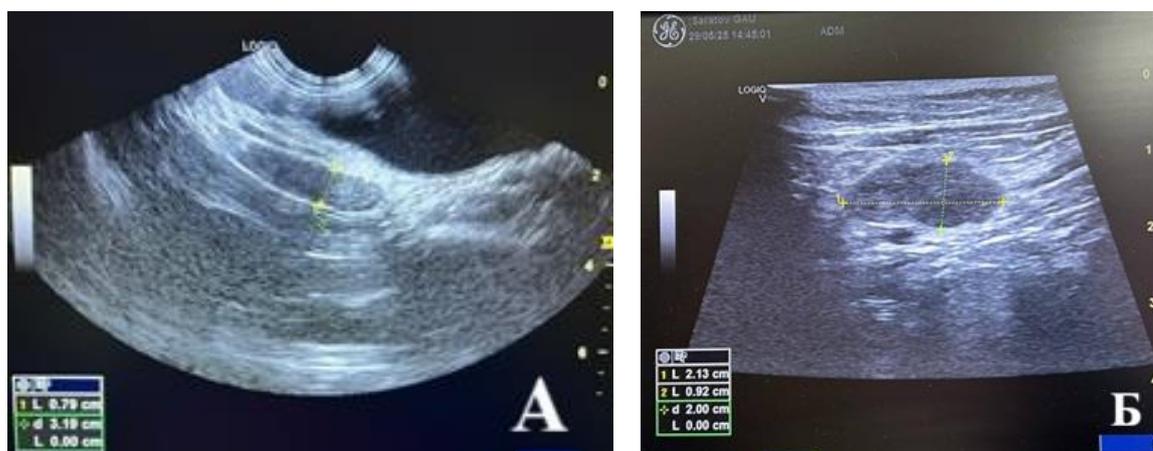


Рисунок 15 – Ультразвуковое исследование брюшной полости: А – брюшная полость кошки (10 лет); увеличенный мезентериальный лимфатический узел.

Б – брюшная полость собаки (7 лет); увеличенный мезентериальный лимфатический узел

На рисунке 15А представлен увеличенный мезентриальный лимфатический узел у кошки с алиментарной формой лимфомы. Признаки лимфаденопатии, в том числе лимфомы – умеренная неоднородность, снижение эхоплотности, васкуляризация 2 типа с выраженным перинодулярным кровотоком.

Картина ультразвукового исследования на рисунке 15Б отражает увеличенный неоднородный лимфоузел собаки с измененной структурой. Границы лимфатического узла нечеткие, что является признаком агрессивного течения. Эхоструктура изменена в сторону гипоэхогенности и свидетельствует об однородности пораженного участка, состоящего из одинаковых опухолевых клеток. Отмечается васкуляризация 3 типа с усилением артериального кровотока вокруг одиночных гипоэхогенных зон [85].

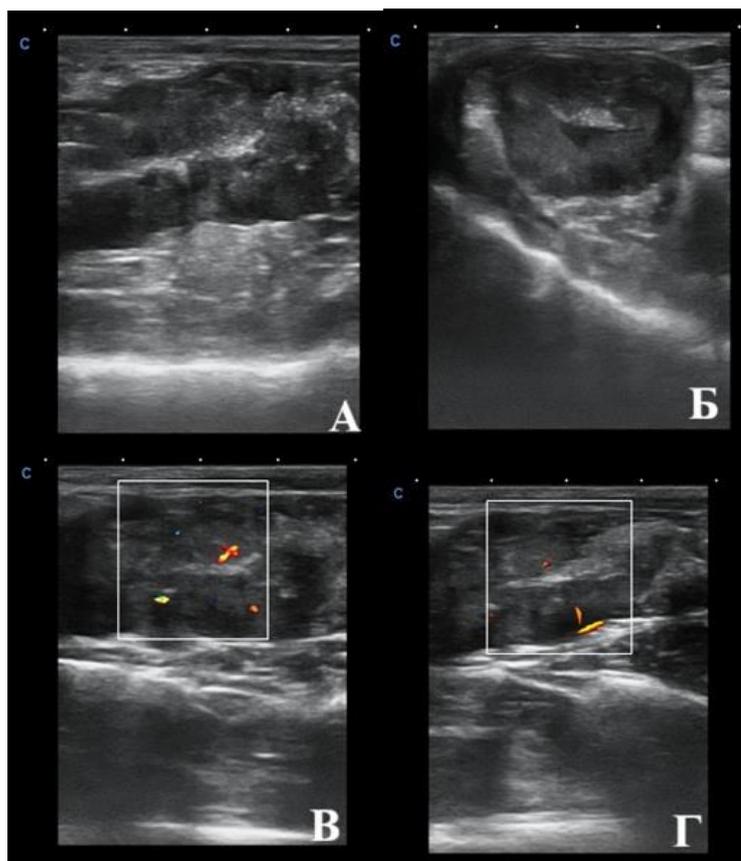


Рисунок 16 – Ультразвуковое исследование брюшной полости кошки (8 лет): А – измененная стенка кишечника; Б – сегментарный срез измененной части кишечника; В и Г – доплерография (С, СРА)

На рисунках 16А и 16Б представлен участок измененной части толстой кишки кошки с алиментарной формой лимфомы. Пораженный участок

характеризуется потерей дифференциации слоев с утолщением стенки до 0,9 см. Рисунки 16В и 16Г отражают васкуляризацию 3 типа с наиболее активным кровотоком в области гипоэхогенных зон.

При затруднении в постановке первичного диагноза, а также для его верификации направляли животных на проведение исследования с помощью компьютерной томографии (рисунки 17-19).

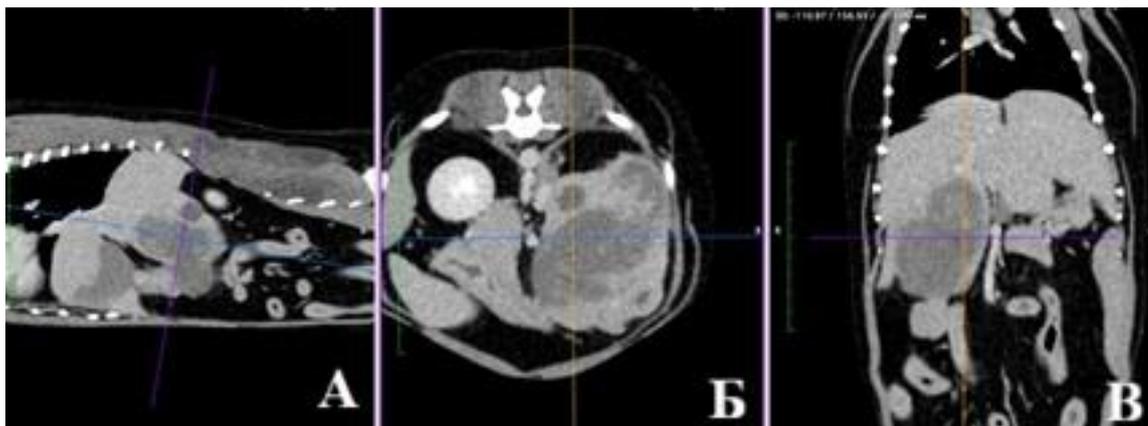


Рисунок 17 – КТ-томограмма, в трех проекциях (А – латеральная, Б – медиальная, В – вентральная), собаки (6 лет) с лимфомой, поражающей печень

Сканы КТ, представленные на рисунках 17А, 17Б и 17В, чётко указывают границы объемного новообразования, обнаруженного в правой доле печени. Размер – до 85 мм, не накапливающее контраст, плотностью до 20-39 НУ. Полученные данные позволяют провести планирование эффективной и безопасной тактики дальнейшего исследования новообразования с помощью цитологического исследования, исключая гистологическое исследование, в связи с размером образования и его локализацией в правой доле печени.

На рисунках 18А, 18Б и 18В отчетливо визуализируется образование размером 4 мм, умеренно накапливающее контраст, а также увеличенный регионарный лимфатический узел. Использование данного вида диагностики позволило исключить кистозные образования и предположить лимфому в качестве дифференциального диагноза.

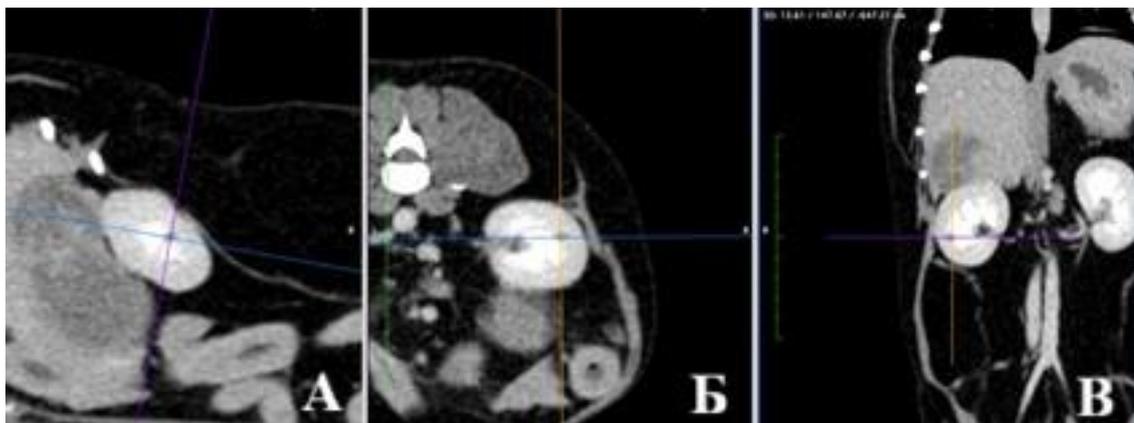


Рисунок 18 – КТ-томограмма, в трех проекциях (А – латеральная, Б – медиальная, В – вентральная), собаки (4,5 года) с лимфомой, поражающей почки

У кошки с назальной формой лимфомы были обнаружены признаки нарушения дыхания, в связи с чем было рекомендовано проведение компьютерной томографии (рисунок 19).

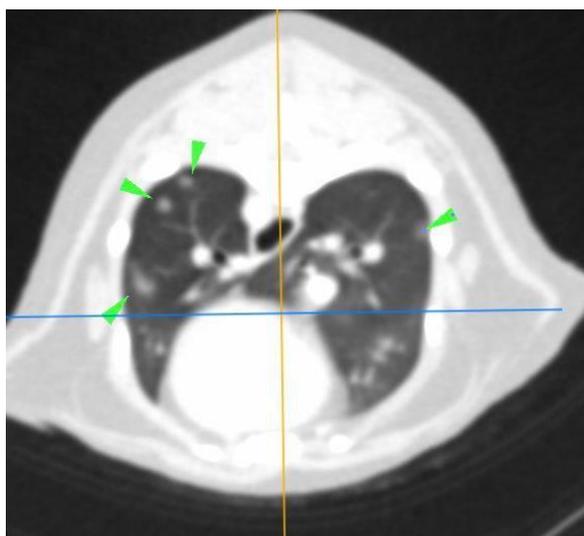


Рисунок 19 – КТ-томограмма кошки (7 лет) с узловыми метастазами в легких, вызванными экстранодальной лимфомой

По результатам данного исследования в легких были обнаружены множественные округлые новообразования, патологически накапливающие контраст. Такая картина характерна для узлового (Миллярного) паттерна, который встречается реже, чем интерстициальный, инфильтрирующий интерстиций. Узловые метастазы лимфомы в легких представлены узелками с «размытыми» краями, в отличие от узелков метастаз карциномы, которые всегда четко очерчены.

При подозрении на опухоль в головном/спинном мозге проводили МРТ (рисунки 20-23).



Рисунок 20 – МРТ исследование шейного отдела позвоночника кошки (8 лет) с интрадуральным новообразованием, характерным для лимфомы спинного мозга

На МРТ-снимке, представленном на рисунке 20, отмечается зона измененного МР сигнала от дурального мешка и паренхимы спинного мозга на уровне Th2-Th4 (выходит за зону исследования) размером 19,5 мм*5,1 мм гиперинтенсивный по T2 ВИ, изогипоинтенсивный по T1 ВИ. При этом введение парамагнитного контрастного препарата на отсроченных томограммах не подтвердило накопление контраста веществом спинного мозга. Данные признаки соответствуют интрадуральному новообразованию, характерному для лимфомы.

На рисунках 21А, 21Б, 21В и 21Г представлен МРТ-снимок кота с назальной формой лимфомы. Пазуха клиновидной кости частично заполнена содержимым (рисунок 21А, 21В). В проекции правой скуловой железы, жевательной мускулатуры определяется диффузное образование без четких границ, с ростральным распространением, демонстрирующее изоинтенсивный сигнал на T1-ВИ, T2-ВИ (рисунок 21Б). В носовых ходах (преимущественно справа) определяется образование с аналогичными сигнальными характеристиками (рисунок 21Б, 21Г). Расположение глазных яблок асимметричное: OD смещен дорсолатерально. При введении парамагнитного контрастного препарата отмечается слабое однородное усиление контраста ранее описанным образованием

(рисунок 21Г). МР-признаки объемного образования в проекции скуловой железы и носовых ходов характерны для лимфомы. Однако для постановки окончательного диагноза необходимо проведение цитологического или гистологического исследования. При этом МР-признаков структурных изменений в веществе головного мозга не выявлено.

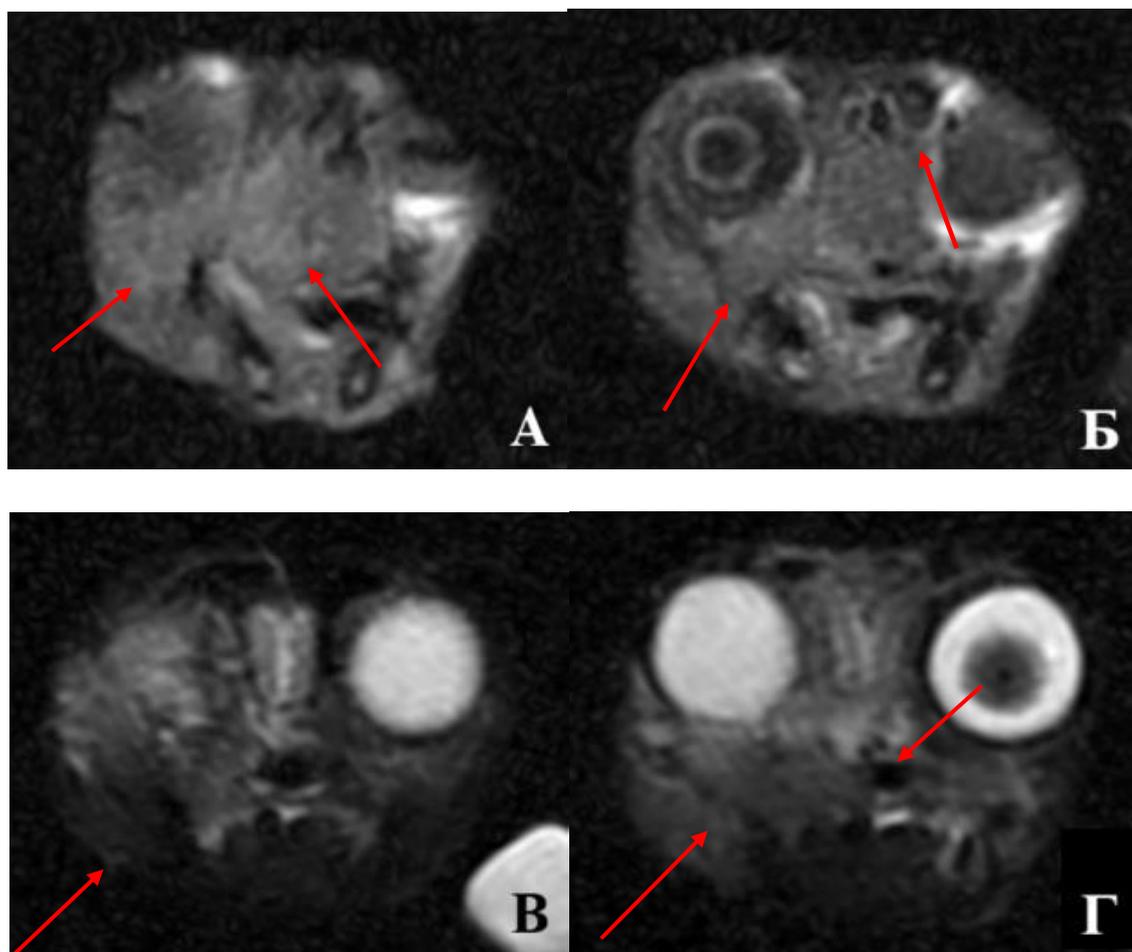


Рисунок 21 – МРТ исследование головы кошки (3 года), МР-признаки объемного образования в проекции скуловой железы и носовых ходов характерны для лимфомы. А, Б, В, Г – проекции различной глубины проникновения волн. Стрелками отмечены дифференциальные признаки наличия новообразования

На серии МР-томограмм (рисунки 22А, 22Б, 22В) пояснично-крестцового отдела позвоночного столба взвешенных по T1 и T2, в трех плоскостях, в том числе с выполнением программы с жироподавлением, гидрофильность студенистых ядер межпозвонковых дисков в исследуемой зоне преимущественно сохранена. Признаки наличия экстрадурального гиперинтенсивного по T2 ВИ и STIR, изогипоинтенсивного по T1 ВИ содержимого размером 20,7 мм * 5,9 мм * 3,8 мм

на уровне С3-С4 тел позвонков с признаками масс-эффекта и латеральной левосторонней компрессией дурального мешка и паренхимы спинного мозга с вовлечением нервного корешка, после введения контрастного агента отмечается его активное гомогенное накопление. По результатам МРТ получили заключение о том, что МР-картина соответствует новообразованию спинного мозга, предположительно лимфоме.

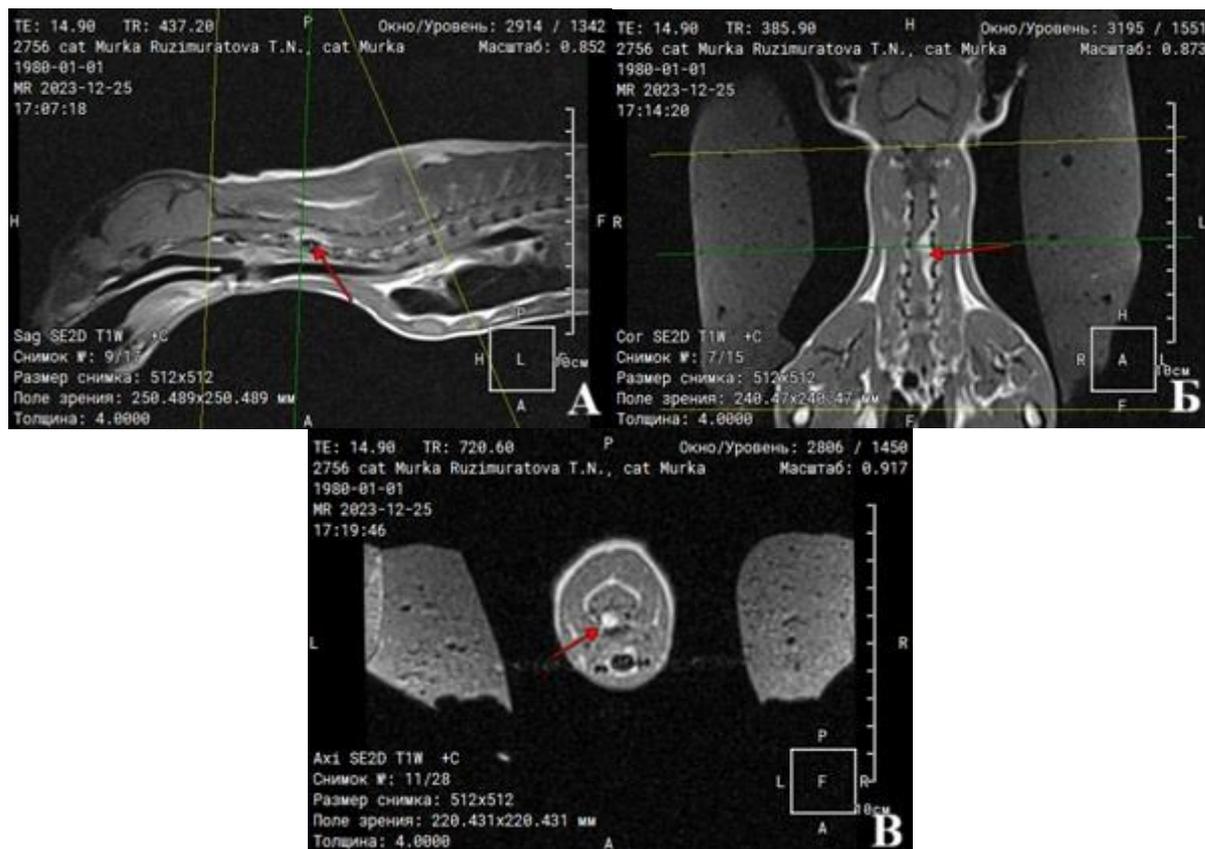


Рисунок 22 – МРТ исследование шейно-грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника кошки (13 лет) (в проекциях: А – латеральной, Б – медиальной, В – вентральной), МР-картина соответствует новообразованию спинного мозга, предположительно лимфоме. Стрелками отмечены дифференциальные признаки наличия новообразования

На рисунках 23А, 23Б, 23В представлен МРТ-снимок с признаками наличия объемного новообразования в области лобной доли правого полушария головного мозга размером 17,3 мм * 14,5 мм * 16,6 мм и признаками масс-эффекта со смещением срединных структур изогиперинтенсивного по T2 ВИ и FLAIR, изоинтенсивного по T1 ВИ. После введения контрастного агента отмечается его

гомогенное накопление, отмечается утолщение и усиление сигнала от твердой мозговой оболочки в области прилегания к экстрааксиальной массе. Признаки транстенториального вклинения промежуточного и среднего мозга под намет мозжечка. Мозжечок расположен типично, нормального МР сигнала, древо мозжечка, гемисферы, полушария и червь без выраженных изменений. Каудальная часть мозжечка прилегает к стволу головного мозга в области большого затылочного отверстия, признаки пролабирования в большое затылочное отверстие на 2,8 мм. Отмечаются признаки интракраниальной гипертензии. Данные МР-признаки соответствуют характеристикам лимфомы, локализуемой в головном мозге.

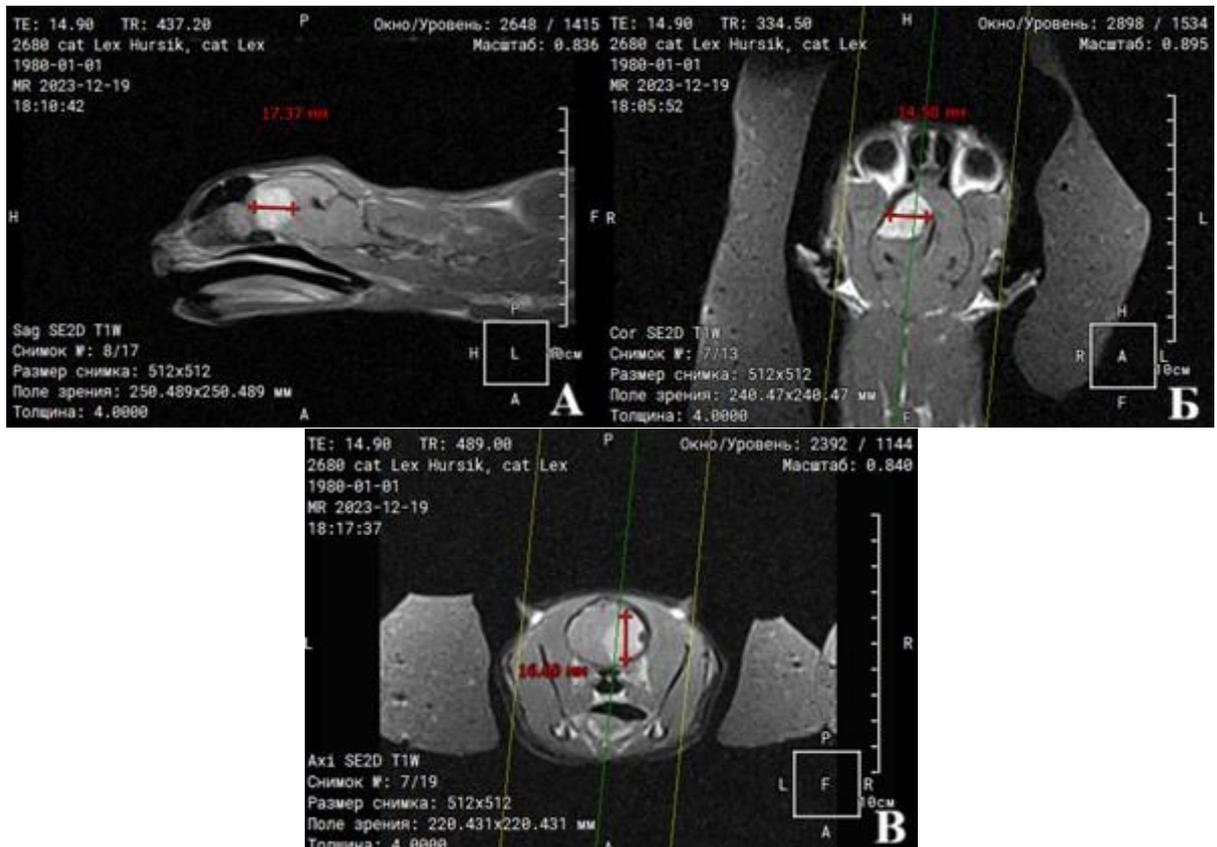


Рисунок 23 – МРТ исследование головы кошки (6 лет) (в проекциях: А – латеральной, Б – медиальной, В – вентральной), данные МР-признаки соответствуют характеристикам лимфомы, локализуемой в головном мозге

Рентгенологическое исследование подтвердило свою диагностическую значимость как доступный метод первичного скрининга. В собственных исследованиях, как и в литературных данных [20, 179], у большинства животных с

лимфомой были выявлены рентгенологические изменения в грудной полости: лимфаденопатия средостения, легочные инфильтраты (интерстициальный и альвеолярный рисунок, узловые образования) и плевральный выпот. Однако, как отмечено в результатах наших исследований и подтверждается литературой [163, 198], информативность рентгенографии может быть ограничена при наличии выпота или отека, что затрудняет дифференциацию процессов и оценку структур. В таких случаях, что продемонстрировано на примере (Рисунок 14), требуется применение более точных методов визуализации.

Ультразвуковое исследование стало важнейшим инструментом для оценки внутрибрюшных поражений. Собственные исследования показали высокую эффективность УЗИ в визуализации увеличенных мезентериальных лимфоузлов, изменений стенки кишечника и характеристик васкуляризации, что согласуется с данными литературных источников [2, 53, 183]. Метод также незаменим для проведения тонкоигольной биопсии под визуальным контролем. При этом подтверждаются выводы отечественных и зарубежных ученых [41, 116] о том, что рутинное УЗИ периферических лимфоузлов имеет ограниченную клиническую ценность по сравнению с простой и высокоинформативной их цитологической оценкой.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, примененные в собственных исследованиях, продемонстрировали превосходство в детализации патологических процессов по сравнению с традиционной рентгенографией. КТ позволила точно определить границы и структуру объемных образований в паренхиматозных органах (печень, почки, легкие), дифференцировать солидные образования от кист, что согласуется с выводами отечественных [29] и зарубежных авторов [110, 111]. МРТ, как золотой стандарт визуализации ЦНС, предоставила исчерпывающую информацию о локализации, размерах и характеристиках интракраниальных и спинальных новообразований, подтвердив подозрение на лимфому. Данные методы оказались критически важными для планирования биопсии и оценки операбельности.

2.2.5 Цитологические и гистологические исследования лимфом

Золотым стандартом постановки диагноза на лимфомы является цитологическое исследование. Однако, при экстранодальных формах лимфом часто существует необходимость осуществлять паллиативную экстирпацию новообразования и проводить гистологическое исследование полученного биопсийного материала.

На рисунках 24А, 24Б, 24В и 24Г представлены образцы тонкоигольной биопсии, взятой из образования, локализованного в правой почке собаки. Полученная картина демонстрирует повышенное количество лимфоцитов среднего размера, большинство из которых содержат одно большое, заметное ядрышко и умеренное количество базофильной цитоплазмы, соответствующей клетке маргинальной зоны. Остальные ядродержащие клетки представляют собой малые и средние лимфоциты со скудной цитоплазмой.

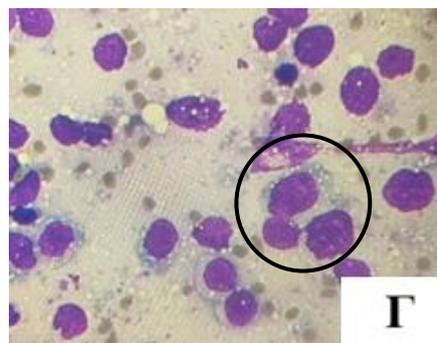
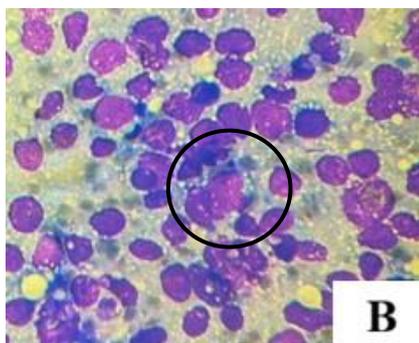
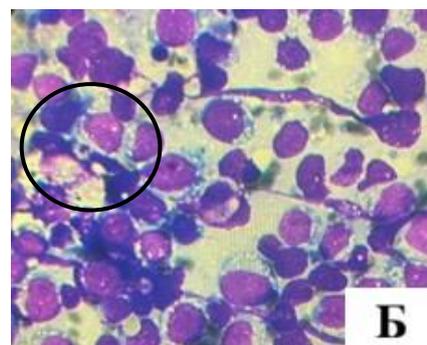
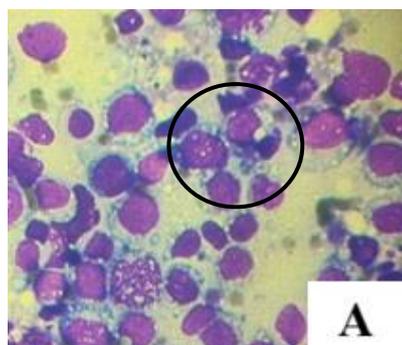


Рисунок 24 – Цитологическое исследование клеток, отобранных методом тонкоигольной биопсии из почки у собаки (4 года) с диагнозом лимфома. На рисунках (А, Б, В, Г) отмечены измененные лимфоциты, х40, окраска гематоксилином и эозином

Образцы, взятые из мезентериального лимфатического узла кошки с помощью тонкоигольной аспирации, представленные на рисунках 25А, 25Б и 25В соответствуют В-клеточному новообразованию. Популяция в основном состоит из средних лимфоидных клеток, имеющих одно большое, центрально расположенное нечеткое ядрышко, умеренное количество базофильной цитоплазмы, соответствующей клетке маргинальной зоны. Митотические фигуры и макрофаги с покалывающими тельцами также присутствуют, что позволяет поставить окончательный диагноз – лимфома.

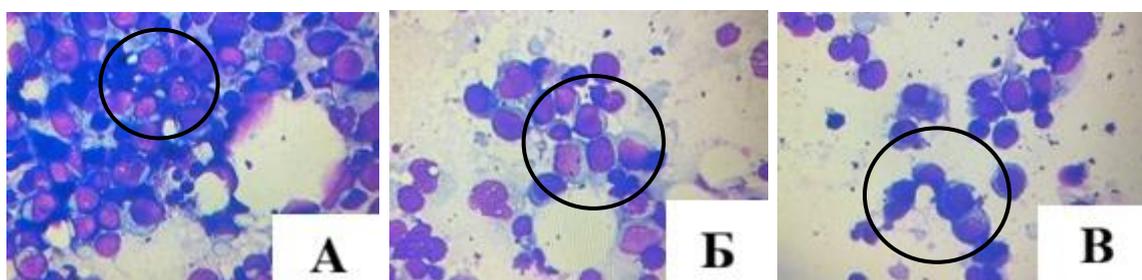


Рисунок 25 – Цитологическое исследование клеток, отобранных методом тонкоигольной биопсии из мезентериального лимфатического узла у кошки (5 лет) с диагнозом лимфома. На рисунках (А, Б, В) отмечены измененные лимфоциты, митотические клетки и макрофаги, х40, окраска гематоксилином и эозином

При обнаружении новообразования селезенки у собаки, орган экстирпировали и проводили гистологическое исследование, по результатам которого был поставлен диагноз – крупноклеточная лимфома (рисунок 26).

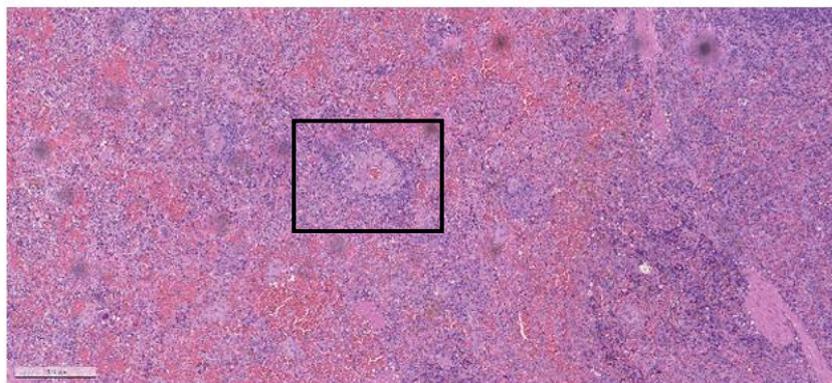


Рисунок 26 – Селезенка собаки (6 лет). Плотное кольцо атипичных крупных лимфоцитов вокруг кровеносного сосуда, х40, окраска гематоксилином и эозином

На рисунке 26 отмечается, что структура органа изменена. Различимые лимфоидные фолликулы собраны в едином узле по типу лимфоидной нодулярной гиперплазии. Красная пульпа содержит большое количество измененных эритроцитов, и полностью инфильтрирована атипичными крупными лимфоцитами с обильной цитоплазмой и крупным овальным ядром с грубым неравномерно окрашенным хроматином и выступающими ядрышками. Вокруг мелких кровеносных сосудов атипичные крупные лимфоциты образуют плотное кольцо.

Биоптат, отобранный у кошки из тонкой кишки кошки при подозрении на лимфому, подвергали гистологическому исследованию. На рисунках 27А и 27Б представлены образцы, которые подтверждают диагноз – крупноклеточная лимфома тонкой кишки. Дифференциация слоев кишки полностью нарушена, и только в одном фрагменте можно увидеть слизистый слой, архитектура которого нарушена, нет четкой дифференциации ворсин, отмечены только их фрагменты, более четко просматриваются крипты (рисунок 27А). Эпителий ворсин состоит из одного слоя энтероцитов, подсчет интраэпителиальных лимфоцитов затруднен и условно не превышает установленных норм. Собственная пластинка в состоянии отека и фиброза, сильно (в отдельных участках – диффузно) инфильтрирована мноморфными атипичными мелкими лимфоцитами с редкими фигурами митоза. В ядрах атипичных лимфоцитов часто 2 ядрышка. В мышечном слое локальные линейные инфильтрации атипичными мелкими лимфоцитами (рисунок 27Б). Подслизистый слой с признаками фиброза и нейтрофильной инфильтрации.



Рисунок 27 – Тонкая кишка кошки (7 лет). А – эпителий, собственная пластинка и мышечный слой. Нарушение дифференциации слоев, отмечены только фрагменты ворсин слизистой стенки, х40, окраска гематоксилином и эозином; Б – мышечный слой. Инфильтрация мноморфными атипичными мелкими лимфоцитами, отек ткани, х100, окраска гематоксилином и эозином

Результаты собственных исследований согласуются с данными, представленными в литературных источниках, и подтверждают ключевую роль методов визуальной и морфологической диагностики в выявлении и оценке лимфом у животных.

Цитологическое и гистологическое исследования остаются золотым стандартом при постановке окончательного диагноза. Результаты собственной цитологической оценки биоптатов лимфоузлов и почек, выявившие мономорфную популяцию лимфоцитов с признаками атипии, полностью соответствуют классическим цитологическим критериям лимфомы, описанным в литературе [12, 114, 153]. Однако, как подтверждают и наши наблюдения, и данные отечественных и зарубежных авторов [27, 102, 198], цитология, особенно при малых и промежуточных клетках, не всегда позволяет надежно отличить агрессивную лимфому от реактивной гиперплазии или точно определить иммунофенотип.

Гистологическое исследование с оценкой архитектоники ткани, как указано в литературных источниках [198], является более точным методом для окончательного диагноза и классификации новообразований. Это особенно актуально для экстранодальных форм лимфом (пищеварительный канал, кожа, назальные формы), где, как отмечено учеными [11, 115, 157], для дифференциации от воспалительных заболеваний часто требуется глубокая (хирургическая или эндоскопическая) биопсия. При поражении пищеварительного канала поверхностных образцов, получаемых при эндоскопии, может быть недостаточно для точной диагностики и дифференциации от лимфоцитарного энтерита [11, 115, 120, 157, 182, 184]. В таких случаях, согласно литературным данным, предпочтительнее открытая хирургическая биопсия или биопсия поражённых интраабдоминальных лимфоузлов под визуальным контролем. Наши результаты подтверждают важность получения полноценного тканевого образца, поскольку гистологическое исследование позволило оценить глубину инвазии и характер поражения всех слоёв кишечной стенки.

Наши исследования подтверждают необходимость комплексного диагностического алгоритма. Первичный скрининг с помощью

рентгенографических и ультразвуковых исследований, уточняющая визуализация с помощью КТ/МРТ при необходимости и обязательное морфологическое подтверждение (цитология/гистология) образуют последовательную и логичную цепочку. Собственные данные подчеркивают, что каждый метод имеет свою значимость: визуализация определяет локализацию, распространенность и характеристики поражения, а морфологический анализ устанавливает нозологическую принадлежность, что играет важную роль в выборе тактики терапии и прогнозе заболевания.

2.2.6 Изучение физиологии лимфоцитов при лимфомах

Анализ физиологической активности клеток заключался в изучении дыхательной активности лимфоцитов у животных с лимфомами и здоровых животных в сравнительном аспекте.

Дыхательная активность лимфоцитов

В таблице 8 отображены результаты дыхательной активности лимфоцитов кошек с лимфомами с различной стадией заболевания и здоровых животных. Полученные данные основаны на оценке оптической плотности (ОП, безразмерная величина) лимфоцитов, митохондриальные дегидрогеназы которых принимают участие в восстановлении тетразолиевого соли из введенного в образец красителя.

Таблица 8 – Дыхательная активность лимфоцитов у кошек

Количество животных	ОП 1 повторность	ОП 2 повторность	ОП 3 повторность	ОП среднее значение
Клинически здоровые животные (n=10) (средние значения)	0,114	0,195	0,159	0,156
Кошки с 1 стадией заболевания (n=6)	0,426	0,599	0,399	0,475*
Кошки со 2 стадией заболевания (n=6)	0,859	0,848	0,562	0,756*
Кошки с 3 стадией заболевания (n=6)	1,249	0,965	0,591	0,935*
Кошки с 4 стадией заболевания (n=6)	2,692	2,978	0,489	1,940*

Примечание: достоверность различий относительно клинически здоровых животных: * – $p \leq 0,05$

Согласно данным таблицы 8, с помощью спектрофотометрического метода удастся достоверно определить повышение количества митохондрий в

лимфоцитах, отобранных у больных животных, что говорит о наличии заболевания у конкретной кошки. Вероятно, при наступлении второй стадии, показатели оптической плотности превышают значения 0,400, а при наступлении четвертой стадии – 1,500 и приближаются к значениям 2,000.

Дыхательная активность митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов у собак с лимфомой и клинически здоровых животных представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Дыхательная активность лимфоцитов у собак

Количество животных	ОП 1 повторность	ОП 2 повторность	ОП 3 повторность	ОП среднее значение
Клинически здоровые животные (n=10) (средние значения)	0,148	0,189	0,163	0,167
Собаки с 1 стадией заболевания (n=6)	0,417	0,584	0,406	0,469*
Собаки со 2 стадией заболевания (n=6)	0,861	0,899	0,872	0,877*
Собаки с 3 стадией заболевания (n=6)	1,289	1,066	0,834	1,063*
Собаки с 4 стадией заболевания (n=6)	3,249	2,091	1,925	2,421*

Примечание: достоверность различий относительно клинически здоровых животных: * – $p \leq 0,05$

Анализируя данные таблицы 9, достоверно определены дифференциальные значения оптической плотности лимфоцитов у собак с различными стадиями лимфом. Согласно полученным результатам показатель выше 0,300 подтверждает диагноз лимфомы у животного, диапазон значений от 0,600 до 1,000 свидетельствует о наличии 2 стадии заболевания, от 1,000 до 1,500 – 3 стадии, от 1,500 и выше – 4 стадии. Полученные результаты по физиологической активности лимфоцитов, могут являться клеточными маркерами при проведении комплексных дифференциально-диагностических исследований.

Анализ специфичности фаговых антител

На основе полученных белков теплового шока [71] были проведены флуоресцентная микроскопия и проточная цитофлуориметрия с концентрацией лимфоцитов 0,1 мг/мл для всех животных.

Данные результатов флуоресцентной микроскопии представлены на рисунках 28 и 29.

На рисунке 28А наблюдается лимфоцит без окрашивания. Рисунок 28Б подтверждает обнаружение целевой клетки, окрашенной красителем DAPI без добавления антител. На рисунке 28В отмечается зелёное свечение, которое свидетельствует о том, что антитела локализуются не только на поверхности мембраны, но также проникают и внутрь клетки.

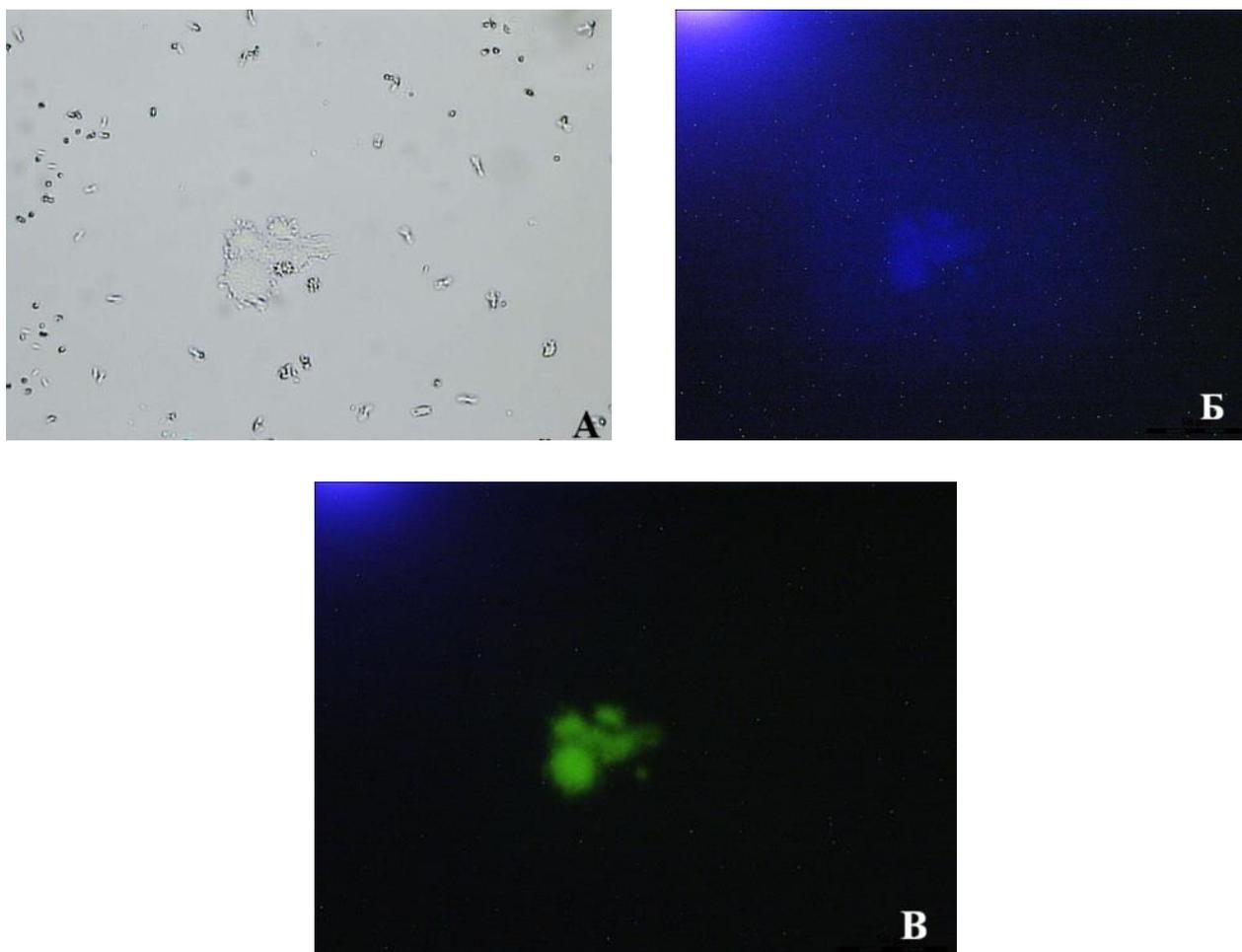


Рисунок 28 – Микроскопия лимфоцита кошки с диагнозом лимфома: А – без флуоресценции, х40; Б – флуоресцентная микроскопия с окрашиванием DAPI; В – флуоресцентная микроскопия с окрашиванием DAPI и добавлением миниантител, меченных ФИТЦ

На рисунке 29А представлен неокрашенный лимфоцит собаки. Рисунок 29Б подтверждает идентификацию лимфоцита с помощью красителя DAPI (контроль без антител). Зелёная флуоресценция (рисунок 29В) визуализирует распределение антител на поверхности клетки и их проникновение в цитоплазму.

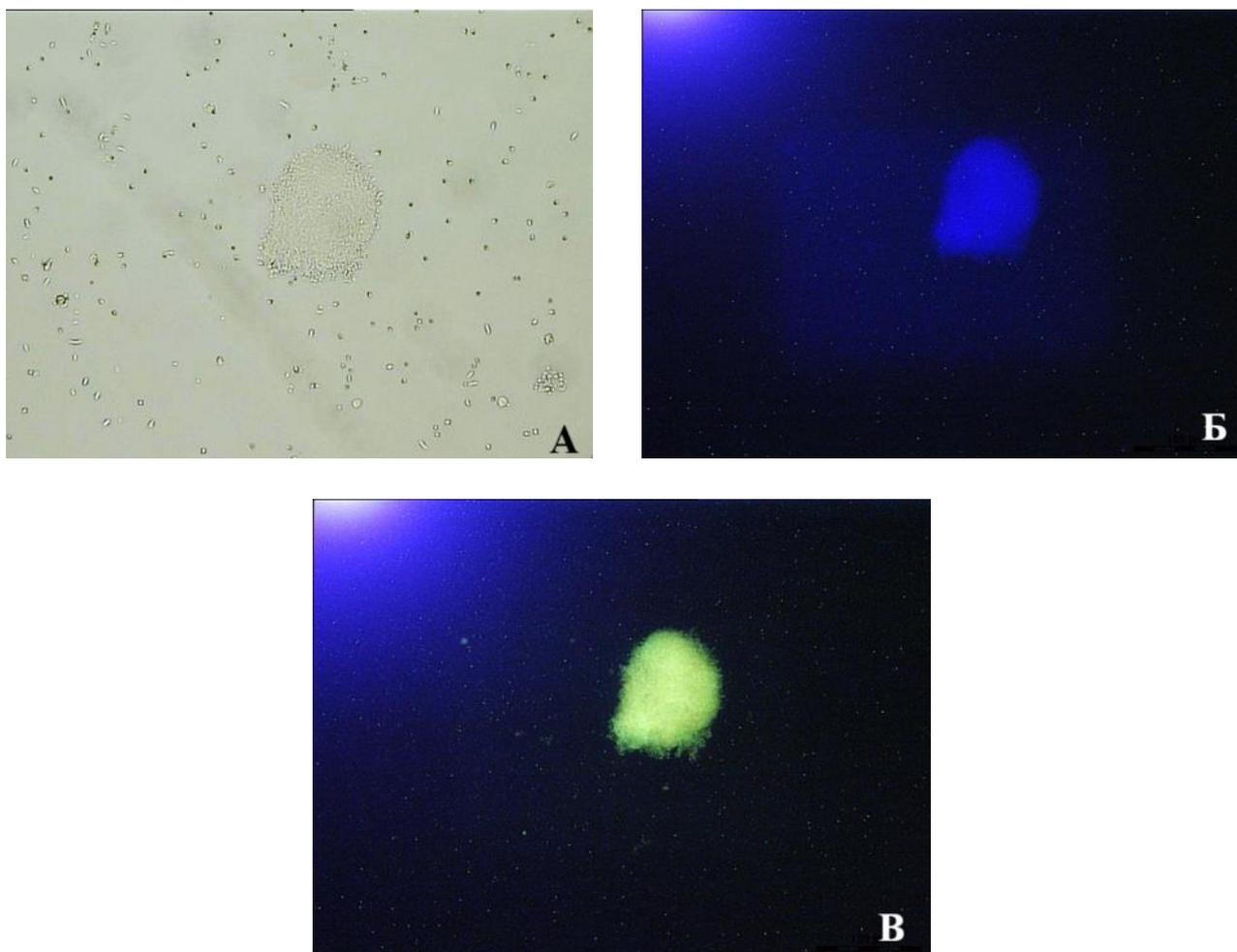


Рисунок 29 – Микроскопия лимфоцита собаки с диагнозом лимфома: А – без флуоресценции, x40; Б – флуоресцентная микроскопия с окрашиванием DAPI; В – флуоресцентная микроскопия с окрашиванием DAPI и добавлением миниантител, меченных ФИТЦ

Данный результат позволят сказать о том, что полученные фаговые антитела специфичны для клеточной линии лимфомы как кошек, так и собак, а также о наличии рецепторов не только на мембране клеток, но и в цитоплазме.

Дальнейшее исследование представляло собой прямой иммунофенотипический анализ для оценки связывания ФИТЦ-меченных миниантител с поверхностными или внутриклеточными антигенами (рисунки 30, 31).

На рисунках 30А и 31А представлены результаты проточной цитофлуорометрии клеток крови клинически здоровых животных (контрольный образец). Наблюдали плотный кластер клеток; клетки характеризуются относительно большим размером и очень низким уровнем сигнала флуоресценции

(интенсивность сигнала близка к фоновому уровню). В данном образце отсутствуют клетки, взаимодействующие с ФИТЦ-мечеными миниантителами. Основная популяция относительно чистого гомогенного образца представляла собой клетки форменных элементов крови разных размеров.

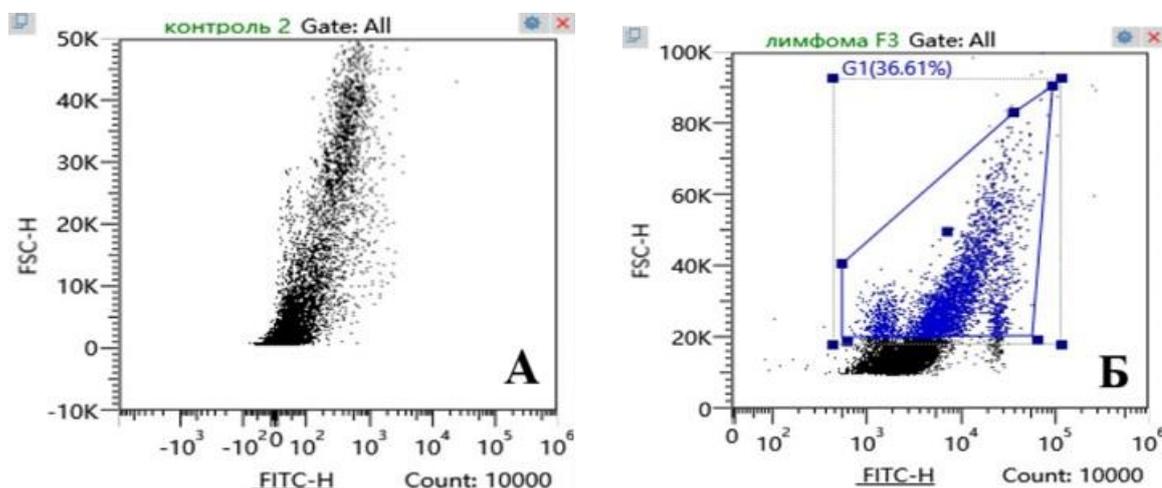


Рисунок 30 – Диаграмма интенсивности флуоресценции клеток крови клинически здоровых кошек (А) и кошек с лимфомой (Б), меченных миниантителами к БТШ, конъюгированными с ФИТЦ

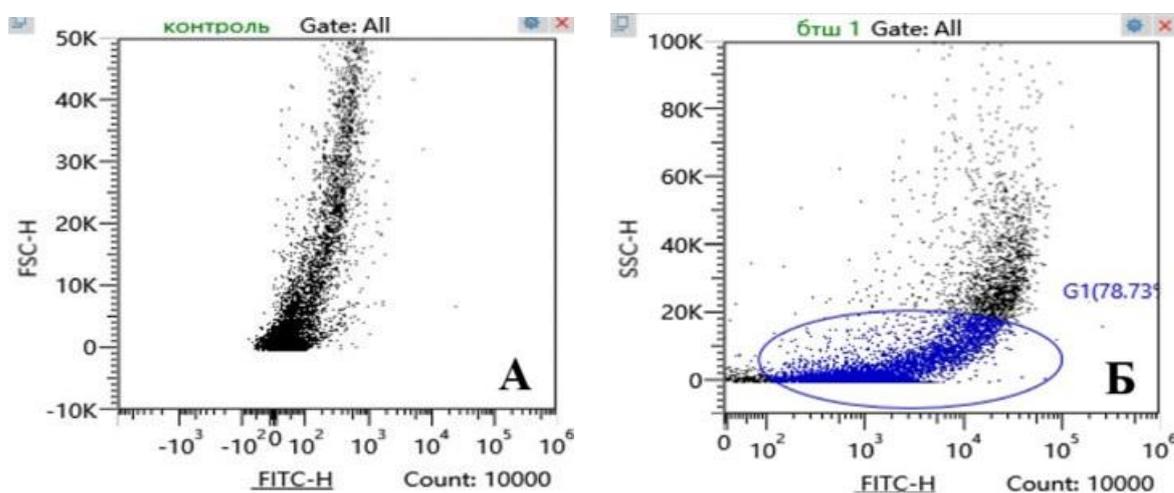


Рисунок 31 – Диаграмма интенсивности флуоресценции клеток крови клинически здоровых собак (А) и собак с лимфомой (Б), меченных миниантителами к БТШ, конъюгированными с ФИТЦ

На рисунках 30Б и 31Б представлены результаты проточной цитофлуориметрии клеток крови животных с лимфомами. На этой диаграмме кроме основной популяции клеток, в правой части графика присутствует четко различимый дополнительный кластер с высокими показателями интенсивности флуоресценции.

Таким образом, данное исследование позволило успешно решить задачу по созданию специфичных фаговых антител, способных распознавать антигены опухолевых клеток лимфом. Экспериментальная проверка с помощью проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии убедительно продемонстрировала специфичность полученных фаговых антител к белкам теплового шока. Антитела, полученные из клеток больных животных, могут использоваться для эффективной иммунодетекции опухолевых клеток с применением различных флуоресцентных методов. Это открывает перспективы для разработки неинвазивных или малоинвазивных методов иммунодетекции, которые могут предшествовать или являться дополнением к традиционной биопсии. Особенно важно это в случаях, когда взятие биопсийного материала затруднено или несёт риски для животного.

Проведённые исследования были направлены на изучение дыхательной активности лимфоцитов и анализ специфичности фаговых антител для диагностики лимфом у кошек и собак. Полученные данные позволяют провести сравнение с результатами, описанными в литературных источниках.

Согласно литературным данным, молекулярные и цитогенетические методы, включая иммуногистохимию, проточную цитометрию и ПЦР, широко применяются для уточнения диагноза и классификации лимфом, особенно в сложных случаях, когда требуется дифференциация между реактивным лимфоцитозом и опухолевым процессом [16, 17, 27, 55, 61]. В нашем исследовании были использованы методы спектрофотометрии для оценки дыхательной активности лимфоцитов, а также флуоресцентная микроскопия и проточная цитофлуориметрия для анализа специфичности фаговых антител. Это согласуется с современными тенденциями в диагностике, где комбинация нескольких методов повышает точность и информативность исследований.

Результаты, представленные в таблицах 8 и 9, демонстрируют значительное повышение оптической плотности лимфоцитов у больных животных по сравнению с клинически здоровыми, что коррелирует с увеличением количества митохондрий и активности митохондриальных дегидрогеназ. Полученные результаты по

пороговым значениям могут служить дополнительным инструментом в комплексной диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания.

Белки теплового шока (БТШ) играют ключевую роль в клеточном ответе на стресс, участвуют в презентации антигенов и могут служить мишенями для иммунодиагностики [31, 45, 64, 65]. В нашем исследовании были получены фаговые антитела, специфичные к БТШ опухолевых клеток лимфомы. Результаты флуоресцентной микроскопии и проточной цитофлуориметрии подтвердили их способность связываться как с поверхностными, так и с внутриклеточными антигенами, что согласуется с данными о роли БТШ в опухолевом микроокружении и их экспрессии на мембране и в цитоплазме клеток [72, 109].

Использование проточной цитофлуориметрии в нашем исследовании соответствует современным технологическим трендам, описанным в литературе [62, 136-138]. Данный метод позволяет анализировать множество параметров одновременно, что повышает точность идентификации опухолевых клеток. Появление спектральной проточной цитометрии и развитие мультипараметрических панелей открывают возможности для ещё более детального анализа иммунного ответа и опухолевых маркеров в будущем.

На основе данных, полученных при изучении клинико–морфологического проявления лимфом, а также физиологических свойств лимфоцитов нами был дополнен разработанный протокол мультимодальной диагностики и внедрен в ветеринарные клиники различных форм собственности (приложения 10-18).

2.2.7 Оценка терапевтической эффективности различных протоколов лечения при лимфомах у собак и кошек

В настоящее время существуют различные протоколы лечения лимфом у собак и кошек. В нашей работе мы провели анализ эффективности современных схем терапии и предложили новые комбинации препаратов для лечения данного заболевания, индуцированного вирусом лейкоза кошек.

Лечение по протоколу Low-dose COP собаки с мультицентрической лимфомой

На прием в ветеринарную клинику поступила собака (самка, беспородная, возраст 8 лет, вес 14 кг). Аппетит и жажда у животного сохранялись, наблюдалась болезненность и увеличение подчелюстных лимфатических узлов. Собака стала менее подвижной, вялой. По результатам цитологического исследования был поставлен диагноз – мультицентрическая лимфома, а также проведено рентгенологическое исследование, которое не выявило метастазированных участков. По согласованию с владельцами было принято решение о проведении химиотерапии на основе протокола Low-dose COP, так как заболевание было выявлено на ранней стадии.

Назначенное лечение включало в себя применение препаратов в следующих дозах:

- Винкристин $0,5-0,7 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в неделю в течение 8 недель;
- Циклофосфамид 50 мг/м^2 через день в течение всего периода лечения;
- Преднизолон 2 мг/кг внутрь 1 раз в день в течение 7 дней, далее 1 мг/кг через день в течение всего периода лечения.

После 8 недель индукционной терапии применение режима COP продолжали 1 раз в 2 недели в течение 4 месяцев, далее применение винкристина перевели на 1 раз в 3 недели в течение 6 месяцев. Если через 1 год терапии животное будет находиться в ремиссии, то введение препарата сократится до 1 раза в 4 недели в течение еще 6 месяцев.

Таким образом, 29 марта 2024 года для проведения терапии была назначена следующая схема:

- Винкристин $0,5 \text{ мг/м}^2 * 0,581 \text{ м}^2$ (что соответствует 14 кг для собаки) = 0,29 мг;
- Циклофосфамид $50 \text{ мг/м}^2 * 0,581 \text{ м}^2 = 29 \text{ мг}$;
- Преднизолон $2 \text{ мг/кг} * 14,1 \text{ кг} = 28,2 \text{ мг}$ (первые 7 дней); $1 \text{ мг/кг} * 14,1 \text{ кг} = 14 \text{ мг}$ (начиная с 8 дня лечения).

По истечении 8 недель терапии животному было назначено проведение исследований общего и биохимического анализов крови, а также рентгенодиагностика и УЗИ. Данные исследования не выявили критичных отклонений по показателям крови, по результатам рентгенологического исследования метастазов не обнаружено. УЗИ подтвердило уменьшение в размере правого подчелюстного лимфоузла. После проведенных исследований продолжили лечение согласно плану применения винкристина 1 раз в 2 недели.

Спустя 4 месяца на приеме от 6 сентября 2024 года изменений в общем состоянии животного не выявлено, размеры лимфоузлов соответствовали физиологической норме. Использование винкристина далее в течение 6 месяцев запланировано по схеме 1 раз в 3 недели. Для профилактики геморрагического цистита принято решение заменить циклофосфамид хлорамбуцилом:

- Хлорамбуцил $0,1 \text{ мг/кг} * 14,0 \text{ кг} = 2 \text{ мг}$ (1 раз в 48 часов).

Корректировку дозировок на протяжении периода лечения проводили на каждом приеме животного, однако вес за все время терапии колебался в диапазоне 13,5-14,5 кг. На данный момент химиотерапия собаки продолжается. Животное активное, вялости не наблюдается, аппетит сохранен.

Оценивая эффективность протокола химиотерапии Low-dose COP, нами отмечено отсутствие побочных симптомов у животного, а также предотвращение метастазирования. Однако, для владельцев собаки данная схема лечения не является удобной, в связи с частым посещением ветеринарной клиники. Кроме того, по причине использования циклофосфамида на протяжении продолжительного времени, существует вероятность возникновения геморрагического цистита, что повлекло за собой смену препарата на хлорамбуцил. Результаты наших исследований, по данному клиническому случаю, показывают, что лечение по протоколу Low-dose COP является эффективным методом терапии на ранней стадии мультицентрической лимфомы у собаки. Тем не менее, по нашему мнению, исследования в данном направлении следует продолжить для поиска оптимальных методов лечения лимфом на разных стадиях развития, и

создания более комфортного состояния для животного-компаньона и его владельца.

Кроме протокола Low-dose COP, может быть использован протокол High-dose COP. Нами была изучена эффективность терапии по данным протоколам при крупноклеточных лимфомах, локализирующихся в миндалинах у собак.

Сравнительная эффективность протоколов Low-dose COP и High-dose COP

На прием в ветеринарную клинику поступило две собаки (беспородная, самец, 10 лет и пекинес, самец, 9 лет) со схожими клиническими симптомами. Владельцы животных отмечали у своих питомцев затрудненный акт глотания при сохранении у них аппетита и жажды. Результаты осмотра представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты исследования собак на первичном приёме

Показатели	Порода	
	беспородная	пекинес
Масса животного, кг	22,2 кг	5,1 кг
Температура тела, °С	38,8	38,5
Осмотр видимых слизистых оболочек	Розовые, имеется пигментация	Розовые, имеется пигментация
Скорость наполнения капилляров, с	1	2
Пальпация лимфатических узлов	Небольшое увеличение подчелюстных лимфоузлов с обеих сторон	Увеличение правого подчелюстного лимфоузла

По данным таблицы 10, температура тела у животных находилась в пределах физиологических границ. Видимые слизистые оболочки и скорость наполнения капилляров не имели признаков патологии. Пальпацией лимфатических узлов было выявлено незначительное увеличение подчелюстных лимфатических узлов. Учитывая анамнестические данные по клинической картине, при первичном осмотре собак был поставлен предварительный диагноз на патологию лимфатической системы.

В результате повторного тщательного осмотра ротовой полости и гортани беспородной собаки в области миндалин визуально выявили образование неоднородного коричневого цвета с бугристой поверхностью. На основании этого назначили эндоскопическое исследование, результаты которого подтвердили

наличие опухоли размером 3,0×1,8 см, неправильной вытянутой формы (рисунок 32). По согласованию с владельцами животного приняли решение об экстирпации новообразования и проведении дальнейшего гистологического исследования.



Рисунок 32 – Эндоскопическое исследование. Беспородная собака (10 лет)

Осмотр ротовой полости и дыхательных путей пекинеса был затруднен по причине брахицефалического строения костей черепа. Поэтому собаку направили на эндоскопическое исследование гортани, глотки и пищевода, которое показало новообразование мягких тканей в области миндалин размером 2,0×2,0 см, неправильной формы, с неровной поверхностью, от светло- до темно-коричневого цвета (рисунок 33).

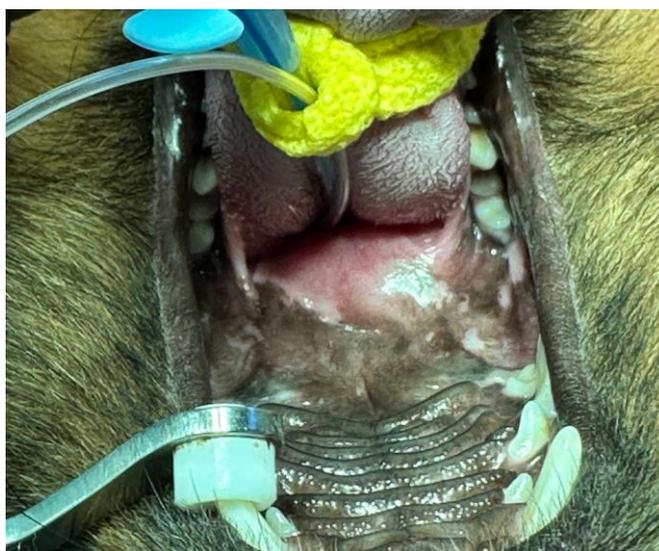


Рисунок 33 – Эндоскопическое исследование. Пекинес (9 лет)

На основании результатов исследования, было принято решение о проведении эксцизионной биопсии опухоли для исследования гистологическим методом (рисунки 34А и 34Б).

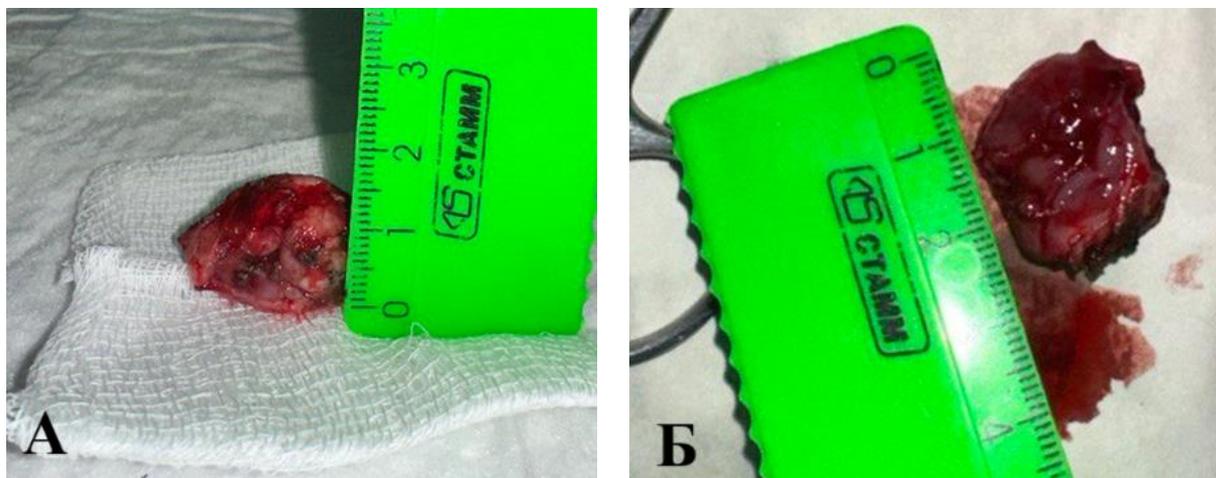


Рисунок 34 – Новообразования, экстирпированные у пациентов: А – беспородной собаки (10 лет); Б – пекинеса (9 лет)

После проведения экстирпации новообразований биоптаты отправляли в лабораторию для гистологического исследования, по результатам которых у обоих собак был поставлен диагноз – крупноклеточная лимфома.

После постановки диагноза провели химиотерапию по протоколу High-dose COP для беспородной собаки и по протоколу Low-dose COP для пекинеса. Обе схемы лечения включали в себя применение препаратов – винкристин, циклофосфамид и преднизолон [74]. Отличие в схемах лечения заключалась в частоте и дозировке применения препаратов (таблица 11).

Беспородной собаке назначили химиотерапию по протоколу High-dose COP по схеме:

- 1) винкристин $0,7 \text{ мг/м}^2 \cdot 0,785 \text{ м}^2$ (что соответствует 22 кг для собаки) = 0,55 мг;
- 2) циклофосфамид $250 \text{ мг/м}^2 \cdot 0,785 \text{ м}^2 = 196 \text{ мг}$;
- 3) преднизолон $2 \text{ мг/кг} \cdot 22,2 \text{ кг} = 44,4 \text{ мг}$.

Таблица 11 – Схемы лечения лимфом по протоколам High-dose COP и Low-dose COP

Неделя	Винкрестин		Циклофосфамид		Преднизолон	
	High-dose	Low-dose	High-dose	Low-dose	High-dose	Low-dose
1-я	X	X	X	X	X	X
2-я	X	X		X	X	X
3-я	X	X		X	X	X
4-я	X	X	X	X	X	X
5-я		X		X	X	X
6-я		X		X	X	X
7-я	X	X	X	X	X	X
8-я		X		X	X	X
9-я					X	
10-я	X	X	X	X	X	X

Примечание: X – обозначение недели проведения химиотерапии препаратом

Начиная с 4-й недели, трехнедельный цикл винкрестина и циклофосфамида запланировали продолжать в течение одного года. Если животное будет находиться в состоянии ремиссии, то цикл будет повторяться каждые 4 недели в течение 6 месяцев. Спустя месяц с начала терапии, а далее каждые 3-4 месяца в течение всего периода терапии, животному назначали проведение общего и биохимического анализов крови, а также рентгенологическую диагностику. Данные исследования проводили согласно плану лечения (трижды за 8 месяцев); не выявлено критичных отклонений по показателям крови. По результатам рентгенологического исследования новообразований/метастазов не обнаружено. Отмечали незначительное снижение массы животного, что является ожидаемым при проведении химиотерапии. В процессе лечения дозы препаратов корректировали в соответствии с массой тела пациента. В настоящее время химиотерапия беспородной собаки продолжается, на протяжении 8 месяцев. Животное активно, вялости не наблюдается, аппетит сохранен [37].

Для пекинеса, согласно протоколу Low-dose COP, дозы и кратность применения были рассчитаны следующим образом:

1) винкрестин – $0,5 \text{ мг/м}^2 \cdot 0,295 \text{ м}^2$ (что соответствует 5,1 кг для собаки) = 0,15 мг;

2) циклофосфамид – $50 \text{ мг/м}^2 \cdot 0,295 \text{ м}^2 = 15 \text{ мг}$;

3) преднизолон – $2 \text{ мг/кг} \cdot 5,1 \text{ кг} = 10,2 \text{ мг}$ (первые 7 дней); $1 \text{ мг/кг} \cdot 5,1 \text{ кг} = 5 \text{ мг}$ (начиная с 8-го дня лечения).

После 8 недель индукционной терапии применение режима COP продолжали 1 раз в 2 недели в течение 4 месяцев. Далее винкристин применяли 1 раз в 3 недели в течение 6 месяцев. В случае, если через 1 год терапии животное будет находиться в ремиссии, то введение препарата будет сокращено до 1 раза в 4 недели еще в течение 6 месяцев.

По истечении 8 недель, с начала лечения, пациенту назначили общий и биохимический анализ крови, а также рентгенологическую диагностику и ультразвуковое исследование. По показателям крови критичных отклонений не отмечали. При рентгенологическом исследовании метастазов не обнаружили. Результаты ультразвукового исследования свидетельствовали об уменьшении в размере правого подчелюстного лимфоузла. Дальнейшую тактику лечения проводили согласно плану применения винкристина 1 раз в 2 недели.

Спустя 4 месяца изменений в общем состоянии животного не выявили, размеры лимфоузлов соответствовали физиологическому состоянию. Использование винкристина в дальнейшем, в течение 6 месяцев, рекомендовано по схеме 1 раз в 3 недели. Для профилактики побочных явлений (геморрагического цистита) было принято решение о замене циклофосфида хлорамбуцилом ($0,1 \text{ мг/кг} \cdot 5,0 \text{ кг} = 5 \text{ мг}$, 1 раз в 48 ч).

Корректировку дозировок на протяжении всего периода лечения проводили на каждом приеме животного. Следует отметить, что масса тела собаки за период терапии варьировала от 4,6 до 5,2 кг. На данный момент пекинес находится на химиотерапии в течение 7 месяцев. Животное активное, апатии не наблюдается, аппетит стабильный [74].

Результаты исследований показали, что лечение по протоколам High-dose COP и Low-dose COP являются эффективными схемами химиотерапии мультицентрических лимфом.

При оценке эффективности химиотерапии по протоколу High-dose COP отмечали продолжительный период ремиссии и купирование процессов

образования метастазов. При использовании данной тактики химиотерапии появление побочных симптомов не отмечали.

Применение химиотерапии по протоколу Low-dose COP показало аналогичные результаты. Однако, для владельцев животного данная схема лечения не всегда приемлема, что связано с частым посещением ветеринарной клиники. Кроме этого, при длительном использовании циклофосфида существует вероятность возникновения побочных явлений (геморрагического цистита), что и повлекло за собой смену препарата на хлорамбуцил [74].

Терапия лимфомы у кошки по стандартному протоколу CHOP

В ветеринарную клинику УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» поступил кот (самец, 8 лет, 5,4 кг). На момент приема у животного, по результатам гистологического исследования, был поставлен диагноз – крупноклеточная назальная форма лимфомы.

Совместно с владельцем животного было принято решение о проведении химиотерапии с применением протокола Wisconsin Madison (Lymphoma CHOP-19):

- Первая неделя – Винкристин (внутривенно, в условиях клиники).
- Вторая неделя – Циклофосфан/Эндоскан (внутривенно, в условиях клиники).
- Третья неделя – Винкристин (внутривенно, в условиях клиники).
- Четвертая неделя – Доксорубицин (внутривенно, в условиях клиники).
- Пятая неделя – нет назначений.
- Шестая неделя – повторение цикла.
- Параллельно: Преднизолон в дозе 1 мг/кг (внутрь ежедневно дома).

Метрoномная химиотерапия:

– Циклофосфамид 50 мг/м² перорально через день в течение 8 недель; рекомендовано 300 мг/м² перорально через каждые 3 недели в течение 1 года, затем через каждые 4 недели; прекращение лечения через 78 недель.

– Преднизолон 1 мг/кг перорально ежедневно в течение 4 недель, затем через день в течение 78 недель.

В качестве премедикации перед химиотерапией применяли: Латран 0,3 мл внутривенно и Преднизолон 0,2 мл внутривенно.

Начальная химиотерапия цикла включала Винкристин из расчета 0,7 мг/м² (масса тела 5,4 кг = 0,31 м²), итого 0,2 мг = 0,2 мл + физраствора до 10 мл, постановка на инфузию с постоянной скоростью (ИПС) на 1 час.

Вторая химиотерапия первого цикла была проведена владельцем самостоятельно (Циклофосфан/Эндоскан 50 мг 2 таблетки после кормления).

На момент третьей химиотерапии первого цикла владелец отметил снижение аппетита животного, а также констипацию. После проведения лечения (Винкристин в той же дозе), коту было назначено:

- 1) Полисорб (внутрь по ¼ чайной ложке 2 р/д за 1,5-2 часа до кормления на 3-5 дней);
- 2) Форлакс/Мукофальк (внутрь по ¼ пакетика 1 раз в день с едой на 7 дней);
- 3) Преднизолон 5 мг (внутрь по 1 таблетке 1 р/д после еды длительно);
- 4) перед следующим приемом, предварительно сдать кровь на общий анализ.

Четвертая химиотерапия первого цикла была проведена на основе стабильных результатов ОАК и включала Доксорубицин из расчета 1 мг/кг, итого 5 мг = 2,5 мл + физраствора до 10 мл ИПС на 1 час. Констипация на момент четвертой химиотерапии сохранялась.

Назначение владельцу для самостоятельного лечения животного:

- 1) Детокс 0,5 мл п/к 1 р/д 2 дня;
- 2) Форлакс/Мукофальк (внутрь по ¼ пакетика 1 раз в день с едой длительно);
- 3) Преднизолон 5 мг (внутрь по ½ таблетке 1 раз в день после еды длительно).

Через 14 дней запланировано начало второго цикла химиотерапии (введение Винкрестина).

Первая химиотерапия второго цикла включала Винкристин из расчета 0,7 мг/м² (масса тела 4,8 кг = 0,29 м²), итого 0,2 мг = 0,2 мл + физ. раствора до 10 мл

ИПС на 1 час. Констипация не наблюдалась. Назначение: Преднизолон 5 мг (внутри по ½ таблетке 1 р/д после еды длительно).

Вторая химиотерапия второго цикла была проведена владельцами самостоятельно (Эндоскан 50 мг 2 таблетки после кормления).

Третья химиотерапия второго цикла была проведена Винкристином в той же дозе, что и при первой химиотерапии второго цикла. Через 4 дня проявилась интоксикация, по причине которой была назначена внутривенно инфузия, включавшая:

- 1) раствор Стерофундина (50 мл) + Детокс (0,5 мл) ИПС на 1 час;
- 2) Маропиталь 0,5 мл в разведении струйно;
- 3) Фамотидин 1 мл в разведении струйно
- 4) Церукал 0,5 мл в разведении струйно, Цианкоболамин 1 мл в разведении струйно.

Назначение владельцу для самостоятельного лечения животного:

- 1) Филграстим/Лейкостим/Нейпоген (30 мл ЕД/0,5 мл) подкожно 0,05 мл + физраствора до 0,5 мл 1 р/д 3 дня подряд;
- 2) корм для стимуляции аппетита ROYAL CANIN Sensory Smell до восстановления самостоятельного потребления пищи.

На момент поступления животного в клинику для проведения четвертой химиотерапии второго цикла интоксикация проявлялась в высокой степени, поэтому лечение было прервано на 5 дней, проведена внутривенно инфузия:

- 1) раствор Стерофундина (50 мл) + Ледокаина 2% (0,25 мл) ИПС на 1 час;
- 2) Детокс 0,5 мл в разведении струйно;
- 3) Маропиталь 0,5 мл в разведении струйно;
- 4) Фамотидин 1 мл в разведении струйно;
- 5) Но-шпа 0,5 мл внутримышечно.

Животному было проведено: ОАК, УЗИ и рентгенологическое исследование лицевого отдела черепа. Результаты анализа крови не показали существенных отклонений от показателей до начала терапии. На УЗИ и рентгенографических снимках новообразований не обнаружено [85].

Терапевтическая эффективность подтверждается стабильными результатами общего анализа крови, рентгенологического исследования и УЗИ. Ухудшение аппетита, предположительно, связано с экстирпацией новообразования из носовой полости и, как следствие, потерей части обонятельных рецепторов, так как данная проблема возникла до появления симптомов медикаментозной интоксикации. Интоксикация являлась ожидаемым сопутствующим симптомом медикаментозного лечения. После купирования симптомов интоксикации планируется продолжить проведение химиотерапии в соответствии с протоколом Wisconsin Madison (Lymphoma CHOP-19). В прогнозе – возможна устойчивая ремиссия.

В качестве второй линии лечения часто используется химиотерапевтический препарат – ломустин. Однако в некоторых случаях есть необходимость его применения в начале лечения.

Применение одноагентной химиотерапии коту с лимфомой

Владельцы кота (самец, 7 лет, 7,4 кг) обратились в клинику с жалобами на его вялость, апатию, отказ от корма, снижение веса, отсутствие дефекации на фоне первичной анорексии. Результаты анализов на вирус лейкоза кошек (ВЛК) и вирус иммунодефицита кошек (ВИК) – отрицательные. С согласия владельцев была проведена тонкоигольная биопсия (ТИБ) лимфоузла для дальнейшего цитологического исследования.

После проведенной нами ТИБ биоптат отправлен в лабораторию для цитологического исследования, по результатам которого был поставлен диагноз – индолентная алиментарная лимфома средней степени злокачественности.

Учитывая поражение не только тонкой кишки, но и лимфатического узла в грудной полости, что соответствует 2 стадии рака лимфатической системы у человека, мы направили животное на рентгенологическое исследование грудной полости. По результатам рентгена метастазов выявлено не было, однако отметили выпот транссудата.

После постановки диагноза, в связи с отсутствием возможности проведения внутривенной химиотерапии, было принято решение о пероральном применении ломустина.

Ломустин задавали перорально в дозе 60 мг/м², 5-кратно, с интервалом через 3 недели. В таблице 12 представлены данные по корректировке дозировки препарата в зависимости от изменения массы тела животного.

Таблица 12 – Схема химиотерапии лимфомы у кота ломустином

№	Дата	Масса тела животного, кг	Площадь тела животного, м ²	Количество препарата, мг
1	28.06.24	7,4	0,380	22,8
2	19.07.24	7,3	0,377	22,6
3	09.08.24	7,6	0,386	23,2
4	30.08.24	8,0	0,400	24,0
5	20.09.24	8,1	0,404	24,2

По истечении месяца с начала лечения животному назначили проведение общего анализа крови, а также рентгенологического и ультразвукового исследований. Данные общего анализа крови показали незначительное увеличение количества лимфоцитов. Картина ультразвукового исследования выявила уменьшение размера грудного краниального лимфоузла. По результатам рентгендиагностики ранее выявленный выпот трансудата в грудной полости более не обнаруживался, метастазы в грудной и брюшной полостях отсутствовали. Со слов владельцев после первого введения препарата кот продолжал отказываться от корма, жажда отсутствовала, наблюдали апатию. Спустя сутки состояние животного улучшилось, появился аппетит и интерес к общению с владельцами. Аналогичную клиническую картину отмечали после каждой химиотерапии [60].

После окончательной химиотерапии были проведены контрольные исследования общего анализа крови, УЗИ и рентгендиагностика, которые не выявили доказательств прогрессирования заболевания. Владелец был выдан направление на повторные обследования через 2 месяца.

За период лечения масса тела кота повысилась на 0,7 кг. У него нормализовались регулярные акты мочеиспускания и дефекации за счет восстановления аппетита и моциона.

Применение ломустина в дозе 60 мг/м², 5-кратно, с интервалом через 3 недели, в качестве препарата химиотерапии показало положительный терапевтический эффект. В течение всего периода лечения побочные симптомы, характерные для химиотерапии, отмечали только в течение первых суток после введения препарата. Состояние животного значительно улучшилось, появился аппетит, активность, регулярные акты дефекации и мочеиспускания. После двух этапов химиотерапии отмечено прекращение выпотевания трансудата в грудную полость, уменьшение грудного лимфатического узла до значений клинической нормы, отсутствие роста лимфомы на стенках тонкой кишки и метастазов. Достигнута ремиссия в течение 1,7 года.

При выявлении вируса лейкоза кошек возникает необходимость использовать препараты, модулирующие иммунитет, для поддержания состояния организма больного животного. В нашем исследовании мы применяли комбинированную терапию.

Комбинированная системная терапия у кошек с лимфомами, ассоциированными вирусом лейкоза

Для проведения исследования нами были отобраны 15 кошек с подтвержденным клиническим диагнозом – мультицентрическая форма лимфомы, стадия IIIa (Клиническая система стадирования лимфомы домашних животных ВОЗ по Withrow and McEwans, 2013), ВЛК-позитивная. Морфологический диагноз у всех животных: Т-клеточная лимфома. Результаты гематологического исследования подтвердили устойчивые лейкоцитоз, моноцитоз, гранулоцитоз и тромбоцитопению. Нами назначена комбинированная системная терапия, которую разделили на 3 этапа (таблица 13).

С целью стабилизации гематологических показателей, на первом этапе, в течение десяти дней, применяли рекомбинантный видоспецифичный интерферон омега кошки (Фелиферон, НТЦ «БиоИнвест», Россия). По окончании иммунотерапии уровень гранулоцитов снизился в среднем на 13,54%, показатели

лейкоцитов, моноцитов и тромбоцитов восстановились в пределах референсных значений (таблица 14).

Таблица 13 – Характеристика проводимой комбинированной терапии

	Препараты	Дозы	Способы введения	Схема применения и продолжительность терапии
1 этап	Рекомбинантный видоспецифичный интерферон омега кошки	400 000 МЕ	Внутримышечно в бедро	Ежедневно, 1 раз в день, 10 дней
2 этап	Ралтегравир	20 мг на 1 кг веса животного	Перорально	Ежедневно, каждые 12 часов, 12 недель
	Винкристин	0,5 мг на 1 м ²	Внутривенно	Каждые 7 дней: 1,2,3,4,5,9 недели
	Циклофосфамид	200 мг на 1 м ²	Перорально	Каждые 4 недели, 3 курса
3 этап	Циклофосфамид	50 мг на 1 м ²	Перорально	Каждые 48 часов, на протяжении периода ремиссии
	Преднизолон	20 мг на 1 м ²	Перорально	Каждые 48 часов, на протяжении периода ремиссии

Таблица 14 – Динамика гематологических показателей при применении рекомбинантного интерферона омега кошки (n=15)

Показатели	Единицы измерения	Нормограмма	До начала терапии	На 10-й день терапии
Лейкоциты	10 ⁹ /л	5,5-19,5	36,7±6,4*	10,2±4,5
Лимфоциты	10 ⁹ /л	0,8-7,0	4,3±0,6	3,0±1,2
Моноциты	10 ⁹ /л	0,0-1,9	2,1±0,2*	1,9±0,3
Гранулоциты	10 ⁹ /л	2,1-15,0	30,3±3,9*	26,2±3,6*
Лимфоциты	%	12,0-45,0	11,8±4,7	9,8±1,5
Моноциты	%	2,0-9,0	5,9±2,3	6,4±3,7
Гранулоциты	%	35,0-85,0	82,3±2,5	83,8±2,2
Эритроциты	10 ¹² /л	4,6-10,0	6,7±1,9	6,74±1,8
Гемоглобин	г/л	93-153	114±11,1	112±10,9
Гематокрит	%	28,0-49,0	28,9±1,7	29±2,0
Тромбоциты	10 ⁹ /л	100-514	67±23,5*	391±46,3

Примечание: Различие по данному показателю статистически достоверно относительно значений нормограммы (*P≤0,05)

Второй этап, длительностью двенадцать недель, состоял из комбинированного применения противовирусной и цитостатической терапии препаратами Ралтегравир (Исентресс, АО «Р-Фарм», Россия), Винкристин (Винкристин-Тева, «Фармахеми Б.В.», Нидерланды) и Циклофосфамид (Эндоксан,

«Бакстер Онкология ГмбХ», Германия). Кроме определения эффективности проводимой комбинированной терапии, одновременно проводили оценку влияния препаратов на морфологические показатели крови пациента (рисунки 35-37).

Так, по результатам гематологического исследования, уровень лейкоцитов со второй недели повысился в три раза, достигнув своего пика на девятой неделе терапии и повторно снизившись к двенадцатой, оставаясь значительно выше референсных значений. Начиная с пятой недели, процентное отношение гранулоцитов превышало верхнее значение, и постепенно увеличивалось к двенадцатой – на 7,17% от допустимой нормы. Показатели лимфоцитов, моноцитов, эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, находились в пределах физиологических значений. Необходимо отметить, что на второй, третьей и двенадцатой неделе терапии, количество тромбоцитов повышалось на 3,89%, 2,91% и 15,56% соответственно от максимально допустимого уровня. В то же время, на пятой и девятой неделе нами отмечено снижение количества тромбоцитов соответственно на 56,02% и 33,51% в сравнении с показателями первой недели [30].

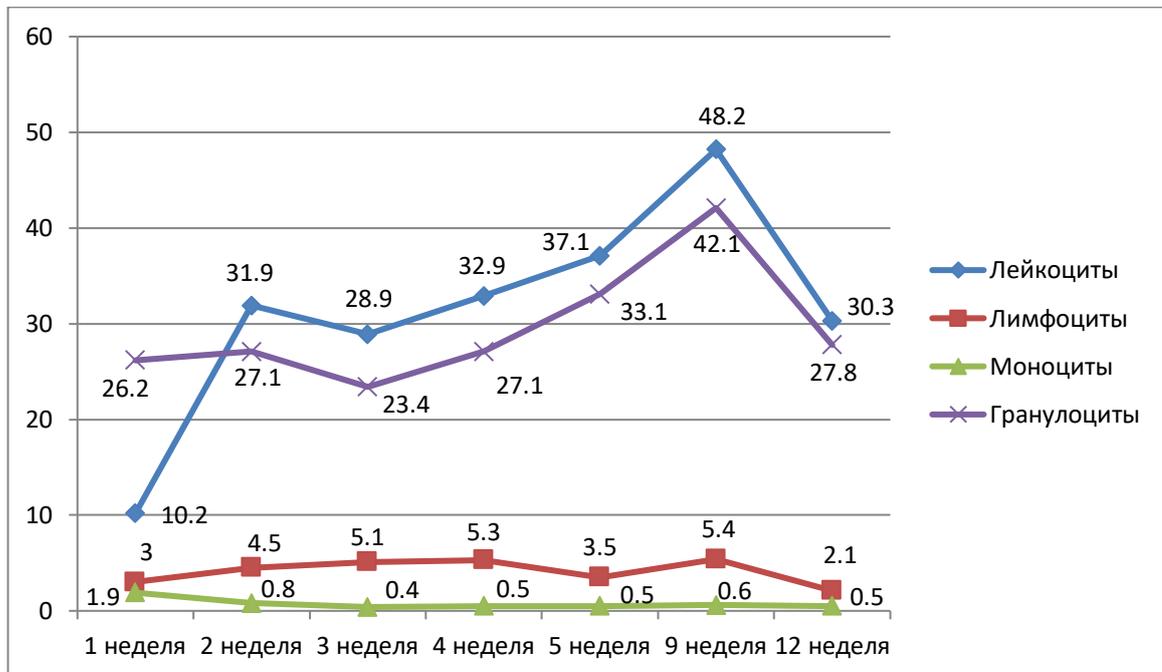


Рисунок 35 – Динамика показателей лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов при комбинированном применении винкристина, циклофосфида и ралтегравира

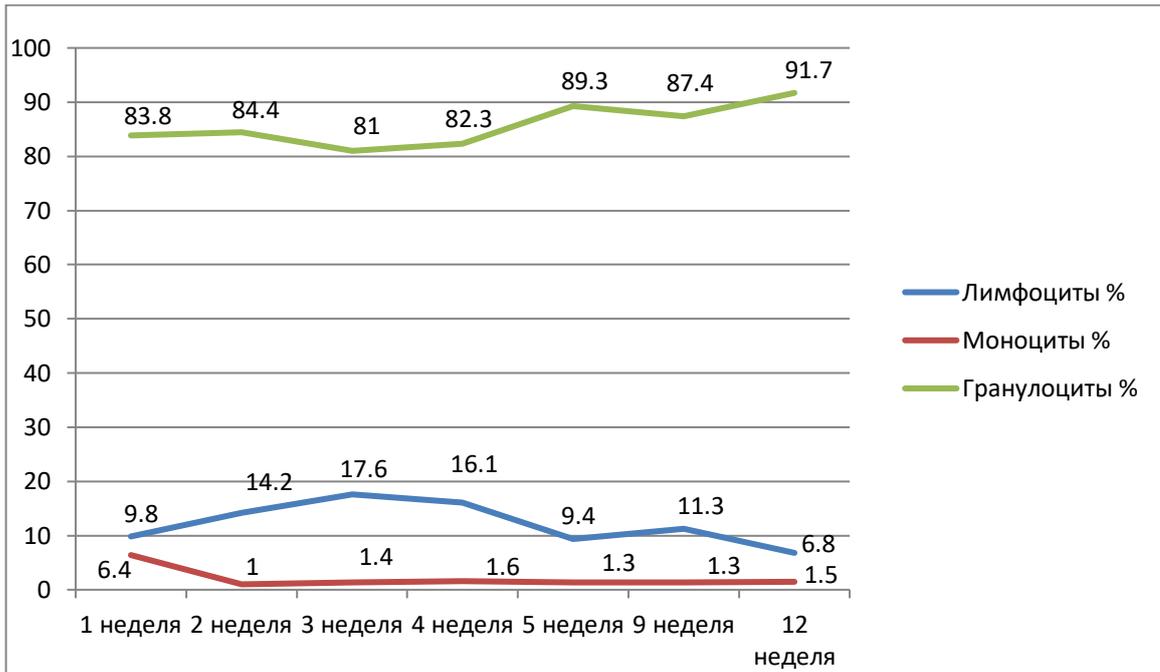


Рисунок 36 – Динамика показателей лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, в процентном отношении, при комбинированном применении винкристина, циклофосфамида и ралтегравира

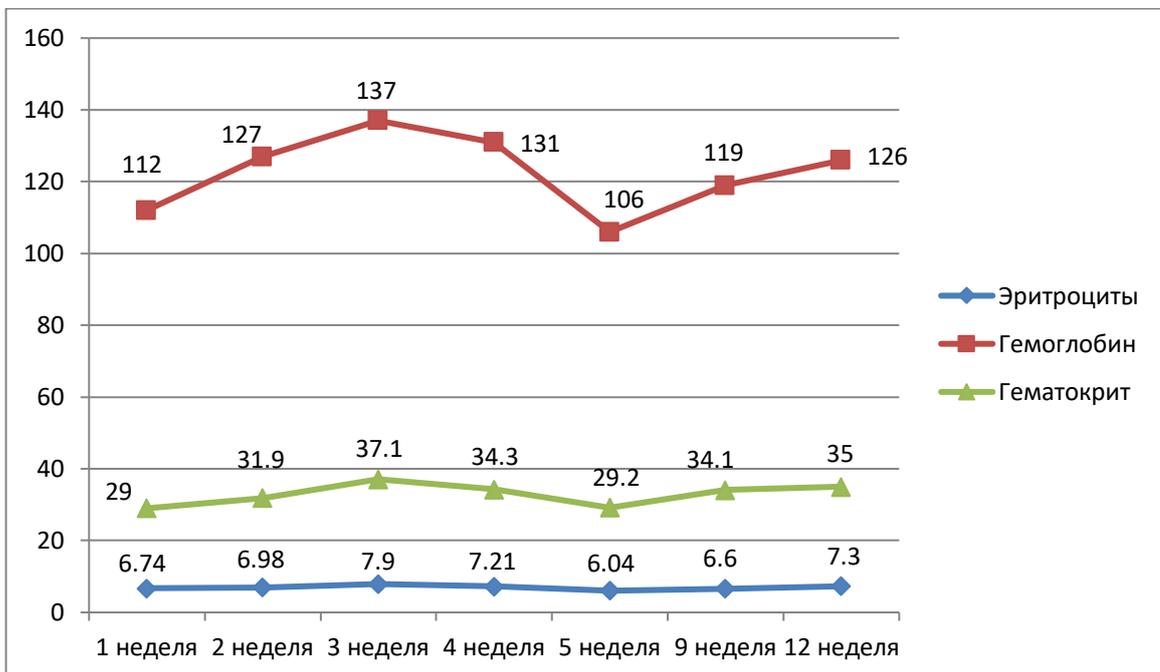


Рисунок 37 – Динамика показателей эритроцитов, гемоглобина и гематокрита при комбинированном применении винкристина, циклофосфамида и ралтегравира

По достижению клинической ремиссии, в качестве третьего этапа, была проведена терапия в режиме «поддержки», препаратами Циклофосфамид и

Преднизолон (Преднизолон, АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС», Россия). Гематологические показатели в период с первой по тридцатую неделю, характеризовались лейкоцитозом и гранулоцитозом, а также снижением процентного отношения лимфоцитов и моноцитов ниже референсных значений. Количество тромбоцитов с первой по восьмую неделю превышало верхние допустимые границы, с максимальным увеличением на 72,95% к четвертой неделе (рисунки 38-40). Повторное исследование на вирусный лейкоз кошек методом ПЦР, через 43 недели от начала терапии, подтвердило наличие вирусной ДНК [30].

В течение 43,5 недель комбинированной системной терапии, была достигнута стабилизация процесса без признаков прогрессирования. На данный момент лечение в режиме «поддержки» продолжается. Благодаря применению рекомбинантного видоспецифичного интерферона омега кошки, было реализовано одновременно два эффекта. Противовирусный эффект за счет подавления репродукции вируса, путем ингибирования белкового синтеза. И иммуномодулирующий эффект, обусловленный увеличением фагоцитарной активности макрофагов и цитотоксичности лимфоцитов. Применяя Ралтегравир, предотвращали интеграцию вирусного генома в геном клетки кошки, ингибируя каталитическую активность интегразы, и таким образом, сдерживали распространение инфекции в организме, не излечивая и не снижая, риска передачи возбудителя в популяции. Винкристин и циклофосамид оказывали непосредственно противоопухолевое действие. Преднизолон демонстрировал комплексное влияние вызывая инволюцию лимфоидной ткани, угнетая пролиферацию лимфоцитов, подавляя развитие соединительной и лимфоидной ткани, регулировал взаимодействие Т- и В-лимфоцитов и т.д. [30].

Несмотря на иммуносупрессивное действие цитостатических препаратов и глюкокортикоидного гормона, на всем протяжении терапии количество лейкоцитов и гранулоцитов находится на уровне, превышающем максимальные физиологические показатели. Лимфоциты, моноциты, эритроциты, гемоглобин и гематокрит, регистрировали в пределах референсных значений. Количество

тромбоцитов стабилизировалось, начиная с двенадцатой недели, достоверно сохраняясь на конец тридцатой недели терапии в режиме «поддержки».

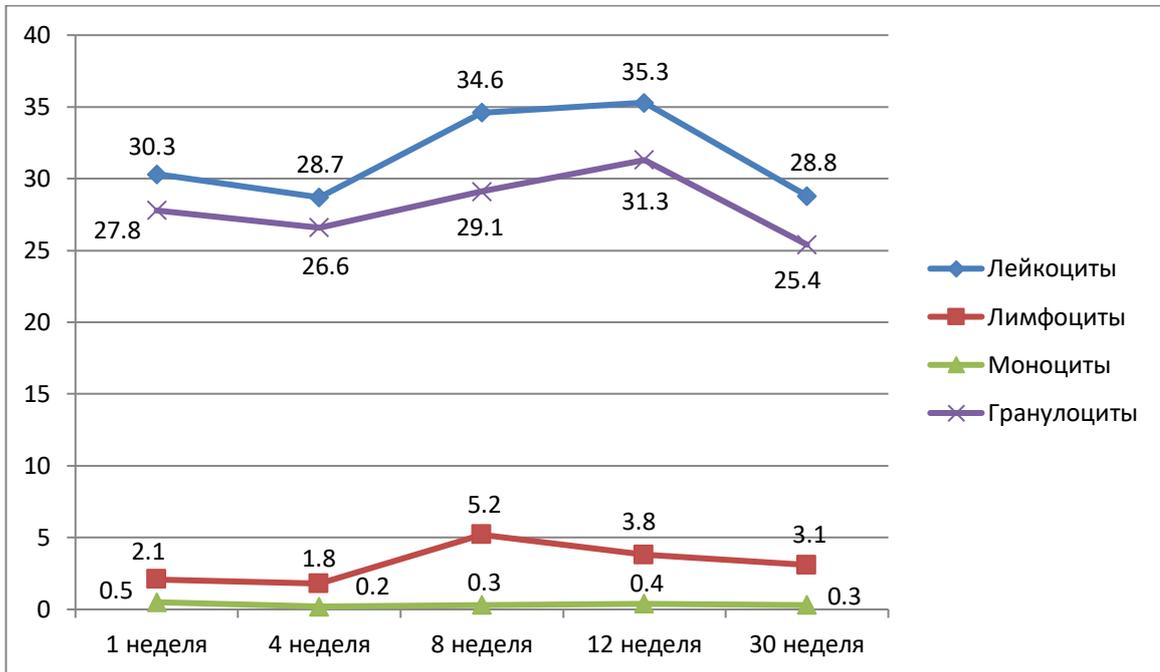


Рисунок 38 – Динамика показателей лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов при комбинированном применении циклофосфида и преднизолона, в режиме поддерживающей терапии

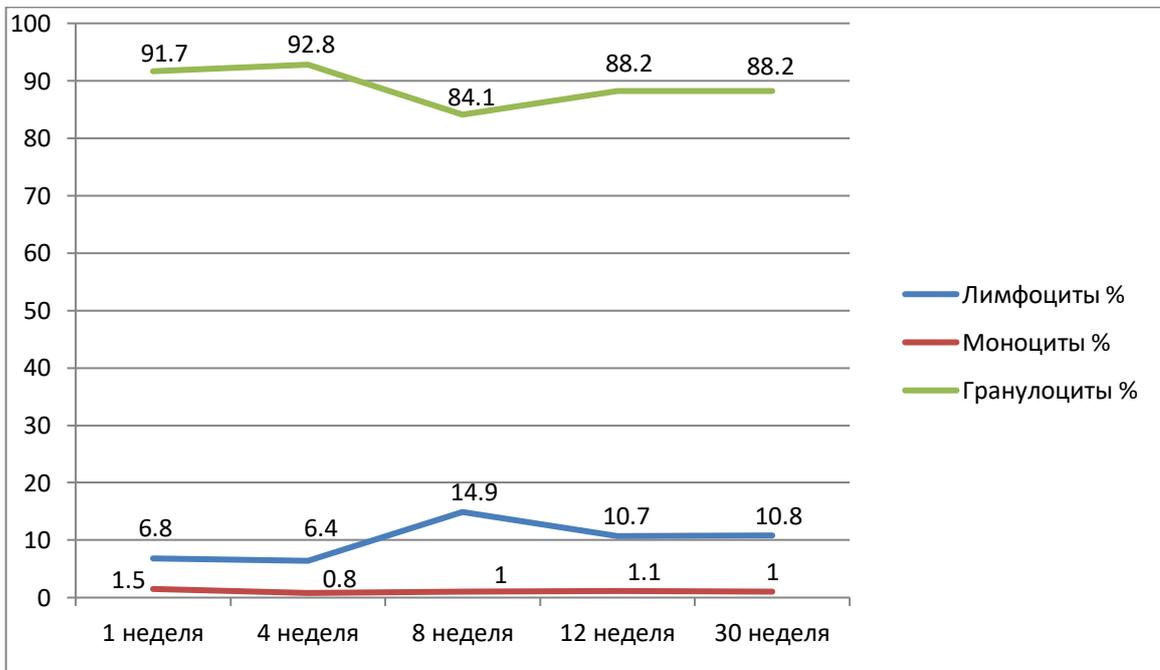


Рисунок 39 – Динамика показателей лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, в процентном отношении, при комбинированном применении циклофосфида и преднизолона, в режиме поддерживающей терапии

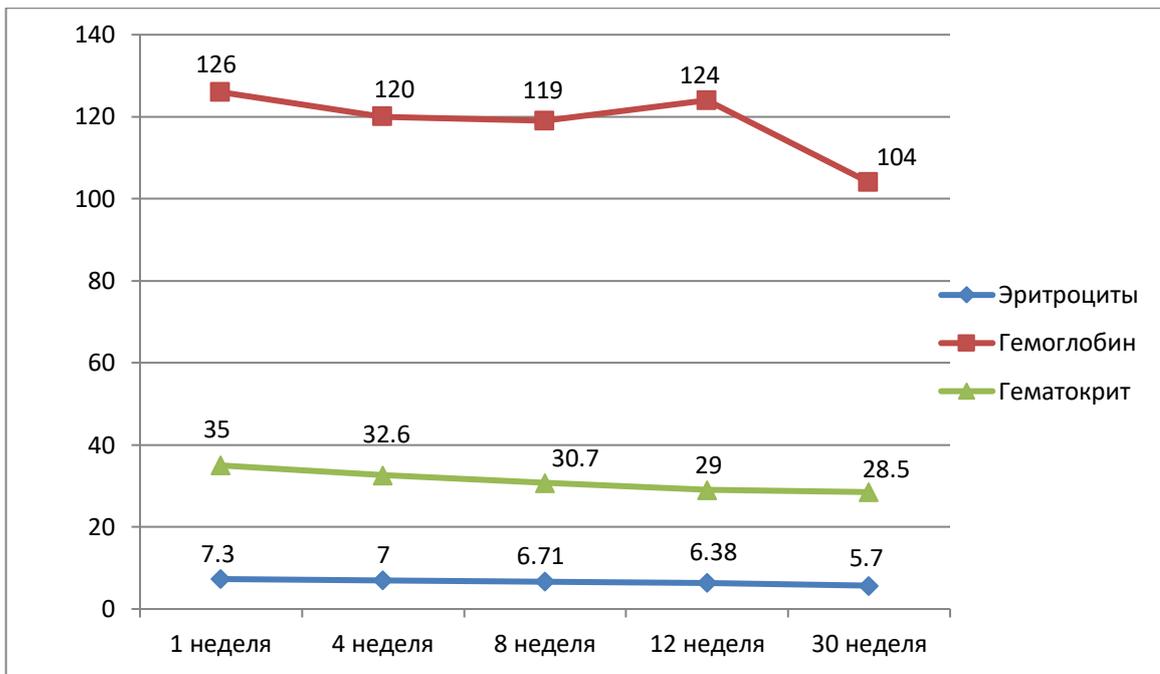


Рисунок 40 – Динамика показателей эритроцитов, гемоглобина и гематокрита при комбинированном применении циклофосфида и преднизолона, в режиме поддерживающей терапии

На протяжении всего курса терапии нами не было выявлено признаков гематологической и общей токсичности. Следовательно, не было необходимости отмены препаратов, редукации дозы или корректирующей терапии.

Полученные нами результаты по комбинированной системной терапии вирусиндуцированной лимфомы у кошки, рекомбинантным видоспецифичным интерфероном омега, ралтегравиром, винкристином, циклофосфамидом и преднизолоном, свидетельствуют о возможности достижения ремиссии и увеличения медианы продолжительности, с сохранением качества, жизни пациента.

Проведённые нами исследования по применению химиотерапевтических протоколов Low-dose COP и High-dose COP у собак с мультицентрической и крупноклеточной лимфомой миндалин демонстрируют их эффективность в достижении ремиссии и предотвращении метастазирования. В обоих клинических случаях лечение привело к стабилизации состояния, отсутствию серьёзных побочных эффектов и сохранению качества жизни животных на период терапии (7-8 месяцев). Однако были отмечены и ограничения: частые визиты в клинику, необходимость длительного применения циклофосфида с риском развития

геморрагического цистита, что потребовало замены препарата на хлорамбуцил в профилактических целях.

Полученные результаты согласуются с данными литературных источников, согласно которым системная химиотерапия остаётся основным методом лечения лимфом средней и высокой степени злокачественности у собак. Как и в наших наблюдениях, в литературных данных подчёркивается, что комбинированные протоколы (включая варианты СНОР/СОР) обеспечивают ремиссию у 80-95% пациентов со средней продолжительностью жизни 10-12 месяцев. При этом до 25% собак могут прожить более 2 лет [81, 198]. В результатах отечественных исследователей также отмечается, что продолжительность ремиссии при использовании протоколов СОР и СНОР составляет в среднем 2-7 месяцев [18], что соответствует нашим данным.

Вместе с тем, литературные данные указывают на отсутствие рандомизированных проспективных исследований, которые позволяли бы однозначно сравнивать эффективность различных протоколов или обосновать необходимость длительной поддерживающей терапии [13, 81, 198]. Это согласуется с нашей практикой, где схемы лечения адаптировались индивидуально, а решение о переходе на поддерживающий режим принималось на основе динамики состояния пациента.

В литературе обсуждается проблема побочных эффектов длительной химиотерапии, таких как геморрагический цистит от циклофосфида, что совпадает с нашим опытом и привело к замене препарата на хлорамбуцил. Это соответствует данным об использовании хлорамбуцила в качестве альтернативы при риске уротоксичности [77, 92].

Проведённые собственные исследования по терапии лимфом у кошек в целом согласуются с данными, представленными в литературе, и дополняют их практическими уточнениями об эффективности и переносимости схем лечения по различным протоколам.

В представленном клиническом случае применение модифицированного протокола Wisconsin Madison (СНОР-19) у кота с крупноклеточной назальной

лимфомой позволило достичь стабилизации процесса, что подтверждено инструментальными и лабораторными методами. Это согласуется с литературными данными о том, что протоколы на основе СНОР являются стандартом лечения лимфом средней и высокой степени злокачественности у кошек и позволяют достичь ремиссии в 50-65% случаев [46, 198]. Отмеченные в ходе лечения побочные эффекты (интоксикация, снижение аппетита, констипация) являются ожидаемыми и характерными для химиотерапии, что также соответствует литературным описаниям. Важно отметить, что, несмотря на развитие интоксикации и временному перерыву в лечении, удалось провести эффективную поддерживающую терапию и планировать продолжение лечения по протоколу, что подчеркивает важность индивидуального подхода и мониторинга. Литературные источники указывают, что кошки, как правило, хуже переносят доксорубин, поэтому в протоколе была использована сниженная доза (1 мг/кг), что соответствует рекомендациям [198].

Полученные нами результаты перорального применения ломустина у кота с индолентной алиментарной лимфомой средней степени злокачественности демонстрируют хороший терапевтический ответ: уменьшение лимфаденопатии, резорбция выпота, отсутствие признаков прогрессирования и улучшение общего состояния. Это согласуется с данными литературы, где ломустин рассматривается как эффективный алкилирующий агент для терапии лимфом, особенно при невозможности проведения внутривенной химиотерапии или в случаях рецидивов после терапии первой линии (например, хлорамбуцила) [42]. Отмеченный кратковременный (в течение суток) побочный эффект в виде анорексии и апатии соответствовал ожидаемому профилю переносимости и не требовал отмены препарата. Увеличение массы тела и нормализация физиологических функций пациента в ходе лечения подтверждают улучшение качества жизни, что является одной из ключевых целей химиотерапии в ветеринарии.

Результаты проведённого исследования комбинированной системной терапии у 15 ВЛК-позитивных кошек с мультицентрической Т-клеточной лимфомой демонстрируют возможность достижения длительной (до 43,5 недель)

стабилизации без прогрессирования. Комбинация иммуномодулирующей (рекомбинантный интерферон омега), противовирусной (ралтегравир) и цитостатической (винкристин, циклофосфамид, преднизолон) терапии позволила контролировать как онкологический, так и вирусный процесс. Это согласуется с современным представлением о необходимости комплексного подхода к лечению вирус-ассоциированных лимфом. Литературные данные подчеркивают, что лимфома средостения у молодых ВЛК-позитивных кошек обычно имеет неблагоприятный прогноз, однако применение агрессивной комбинированной терапии может улучшать исход [46, 132]. В нашем исследовании достигнутая стабилизация гематологических показателей (несмотря на ожидаемые лейкоцитоз и гранулоцитоз) и отсутствие необходимости в редукции доз или корригирующей терапии свидетельствуют о приемлемой переносимости терапии по данному протоколу.

Сопоставление данных собственных исследований с литературными источниками позволяет сделать следующие выводы:

- Протоколы на основе СНОР, а также применение ломустина в монорежиме показали ожидаемую высокую эффективность в контроле заболевания, соответствующую данным литературы [46, 132, 198]. Комбинированный подход при ВЛК-ассоциированных лимфомах также подтвердил свою целесообразность.

- Как в наших случаях, так и в литературе отмечается, что кошки в целом удовлетворительно переносят химиотерапию [14, 81]. Наиболее частыми осложнениями являются желудочно-кишечные симптомы и миелосупрессия, которые, однако, в большинстве случаев купируются симптоматической терапией и не требуют прекращения лечения. Важным аспектом является необходимость тщательного мониторинга и индивидуального подхода к дозированию, особенно таких препаратов, как доксорубицин.

- Достигнутые в наших исследованиях результаты (стабилизация, улучшение качества жизни) соответствуют описанным в литературе медианам выживаемости для различных типов лимфом [20, 23, 46, 132, 198]. Особенно обнадеживают

результаты при индолентной алиментарной лимфоме, где возможны длительные ремиссии.

Полученные данные вносят вклад в накопление практического опыта и согласуются с выводами крупных обзоров и мета-анализов, представленных в литературных источниках отечественных и зарубежных ученых.

Таким образом, данные собственных исследований подтверждают и иллюстрируют на клинических примерах основные положения современной ветеринарной онкологии по лечению лимфомы у собак и кошек. Они демонстрируют, что применение как стандартных протоколов (СНОР), так и альтернативных схем (ломустин монотерапия, комбинированная терапия при ВЛК) позволяет достичь контроля над заболеванием, улучшить качество жизни пациентов и получить длительную ремиссию при условии тщательного диагностического подхода, индивидуального планирования терапии и активного сопроводительного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди онкологических заболеваний лимфомы у собак занимают третье место по встречаемости (15%), у кошек – второе (27%). Выявлена породная предрасположенность у собак пород: ротвейлер, такса, французский бульдог, фокстерьер, у кошек породная зависимость не установлена. Отмечена тенденция к «омоложению» заболевания у собак в группе 4-8 лет (42%). У кошек возрастная предрасположенность тесно связана с вирусом лейкоза, чаще выявляемого у молодых животных с лимфомой. По половому признаку к лимфомам наиболее предрасположены самки собак (69% случаев) и самцы кошек (64% случаев).

2. Применение цифровой диагностики позволило выявить характерные клиничко-морфологические признаки: лимфаденопатия с измененной эхоструктурой, утолщение стенки кишечника, объемные образования в грудной и брюшной полостях, носовых ходах и структурах ЦНС. У собак достоверно повышено количество лимфоцитов ($38,6 \pm 1,91\%$), моноцитов ($5,7 \pm 0,97\%$) и гранулоцитов ($63,4 \pm 3,35\%$), а у кошек – лейкоцитов ($17,4 \pm 3,83 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфоцитов ($29,4 \pm 1,79\%$) и гранулоцитов ($68,6 \pm 3,18\%$) на фоне анемии. Биохимический анализ выявил частые отклонения в таких показателях как общий белок (для собак – $85,64 \pm 5,63$ г/л, для кошек – $82,23 \pm 5,22$ г/л), АЛТ (для собак – $53,20 \pm 6,53$ Ед/л, для кошек – $87,41 \pm 3,53$ Ед/л), щелочная фосфатаза (для собак – $92,09 \pm 5,33$ Ед/л, для кошек – $51,60 \pm 1,38$ Ед/л), кальций (для собак – $3,29 \pm 0,34$ ммоль/л, для кошек – $2,6 \pm 0,23$ ммоль/л). Цитологическое и гистологическое исследование остаются золотым стандартом верификации.

3. Спектрофотометрический анализ подтверждает диагноз лимфомы у кошек при оптической плотности лимфоцитов выше 0,400, у собак – при значениях выше 0,300. Нами доказано наличие опухолевых антигенов не только на мембране, но и в цитоплазме лимфоидных клеток. Проточная цитофлуориметрия и флуоресцентная микроскопия убедительно продемонстрировали специфическое связывание антител с клетками лимфомы, что служит маркером опухолевого процесса.

4. Разработан дополненный протокол мультимодальной диагностики, включающий помимо стандартных методов исследования проведение ПЦР на вирусы лейкоза и иммунодефицита у кошек, использование современных цифровых методов диагностики (КТ и МРТ), а также проведение диагностики лимфоцитов на дыхательную активность и их способность взаимодействовать с белками теплового шока, выделенных на антигенах к лимфоме.

5. Комбинированные протоколы (СНОР/СОР) обеспечивают ремиссию у 80-95% пациентов со средней продолжительностью жизни 10-12 месяцев, при этом до 25% собак живут более 2 лет, в то время как терапия по протоколам Low-dose и High-dose СОР при мультицентрической и тонзиллярной крупноклеточной лимфоме у собак – на 7-8 месяцев. У кошек модифицированный протокол Wisconsin Madison (СНОР-19) эффективен при назальной лимфоме (ремиссия до 1,7 лет). Ломустин при индолентной алиментарной лимфоме у кошек может использоваться как препарат первой линии. Комбинированная терапия у 15 ВЛК-положительных кошек с Т-клеточной лимфомой обеспечивает стабилизацию до 43,5 недель без прогрессирования.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике лимфом рекомендуется использовать мультимодальный подход с учётом породных, возрастных и половых особенностей. Для собак усиление онкологического скрининга рекомендовано группам риска (породы: ротвейлер, такса, французский бульдог, фокстерьер) в возрасте 4-8 лет. У кошек акцент необходимо делать на молодых животных с подозрением на ВЛК-ассоциированные лимфомы.

2. Рекомендуется применять расширенный протокол диагностики, включающий обязательное тестирование кошек на вирусы ВИК и ВЛК, активное использование КТ и МРТ для уточнения стадии заболевания, а также исследование дыхательной активности лимфоцитов в качестве дополнительного лабораторного маркера.

3. Собакам с мультицентрической и тонзиллярной лимфомами рекомендуется использовать лечение по протоколам Low-dose COP и High-dose COP с профилактической заменой циклофосамида (50 мг/м^2 1 раз в неделю) на хлорамбуцил ($0,1 \text{ мг/кг}$ 1 раз в 48 часов). Для кошек с назальной лимфомой эффективна терапия с применением модифицированного протокола СНОР-19, а при индолентных алиментарных формах – монотерапии ломустином. ВЛК-позитивным кошкам с Т-клеточной лимфомой показана, разработанная нами, комбинированная терапия (1 этап: рекомбинантный видоспецифичный интерферон омега кошки – $400\,000 \text{ МЕ}$, ежедневно, 1 раз в день, 10 дней. 2 этап: ралтегравир – 20 мг/кг , ежедневно, каждые 12 часов, 12 недель; винкристин – $0,5 \text{ мг/м}^2$, каждые 7 дней, 1, 2, 3, 4, 5, 9 недели; циклофосамид – 200 мг/м^2 , каждые 4 недели, 3 курса. 3 этап: циклофосамид – 50 мг/м^2 , каждые 48 часов, на протяжении периода ремиссии; преднизолон – 20 мг/м^2 , каждые 48 часов, на протяжении периода ремиссии). При всех схемах терапии критически важен индивидуальный подбор лечения, активный мониторинг и сопроводительная терапия.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективными направлениями для дальнейших научных и практических разработок являются углубление молекулярно-генетических и этиологических исследований, разработка и внедрение верифицированных методов диагностики, совершенствование терапевтических стратегий и персонализация лечения, исследование прогностических факторов и долгосрочных исходов.

Дальнейшая разработка темы должна быть направлена на переход от стандартизированных подходов к персонализированной ветеринарной медицине и от традиционной химиотерапии к комбинированным стратегиям, включающим таргетную и иммунотерапию. Реализация данных направлений позволит существенно повысить точность диагностики, эффективность лечения и качество жизни животных с лимфопролиферативными заболеваниями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ: аланинаминотрансфераза

АСТ: аспартатаминотрансфераза

БТШ: белки теплового шока

ВИК: вирус иммунодефицита кошек

ВЛК: вирус лейкоза кошек

ПЦР: полимеразная цепная реакция

ТИБ: тонкоигольная биопсия

ФИПС: Федеральный институт промышленной собственности

ЦНС: центральная нервная система

Экстранодальный: находящийся вне лимфатических узлов

СНОР: комбинация циклофосфида (С), доксорубицина (Н, гидроксидоануорубицин), винкристина (О, Онковин) и преднизолона (Р)

СОР: комбинация циклофосфида (С), винкристина (О, Онковин) и преднизолона (Р)

High-dose: высокая доза

Low-dose: низкая доза

PSOL: предполагаемая солитарная офтальмическая лимфома

scFv: одноцепочечные фрагменты антител

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апатиниб супрессирует опосредованное макрофагами поведение клеток гепатоклеточной карциномы, модулируя передачу сигналов VEGFR2/STAT3/PD-L1 / Т. Yin, С. В. Fu, D. D. Wu [и др.] // Молекулярная биология. – 2023. – Т. 57, № 4. – С. 706-708.
2. Атабаева, Т.К. Клиническая и ультрасонографическая картина лимфомы кишечника у кошек / Т.К. Атабаева, В.А. Костылев, А.Н. Гончарова // Вестник АГАУ. – 2022. – №7 (213). – С. 67-72.
3. Атабаева, Т. К. Анализ анамнестических данных и их роль в возникновении и развитии лимфомы кишечника у кошек / Т. К. Атабаева, А. В. Гончарова, В. А. Костылев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2023. – № 3(221). – С. 75-79.
4. Атабаева, Т. К. Совершенствование и разработка классификации лимфомы кишечника у кошек / Т. К. Атабаева, А. В. Гончарова, В. А. Костылев // Инновационные достижения ветеринарной медицины в исследовании молекулярных процессов клеток и тканей: Сборник трудов Международной научно-практической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения ректора МВА имени К.И. Скрябина, профессора Виктора Михайловича Коропова, Москва, 28 марта 2025 года. – Москва: ООО Издательство "Сельскохозяйственные технологии", 2025. – С. 29-34.
5. Березин, А. А. Лимфома у кота / А. А. Березин, А. С. Хамаза // Российский ветеринарный журнал. – 2024. – № 1. – С. 24-28.
6. Булдакова, В. А. Клинический случай экстранодальной крупноклеточной лимфомы у собаки / В. А. Булдакова // Молодёжная наука – 2023: технологии и инновации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных, аспирантов и студентов, посвящённой Десятилетию науки и технологий в Российской Федерации. В 3-х томах, Пермь, 10-14 апреля 2023 года / Науч. редколлегия Э.Ф. Сатаев [и др.]. Том 2. – Пермь: Издательство "От и До", 2023. – С. 15-18.

7. Вильмис, Д. А. Особенности анемического синдрома у собак с онкологическими заболеваниями / Д. А. Вильмис // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии: сборник научных трудов. – 2024. – Т. 121. – С. 81-84.
8. Вильмис, Д. А. Ретроспективный анализ данных о распространенности злокачественных новообразований у собак и кошек / Д. А. Вильмис, Ю. Н. Меликова, А. В. Чечнева // Аграрная наука. – 2024. – № 8. – С. 40-45.
9. Ганженко, П. П. Системное влияние онкологического процесса на организм собак / П. П. Ганженко // Междисциплинарные подходы в биологии, медицине и науках о Земле: теоретические и прикладные аспекты: Материалы симпозиума XX (LII) Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Кемерово, 22 апреля 2025 года. – Кемерово: Кемеровский государственный университет, 2025. – С. 153-156.
10. Гончарова, А. В. Оценка гематологических параметров у кошек с лимфомой кишечника / А. В. Гончарова, Т. К. Атабаева, В. А. Костылев // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агронимия и животноводство. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 685-695.
11. Гончарова, А. В. Морфологическая характеристика кошек с алиментарной лимфомой / А. В. Гончарова, Т. К. Атабаева, В. А. Костылев // Журнал биологических наук и сельского хозяйства. – 2025. – Т. 1, № 4. – С. 182-192.
12. Горин, М. А. Клинические и ультрасонографические особенности алиментарной лимфомы у кошек / М. А. Горин // Вестник Нижегородского государственного агротехнологического университета. – 2024. – № 1(41). – С. 49-53.
13. Гурина, Е. Р. Сравнительное исследование протоколов химиотерапии при лимфоме у собак / Е. Р. Гурина, А. М. Лунегов // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 1. – С. 427-432.
14. Гурина, Е. Р. Проявление побочного действия лекарственной терапии у собак и кошек с лимфомой / Е. Р. Гурина, А. М. Лунегов // Материалы

- национальной научной конференции профессорско–преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов, Санкт–Петербург, 29 января – 02 февраля 2024 года. – Санкт–Петербург: Санкт–Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2024. – С. 21-22.
15. Гурина, Е. Р. Анализ локализации лимфомы у собак и кошек / Е. Р. Гурина // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии: материалы VI Международного конгресса, Санкт–Петербург, 15–17 мая 2024 года. – Санкт–Петербург: Издательство ЛЕМА, 2024. – С. 34-35.
16. Гусейнова, О. М. Особенности иммунного ответа у больных генитальным эндометриозом / О. М. Гусейнова, Х. А. Гасанова // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 804-808.
17. Динамика митохондрий в условиях гипоксии / К. А. Скворцова, Т. И. Баранич, З. М. Омарова [и др.] // Морфология. – 2024. – Т. 162, № 4. – С. 454-463.
18. Дудин, П.В. Эффективность протоколов химиотерапии СНОР Madison Wisconsin и СОР при лечении В–клеточной лимфомы у собак / П.В. Дудин, А.П. Лапшин, П.Д. Холтобина // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2024. – №1 (61). – С. 36-39.
19. Желташова, В. А. Динамика распространения лимфом разного генеза у кошек в городе Саратове / В. А. Желташова, В. С. Кручинина, В. В. Салаутин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно–практической конференции, Саратов, 30 апреля 2025 года. – Саратов: Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова, 2025. – С. 184-189.
20. Живаева, В. В. ВЛК–ассоциированная крупноклеточная лимфома средостения, клинический случай / В. В. Живаева, Т. И. Степанова, В. В. Глущенко // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сборник X Всероссийской (национальной) научной

- конференции с международным участием, посвященный 90-летию Новосибирского ГАУ, Новосибирск, 04-05 декабря 2025 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2025. – С. 837-842.
21. Жуков, А. К. Распространенность алиментарной лимфомы кошек по данным одной клиники Г. Новосибирска / А. К. Жуков // ЛУЧШИЕ СТУДЕНЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 2025: сборник статей IX Международного научно-исследовательского конкурса, Пенза, 05 декабря 2025 года. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2025. – С. 89-94.
22. Зенченкова, А.П. Вирусная лейкемия кошек как проблема современной ветеринарии: обзор литературы / А.П. Зенченкова, В.В. Макаров // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2020. – №6. – С. 32-39.
23. Зенченкова, А.П. Эффективность СОР-протокола при средостенной лимфоме у кошек с прогрессивной вирусной лейкемией, принимавших ралтегравир / А.П. Зенченкова, Ю.А. Ватников // Вестник РУДН. – 2023. – №3. – С. 411-417.
24. Иваниди, М. С. Роль нуклеолярных белков и маркера пролиферативной активности в постнатальном развитии печени / М. С. Иваниди, О. В. Дилекова, В. В. Митенко // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2025. – № 1(111). – С. 188-193.
25. Игнатенко, Н.А. Диагностика, лечение и прогноз некоторых круглоклеточных новообразований кожи у собак / Н.А. Игнатенко // VetPharma. – 2016. – №3 (31). – С. 40-46.
26. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля, Пер. И53 с нем. А. Тарасова. – М.: Медицина, 1987. – С. 143-269.
27. Иммуногистохимическое исследование при лимфоидной нозологии кожи и тонкого отдела кишечника / Д. А. Негодных, О. В. Новикова, Н. А.

Татарникова, М. П. Понятов // Пермский аграрный вестник. – 2023. – № 4(44). – С. 114-120.

28. Калугина, Е. А. Основные понятия о вирусном лейкозе кошек / Е. А. Калугина // Научные революции как ключевой фактор развития науки и техники: Сборник статей Международной научно–практической конференции, Иркутск, 15 августа 2024 года. – Уфа: ООО «Аэтерна», 2024. – С. 196-197.
29. Кемельман, Е.Л. КТ–ассистированная биопсия новообразований органов грудной клетки у 46 кошек / Е.Л. Кемельман, М.Н. Лапшин, И.А. Тюренков и др. // Российский ветеринарный журнал. – 2017. – №6. – С. 9-13.
30. Клинический случай комбинированной системной терапии вирусиндуцированной лимфомы у кота / В. И. Горинский, В. В. Салаутин, В. С. Щербакова [и др.] // Международный научно–исследовательский журнал. – 2024. – № 6(144). – С. 1-8.
31. Конъюгирование белков теплового шока с наночастицами золота / Е. С. Козлов, С. В. Староверов, А. А. Шелковая [и др.] // Инновации, современные тенденции развития животноводства и зоотехнической науки: методы, технологии, экологическая безопасность производства и переработки сельскохозяйственной продукции: Сборник статей Международной научно–практической конференции, Саратов, 24 апреля 2024 года. – Саратов: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», 2024. – С. 150-153.
32. Копылова, Е. Н. Клинический случай: вирусная лейкемия у кошки и лимфома / Е. Н. Копылова // Сборник клинических случаев студентов факультета ветеринарной медицины и экспертизы «Из практики начинающего ветеринарного врача»: Сборник тезисов студентов факультета ветеринарной медицины и экспертизы, обучающихся по специальности –

- 36.05.01 «Ветеринария». – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2023. – С. 18-20.
33. Кривова, Д. Д. Особенности лимфатической системы собак. Цитологическая диагностика лимфом у собак / Д. Д. Кривова, А. П. Пурахина // Новые инициативы и практические предложения для решения актуальных проблем агропромышленного комплекса: Сборник материалов Всероссийской научно–практической конференции, Омск, 28 марта 2024 года. – Омск: Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, 2024. – С. 42-45.
34. Кручинина, В. С. Дифференциально–диагностическое значение морфо–биохимических показателей крови у кошек при лимфомах / В. С. Кручинина // Фундаментальные аспекты и практические вопросы современной микробиологии и биотехнологии: Материалы Национальной научно–практической конференции с международным участием посвященной памяти профессора Д.А. Васильева, Ульяновск, 18 декабря 2024 года. – Ульяновск: Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, 2024. – С. 10-16.
35. Кручинина, В. С. Клинический случай диффузной крупноклеточной лимфомы у собаки / В. С. Кручинина, В. В. Салаутин, М. Р. Гафурова // Аграрные конференции. – 2025. – № 53(5). – С. 15-20.
36. Кручинина, В. С. Ретроспективное исследование распространения вирусной лейкемии и иммунодефицита у кошек с онкологической патологией, с учётом половой принадлежности и возраста / В. С. Кручинина, В. И. Горинский, В. В. Салаутин // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2025. – № 5. – С. 67-72.
37. Кручинина, В. С. Анализ медианы выживаемости кошек при лимфоме носовой полости / В. С. Кручинина, М. Р. Гафурова // Современные тенденции в биотехнологии, физике и химии: Материалы Международной научно–практической конференции, посвященной Дню биотехнолога,

Саратов, 17 октября 2025 года. – Саратов: Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова, 2025. – С. 47-48.

38. Кручинина, В. С. Современное состояние и алгоритм дифференциально–диагностических мероприятий при лимфомах у кошек / В. С. Кручинина, В. В. Салаутин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно–практической конференции, Саратов, 30 апреля 2025 года. – Саратов: Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова, 2025. – С. 272--279.
39. Кудачева, Н.А. Клинико–морфологическая диагностика лимфом у собак / Н.А. Кудачева, Т.Ю. Беспалова // МНИЖ. – 2017. – №9–2 (63). – С. 14-17.
40. Ленкова, Н. В. Характеристика функциональных и лабораторных показателей при алиментарной лимфоме у кошек / Н. В. Ленкова, А. В. Вольф // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 4. – С. 241-246.
41. Ленкова, Н. В. Ультрасонографические и патоморфологические изменения при алиментарной лимфоме у кошек / Н. В. Ленкова, Т. Н. Бабкина, А. В. Вольф // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2022. – № 4(65). – С. 132-139.
42. Ленкова, Н. В. Сравнительная эффективность схем консервативного лечения при алиментарной лимфоме у кошек / Н. В. Ленкова, А. В. Вольф // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 2. – С. 430-438.
43. Логинов, Е. А. Клинический случай: лимфома почек у кошки / Е. А. Логинов // Внутренние незаразные болезни: клинические случаи: сборник материалов круглого стола, Екатеринбург, 01 ноября 2021 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2021. – С. 37-39.
44. Лютик, Е. В. Морфологические показатели крови кошек при алиментарной лимфоме / Е. В. Лютик // Теория и практика клинической биохимии и лабораторной диагностики: Материалы международной научно–

- практической конференции, посвященные 105-летию кафедры биохимии и физиологии СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 17–18 декабря 2024 года. – Санкт-Петербург: Перевощикова Юлия Владимировна, 2024. – С. 83-85.
45. Максимович, Н. Е. Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению / Н. Е. Максимович, Е. И. Бонь // Биомедицина. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 60-67.
46. Маркина, Д. В. Сравнительная оценка различных способов лечения лимфомы у кошек / Д. В. Маркина // Идеи молодых ученых – агропромышленному комплексу: развитие ветеринарных и естественных наук: Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых Института ветеринарной медицины, Института агроэкологии, Троицк, Миасское, 03–07 марта 2025 года. – Челябинск: Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2025. – С. 5-13.
47. Меликова, Ю.Н. Диагностика патологий носовой полости у собак и кошек / Ю.Н. Меликова, Я. А. Ягникова. – Саратов: Офтальмология, 2021. – 172 с.
48. Меликова, Ю.Н. Клинико–морфологическое обоснование интраназальных лимфом у кошек [Текст] /Ю.Н. Меликова, Л.Ф. Сотникова // ВЕСТНИК Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – №1 (57). – С. 160-166.
49. Меликова, Ю. Н. Факторы риска возникновения и развития интраназальных новообразований у кошек / Ю. Н. Меликова, Л. Ф. Сотникова, А. А. Стекольников // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 2. – С. 95-100.
50. Миграция регуляторных Т–клеток в периопухоловое микроокружение экспериментальной глиобластомы / Э. П. Янышева, П. А. Мельников, Д. А. Чудакова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2025. – Т. 17, № S1. – С. 70-80.

51. Митрохина, Н.В. Морфологическая характеристика и гистогенез лимфом [Текст] / Н.В. Митрохина // VetPharma. – 2019. – №1. – С. 60-64.
52. Митрохина, Н. В. Морфологические свойства и гистогенез нодальной лимфомы у собак / Н. В. Митрохина, Л. Ф. Сотникова // Ветеринарная патология. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 34-42.
53. Митрохина, Н. В. Патоморфологические и дифференциально–диагностические признаки лимфомы селезенки у собак / Н. В. Митрохина, Л. Ф. Сотникова // Аграрный вестник Северного Кавказа. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 25-41.
54. Михайлов, Е. В. Патоморфологическая диагностика лимфом / Е. В. Михайлов // Теория и практика инновационных технологий в АПК: материалы национальной научно–практической конференции, Воронеж, 01 марта – 28 апреля 2023 года. – Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2023. – С. 218-220.
55. Молекулярные участники рецепторного пути регуляции апоптоза в опухолевых и нормальных лимфоцитах в условиях ингибирования белка теплового шока 90 *in vitro* / Н. В. Рязанцева, Е. В. Кайгородова, В. В. Новицкий [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 52-56.
56. Морис О.С. Проблемы диагностики и дифференциальной диагностики лимфомы у кошки / О.С. Морис, Л.В. Клетикова, А.Н. Мартынов, В.В. Пронин // Нива Поволжья. – 2017. – №3 (44). – С. 63-68.
57. Надымова, П. А. Особенности клинико–морфологических проявлений лимфомы у кошек / П. А. Надымова // Ветеринария, зоотехния непродуктивных животных: Материалы V региональной научной конференции аспирантов, магистров и студентов, Красноярск, 29 ноября 2024 года. – Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2024. – С. 80-83.

58. Наумова, О. В. Диагностика средостенной лимфомы кошек / О. В. Наумова // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: Сборник X Всероссийской (национальной) научной конференции с международным участием, посвященный 90-летию Новосибирского ГАУ, Новосибирск, 04–05 декабря 2025 года. – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2025. – С. 963-966.
59. Небская, Л. А. Лимфома двенадцатиперстной кишки собаки / Л. А. Небская // Студенческий вестник. – 2022. – № 33–3(225). – С. 11-12.
60. Опыт применения препарата «Ломустин» при алиментарной лимфоме у кота / В. С. Кручинина, В. В. Салаутин, Н. А. Пудовкин, К. Ф. Лекомцева // Аграрный научный журнал. – 2025. – № 11. – С. 77-80.
61. Оценка клональности эпителиотропной т-клеточной лимфомы собак разной анатомической локализации / М. К. Китинг, В. С. Розенкранц, С. М. Келлер, П. Ф. Моор // Российский ветеринарный журнал. – 2023. – № 2. – С. 32-41.
62. Оценка химиочувствительности лимфоцитов и ее влияние на эффективность лечения хронического лимфолейкоза / Л. В. Колбаско, А. И. Свирновский, Д. Г. Цвирко [и др.] // Медицинские новости. – 2018. – №5(284). – С. 77-80.
63. Петрова, М. В. Клинический случай мультицентрической лимфомы у кошки / М. В. Петрова // Молодежная наука для развития АПК: сборник трудов LX Студенческой научно–практической конференции, Тюмень, 14 ноября 2023 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2023. – С. 28-34.
64. Получение и очистка антигена МН–22а / Е. С. Козлов, Н. И. Денисова, С. А. Староверов [и др.] // Инновации, современные тенденции развития животноводства и зоотехнической науки: методы, технологии, экологическая безопасность производства и переработки сельскохозяйственной продукции: Сборник статей Международной научно–

практической конференции, Саратов, 24 апреля 2024 года. – Саратов: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», 2024. – С. 153-156.

65. Получение термостабильного антигена *E. Coli* для создания диагностической тест-системы / Е. С. Козлов, Н. И. Денисова, А. А. Шелковая [и др.] // Современные научные тенденции в ветеринарии: Сборник статей II Международной научно-практической конференции, Саратов, 07–08 декабря 2023 года. – Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2024. – С. 81-83.
66. Понятов, М.П. Анализ распространенности неопластических заболеваний тонкого отдела кишечника у собак и кошек в условиях мегаполиса / М.П. Понятов, Н.А. Татарникова, С.В. Волков, К.А. Сидорова // Пермский аграрный вестник. – 2023. – №1 (41). – С. 147-153.
67. Понятов, М. П. Краткое состояние вопроса об индолентной лимфоме кишечника кошек и собак: обзор литературы / М. П. Понятов // Молодёжная наука – 2023: технологии и инновации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных, аспирантов и студентов, посвящённой Десятилетию науки и технологий в Российской Федерации. В 3-х томах, Пермь, 10–14 апреля 2023 года / Науч. редколлегия Э.Ф. Сатаев [и др.]. Том 2. – Пермь: Издательство "От и До", 2023. – С. 134-137.
68. Понятов, М. П. Морфологическое описание новообразований в области илеоцекального клапана у кошек / М. П. Понятов // Молодёжная наука 2024: технологии инновации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, молодых учёных, аспирантов и студентов, посвящённой Десятилетию науки и технологий в Российской Федерации. В 4-х частях, Пермь, 08–12 апреля 2024 года. – Пермь: ИПЦ Прокрость, 2024. – С. 77-80.
69. Потемкина, К. Н. Опыт лечения мультицентрической лимфомы у собаки породы Лабрадор-ретривер / К. Н. Потемкина // SPbVetScience: сборник

- научных трудов. – Санкт–Петербург: Санкт–Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2025. – С. 61-65.
70. Проточная цитометрия в медицине и биологии / А. В. Зурочка, С.В. Хайдуков, И.В. Кудрявцев, В.А. Черешнев // 2–е изд., доп. и расшир.. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – С. 340-389.
71. Разработка метода получения термостабильных антигенов на примере лимфомы и опухоли молочной железы мелких непродуктивных животных / В. С. Кручинина, Е. С. Козлов, В. В. Салаутин, С. А. Староверов // Достижения и перспективы развития ветеринарной медицины: Материалы международной научно–практической конференции, посвященной 25–летию кафедры специальных ветеринарных дисциплин факультета биотехнологии и ветеринарной медицины Иркутского ГАУ, пос. Молодёжный, 23–24 октября 2025 года. – пос. Молодёжный: Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского, 2025. – С. 72-77.
72. Сапожников, А. М. Функции белков теплового шока в популяциях лимфоидных клеток: специальность 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Сапожников Александр Михайлович. – Москва, 2004. – 50 с.
73. Сидорова, К.А. Лимфопролиферативные заболевания мелких домашних животных / К.А. Сидорова, Н.А. Татарникова, О.В. Кочеткова и др. // Ветеринарная патология. – 2018. – №3 (65). – С. 5-10.
74. Сравнительная эффективность химиотерапии по протоколам COP при крупноклеточных лимфомах у собак / В. С. Кручинина, В. В. Салаутин, В. И. Горинский, С. Е. Салаутина // Аграрный научный журнал. – 2024. – № 12. – С. 118-122.
75. Статистика встречаемости опухолей носовой полости у кошек / А. Е. Деменева, А. А. Дельцов, Е. А. Корнюшенков, С. В. Позябин // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2025. – № 6. – С. 6-13.

76. Татарникова, Н.А. Виды опухолей кожи собак в Пермском крае и их морфологические особенности / Н.А. Татарникова, О.В. Новикова, Д.А. Негодных и др. // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды. – 2022. – №31 (194). – С. 200-213.
77. Тихонова, Н. В. Сравнительный анализ лечения собак с лимфомой / Н. В. Тихонова, М. В. Первенецкая // Электронный научно–методический журнал Омского ГАУ. – 2025. – № 4(43).
78. Уфимцева, И. А. Сравнительная оценка методов лечения лимфомы собак / И. А. Уфимцева, Е. П. Циулина // Аграрная наука на Севере – сельскому хозяйству: Сборник материалов VI Всероссийской научно–практической конференции (с международным участием), Сыктывкар, 26 апреля 2024 года. – Киров: Межрегиональный центр инновационных технологий в образовании, 2024. – С. 435-439.
79. Федорова, А. А. Лимфомы у собак в общей структуре онкологических нозологий в городе Саратове / А. А. Федорова, В. С. Кручинина, В. В. Салаутин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно–практической конференции, Саратов, 30 апреля 2025 года. – Саратов: Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова, 2025. – С. 492-497.
80. Хомин, А. И. Рассмотрение этиопатогенетических аспектов лимфопролиферативных заболеваний у мелких домашних животных на примере лимфомы кошек / А. И. Хомин // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны: материалы XII международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 215–летию СПбГУВМ, Санкт–Петербург, 23–24 ноября 2023 года. – Санкт–Петербург: Перевощикова Юлия Владимировна, 2023. – С. 430-433.

81. Черникова, А. Н. Комбинированная химиотерапия при лимфоме животных: результат лечения, переносимость и продолжительность ремиссии / А. Н. Черникова, Д. Д. Хайруллин // Молодые ученые – науке и практике АПК: Материалы Международной научно–практической конференции аспирантов и молодых ученых, Витебск, 25–26 апреля 2024 года. – Витебск: Витебская государственная академия ветеринарной медицины, 2024. – С. 517-519.
82. Щербакова, В. С. Анализ распространенности и возможности верификации диагноза лимфома у мелких непродуктивных животных / В. С. Щербакова, В. В. Салаутин, В. И. Горинский // Современные научные тенденции в ветеринарии: Сборник статей II Международной научно–практической конференции, Саратов, 07-08 декабря 2023 года. – Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2024. – С. 173-176.
83. Щербакова, В. С. Анализ распространенности лимфом у мелких непродуктивных животных в Поволжском регионе / В. С. Щербакова, В. В. Салаутин, В. И. Горинский // Аграрный научный журнал. – 2024. – № 1. – С. 106-109.
84. Щербакова, В. С. Верификация вирусиндуцированной лимфомы / В. С. Щербакова, В. В. Салаутин, В. И. Горинский // Волжские берега: современные технологии в медицине, биологии и ветеринарии: Сборник материалов I Международного научно–практического форума, Саратов, 20–22 февраля 2024 года. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2024. – С. 112-113.
85. Щербакова, В. С. Опыт применения протокола Wisconsin – Madison (СНОР–19) у кота с носовой формой лимфомы / В. С. Щербакова, В. В. Салаутин, М. Р. Гафурова // Материалы Международной научной конференции молодых учёных и специалистов, посвящённой 150–летию со дня рождения А.Я. Миловича: Сборник статей, Москва, 03–05 июня 2024 года. – Москва: Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева, 2024. – С. 282-286.

86. Alternating rabacfosadine/doxorubicin: efficacy and tolerability in naive canine multicentric lymphoma / D. H. Thamm, D. M. Vail, G. S. Post [et al.]. – *J Vet Intern Med*, 2017. – №31. – P. 872-878.
87. An epidemiological study of canine lymphoma in South Africa / S. B. Harris, E. H. Hooijberg, S. J. Clift [et al.]. – *J S Afr Vet Assoc*, 2024. – №95(2). – P. 50-62.
88. Aronson L. R. Update on the current status of kidney transplantation for chronic kidney disease in animals / L. R. Aronson. – *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2016. – №46. – P. 1193-1218.
89. Barber L. G. Criteria for designation of clinical substage in canine lymphoma: a survey of veterinary oncologists / L. G. Barber, K. M. Weishaar – *Vet Comp Oncol*, 2016. – №14. – P. 32-39.
90. Blaxill J. E. Evaluation of clinical response and prognostic factors in canine multicentric lymphoma treated with first rescue therapy / J. E. Blaxill, P. F. Bennett. – *Vet Comp Oncol*, 2024. – 22(2). – P. 265-277.
91. Breed distribution and clinical characteristics of b cell chronic lymphocytic leukemia in dogs / J. L. Bromberek, E. D. Rout, M. R. Agnew [et al.]. – *J Vet Intern Med*, 2016. – №30. – P. 215-222.
92. Calculation of dose intensity and comparison of published methods using a cohort of canine T-cell lymphoma patients undergoing CHOP-based chemotherapy / J. A. Lenz, S. E. Benjamin, K. A. Walsh [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2023. – №21(2). – P. 339-348.
93. Canine and feline retinal lymphoma: a retrospective review of 12 cases / J. L. Malmberg, T. Garcia, R. R. Dubielzig [et al.]. – *Vet Ophthalmol*, 2017. – №20. – P. 73-78.
94. Canine lymphoma in Croatia: a fourteen-year retrospective study / Eraghi V, Zagradišnik LM, Matasović M, [et al.]. – *BMC Vet Res*, 2025. – №21(1). – P. 172.
95. Canine Multicentric Lymphoma: Diagnostic, Treatment, and Prognostic Insights / M.D.C.P. Rocha, D. Araújo, F. Carvalho [et al.]. – *Animals (Basel)*, 2025. – №15(3). – P. 391.

96. Canine nervous system lymphoma subtypes display characteristic neuroanatomical patterns / S. Siso, P. Marco–Salazar, P. F. Moore [et al.]. – *Vet Pathol*, 2017. – №54. – P. 53-60.
97. Canine Oral Lymphoma: A Review and 3 Case Studies / M. Evans, C. W. Smithson, R. M. Peak [et al.]. – *J Vet Dent*, 2023. – №40(4). – P. 358-367.
98. Canine polyostotic B–cell lymphoma: a case with clinical, immunohistochemical, and flow cytometric characterization, and review of the literature / M. Kornya, C. Bryant, B. Lillie [et al.]. – *J Vet Diagn Invest*, 2025. – №37(4). – P. 697-704.
99. Castiglioni V. Editorial: Canine lymphoma pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment: current and future perspectives / V. Castiglioni, M. Sforna, C. de Vries – *Front Vet Sci*, 2024. – №11.
100. Chan C. M. Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003–2015) / C. M. Chan, A. E. Frimberger, A. S. Moore – *Vet Dermatol*, 2018. – №29. – P. 154-159.
101. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany / K. Meichner, D. B. Kruse, J. Hirschberger [et al.]. – *Vet Rec*, 2012. – №171. – P. 348.
102. Characterization of a PCR–based lymphocyte clonality assay as a complementary tool for the diagnosis of feline lymphoma / S. E. Hammer, S. Groiss, A. Fuchs–Baumgartinger [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №15. – P. 1354-1369.
103. Clinical and pathological classification of canine intraocular lymphoma / M. R. Lanza, A. R. Musciano, R. D. Dubielzig [et al.]. – *Vet Ophthalmol*, 2018. – №21. – P. 167-173.
104. Clinical characteristics and outcome in dogs with small cell T–cell intestinal lymphoma / K. M. Couto, P. F. Moore, A. L. Zwingenberger [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2018.

105. Clinical presentation, treatment and outcome in 31 dogs with presumed primary colorectal lymphoma (2001–2013) / I. Desmas, J. H. Burton, G. Post [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №15. – P. 504-517.
106. Comparative genomic hybridization in detection of DNA changes in canine lymphomas / M. Drazovska, K. Sivikova, J. Dianovsky [et al.]. – *An Sci J*, 2017. – №88. P. 27-32.
107. Comparison of a CHOP–LAsp–based protocol with and without maintenance for canine multicentric lymphoma / E. M. Lautscham, M. Kessler, T. Ernst [et al.]. – *Vet Rec*, 2017. – №180. – P. 303.
108. Comparison of the accuracy of minimally invasive techniques (cytology, cell block, immunocytochemistry and clonality assay) in the diagnosis of canine multicentric lymphoma / P. C. L. G. Valente, M. C. Peleteiro, H. Pissarra [et al.]. – *Res Vet Sci*, 2024. – №180.
109. Composition of lymphocyte subpopulations in normal and mildly reactive peripheral lymph nodes in cats / B. C. Rütgen, E. Baszler, N. Weingand [et al.]. – *J Feline Med Surg*, 2022. – №24(2). – P. 77-90.
110. Computed Tomographic Characteristics of Feline Renal Cell Carcinoma and Renal Lymphoma: A Comparative Analysis / C. Shin, K. Eom, J. Kim [et al.]. – *Vet Sci*, 2025. – №12(4). – P. 360.
111. Computed tomographic findings in 12 cases of canine multi–centric lymphoma with splenic and hepatic involvement / I. D. Jones, A. D. Daniels, A. Lara–Garcia [et al.]. – *J Small Anim Pract*, 2017. – №58. – P. 622-628.
112. Couto C. G. Oncology. In R.G.S., editor: *The cat: diseases and clinical management* / C. G. Couto. – New York: Churchill Livingstone, 1989. – P. 54-78.
113. Curran K. Retrospective analysis for treatment of naive canine multicentric lymphoma with a 15–week, maintenance–free CHOP protocol / K. Curran, D. H. Thamm. – *Vet Comp Oncol*, 2016. – №14. – P. 147-155.

114. Cytodiagnostics of canine lymphomas – possibilities and limitations / R. Sapierski, K. Kliczkowska–Klarowicz, U. Jankowska [et al.]. – *Pol J Vet Sci*, 2016. – №19. – P. 433-439.
115. Detection of monoclonality in intestinal lymphoma with polymerase chain reaction for antigen receptor gene rearrangement analysis to differentiate from enteritis in dogs / S. Ohmura, M. Leipig, I. Schopper [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №15. – P. 194-207.
116. Diagnosis and Classification of Primary Nodal Lymphomas in Dogs: A Consensus of the Oncology–Pathology Working Group / M. O. Childress, A. Avery, E. Behling–Kelly [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2025. – №23(3). – P. 331-345.
117. Different biological behaviour of Waldenstrom macroglobulinemia in two dogs / F. Gentilini, C. Calzolari, A. Buonacucina [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2005. – №3. – P. 87-97.
118. Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies / S. Sabattini, E. Bottero, M. E. Turba [et al.]. – *J Small Anim Pract*, 2016. – №57. – P. 396-401.
119. Does categorisation of lymphoma subtypes according to the World Health Organization classification predict clinical outcome in cats? / B. Wolfesberger, O. Skor, S. E. Hammer [et al.]. – *J Feline Med Surg*, 2017. – №19. – P. 897-906.
120. Endoscopic cytology for the diagnosis of chronic enteritis and intestinal lymphoma in dogs / S. Maeda, M. Tsuboi, K. Sakai [et al.]. – *Vet Pathol*, 2017. – №54. – P. 595-604.
121. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats / E. R. Bertone, L. A. Snyder, A. S. Moore [et al.]. – *Am J Epidemiol*, 2002. – №156. – P. 268-273.
122. Estimated incidence rate and distribution of tumours in 4,653 cases of archival submissions derived from the Dutch golden retriever population / K. M. Boerkamp, E. Teske, L. R. Boon [et al.]. – *BMC Vet Res*, 2014. – №10(34).

123. Evaluation of serum and fecal parameters in cats with low-grade intestinal T-cell lymphoma (LGITCL) / A. Gavazza, S. Mangiaterra, L. Galosi [et al.]. – *Res Vet Sci*, 2025. – №184.
124. Evaluation of supervised machine-learning algorithms to distinguish between inflammatory bowel disease and alimentary lymphoma in cats / A. Awaysheh, J. Wilcke, F. Elvinger [et al.]. – *J Vet Diagn Invest*, 2016. – №28. – P. 679-687.
125. Exploring risk factors linked to canine lymphoma: a case-control study: [электронный текст] / K. Pinello, L. Leite-Martins, H. Gregório [et al.]. – *Top Companion Anim Med*, 2025. – №65. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973625000017> (дата обращения: 10.09.2025)
126. Expression of apoptosis-regulating proteins Bcl-2 and Bax in lymph node aspirates from dogs with lymphoma / K. Meichner, J. E. Fogle, L. English [et al.]. – *J Vet Intern Med*, 2016. – №30. – P. 819-826.
127. Faecal microbiota in dogs with multicentric lymphoma / A. Gavazza, G. Rossi, G. Lubas [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №16(1). – P. 169-175.
128. Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases / E. D. Gouldin, C. Mullin, M. Morges [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №15. – P. 328-335.
129. Feline Hodgkin-like lymphoma: A morphological, immunohistochemical, and molecular study / G. Foiani, S. Dell'Aere, M. Vascellari [et al.]. – *Vet Pathol*. 2025. – №62(6). – P. 890-901.
130. Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma / L. J. Gabor, D. N. Love, R. Malik [et al.]. – *Aust Vet J*, 2001. – №79. – P 540–545.
131. Feline large granular lymphocyte lymphoma: an Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study / R. Finotello, M. E. Vasconi, S. Sabattini [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2018. – №16. – P. 159-166.
132. Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats / D. M Vail,

- A. S. Moore, G. K. Ogilvie [et al.]. – J Vet Intern Med, 1998. – №12. – P. 349-354.
133. Feline lymphoma associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) infections in Brazil – Systematic review / P. A. B. Pimentel, A. Giuliano, F. V. A. da Costa [et al.]. – Vet Anim Sci, 2025. – №30. – P. 1-8.
134. Feline Lymphoma in Focus: Examining the Patterns and Types in Croatia's Pathological Records / V. Eraghi, I. Ciprić, N. Serdar [et al.]. – Vet Sci, 2025. – №12(10). – P. 986.
135. Feline upper respiratory tract lymphoma: site, cyto–histology, phenotype, FeLV expression, and prognosis / S. F. Santagostino, C. M. Mortellaro, P. Boracchi [et al.]. – Vet Pathol, 2015. – №52. – P. 250-259.
136. Flow cytometry for feline lymphoma: a retrospective study regarding pre–analytical factors possibly affecting the quality of samples / V. Martini, S. Bernardi, P. Marelli [et al.]. – J Feline Med Surg, 2017. – P. 494-501.
137. Fluorescent imaging for cancer therapy and cancer gene therapy / Y. Woo, S. Chaurasiya, M. O’Leary [et al.]. – Mol. Ther. Oncolytics, 2021. – V. 23. – P. 231–238.
138. Flow Cytometry in Veterinary Practice / S. J. M. Evans. – Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2023. – №53(1). – P. 89-100.
139. Hematological and blood biochemistry parameters as prognostic indicators of survival in canine multicentric lymphoma treated with COP and L–COP protocols / S. Sutthigran, P. Saisawart, P. Teewasutrakul [et al.]. – Vet World, 2024. – №17(2). – P. 344-355.
140. Gammaherpesviruses and canine lymphoma: no evidence for direct involvement in commonly occurring lymphomas / E. M. Waugh, A. Gallagher, K. A. McAulay [et al.]. – J Gen Virol, 2015. – №96. – P. 1863-1872.
141. Genetic and environmental risk indicators in canine non–Hodgkin’s lymphomas: breed associations and geographic distribution of 608 cases diagnosed throughout

- France over 1 year / M. Pastor, K. Chalvet–Monfray, T. Marchal [et al.]. – *J Vet Intern Med*, 2009. – №23. – P. 301-310.
142. Guliy O. I. Recombinant antibodies by phage display for bioanalytical applications / O. I. Guliy, S. S. Evstigneeva, L. A. Dykman. – *Biosens. Bioelectron*, 2023. – №222. – P. 48-57.
143. Hematological ratios and indices in canine large B–cell lymphoma / A. Gavazza, V. Cremonini, A. Miglio [et al.]. – *Open Vet J*, 2024. – №14(4). – P. 980-989.
144. Hemostatic evaluation in dogs with lymphoma – Systematic review: [электронный текст] / T. G. Gorenstein, P. A. B. Pimentel, F. de Oliveira Paes Leme [et al.]. – *Res Vet Sci*, 2025. – №196. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528825003595> (дата обращения: 25.11.2025).
145. Holenova K. A retrospective descriptive study of colorectal large or intermediate cell lymphoma in cats managed with surgical resection and/or medical management / K. Holenova, P. Odatzoglou, F. Taylor. – *J Feline Med Surg*, 2025. – №27 (6). – P. 1-7.
146. House–hold chemical exposures and the risk of canine malignant lymphoma, a model for human non–Hodgkin’s lymphoma / B. B. Takashima–Uebelhoer, L. G. Barber, S. E. Zagarins [et al.]. – *Environ Res*, 2012. – №112. – P. 171-176.
147. Identification of mucosa–invading and intravascular bacteria in feline small intestinal lymphoma / S. N. Hoehne, S. P. McDonough, M. Rishniw [et al.]. – *Vet Pathol*, 2017. – №54. – P. 223-241.
148. Immunocytochemical study of canine lymphomas and its correlation with exposure to tobacco smoke / K. C. Pinello, M. Santos, L. Leite–Martins [et al.]. – *Vet World*, 2017. – №10. – P.1307-1313.
149. Impacts of Vincristine and Prednisolone Chemotherapy on the Canine Gut Microbiota in Dogs Undergoing Treatment for Lymphoma / J. Aragon, A. M. Weber, M. Tipton [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2025. – №23(3). – P. 388-400.

150. Increased frequency of CD45 negative T cells (T zone cells) in older Golden retriever dogs / K. L. Hughes, J. D. Labadie, J. A. Yoshimoto [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2018. – №16. – P. 109-116.
151. Integrated immune–histochemical and DNA copy number profiling analysis provides insight into the molecular pathogenesis of canine follicular lymphoma / R. Thomas, Z. Demeter, K. A. Kennedy [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №15. – P. 852-867.
152. Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic / A. Laprais, T. Olivry. – *BMC Vet Res*, 2017. – №13. – P. 61.
153. Ku C. K. Cytologic–histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases / C. K. Ku, P. H. Kass, M. M. Christopher – *Vet Comp Oncol*, 2017. – 15. – P. 1206-1217.
154. Large granular lymphocyte lymphoma in 65 dogs (2005–2023) / A. D. Yale, A. L. Crawford, I. Gramer [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2024. – №22(1). – P. 115-124.
155. Lennert, K. F. A. Histopathology of non–Hodgkin’s lymphomas (based on the updated Kiel classification) / ed. 2. – Berlin: Springer–Verlag, 1990. – P. 192-203.
156. LOPP chemotherapy as a first–line treatment for dogs with T–cell lymphoma / P. M. Brown, S. Tzannes, S. Nguyen [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2018. – №16. – P. 108-113.
157. Low–grade gastrointestinal lymphoma in dogs: 20 cases (2010 to 2016) / J. Lane, J. Price, A. Moore [et al.]. – *J Small Anim Pract*, 2018. – №59. – P. 147-153.
158. Machine learning–driven programmed cell death signature for prognosis and drug candidate discovery in diffuse large B–cell lymphoma: Multi–cohort study and experimental validation / B. Luo, L. Yu, W. Zhang [et al.]. – *Int Immunopharmacol*, 2025. – №23. – P. 162.
159. Madewell B. Hematopoietic neoplasms, sarcomas and related conditions. *Veterinary Cancer Medicine* / Philadelphia: Lea and Febiger, 1987. – ed. 2. – P. 109-122.

160. Mandara M. T. Distribution of feline lymphoma in the central and peripheral nervous systems / M. T. Mandara, L. Motta, P. Calo. – *Vet J*, 2016. – №216. – P. 109-116.
161. Masitinib monotherapy in canine epitheliotropic lymphoma / N. Holtermann, M. Kiupel, M. Kessler [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2016. – №14. – P. 127-135.
162. Meichner K. Patient characteristics, histopathological findings and outcome in 97 cats with extranodal subcutaneous lymphoma (2007–2011) / K. Meichner, W. von Bomhard. – *Vet Comp Oncol*, 2016. – №14. – P. 8-20.
163. Montaner–Angoiti E. Epigenetic Alterations in Canine Malignant Lymphoma: Future and Clinical Outcomes / E. Montaner–Angoiti, P. J. Marín–García, L. Llobat. – *Animals (Basel)*, 2023. – №13(3). – P. 468.
164. Moore A. S. Treatment of T cell lymphoma in dogs / A. S. Moore. – *Vet Rec*, 2016. – №179. – P. 277.
165. Moulton J. E. Tumors of lymphoid and hematopoietic tissue. In Moulton JE, editor: tumors of domestic animals / J. E. Moulton, H. J. Harvey, C. A. Berkley – Univeristy of California Press, 1978. – ed 3. – P. 180-193.
166. Multicentric lymphoma in 411 dogs – an epidemiological study / T. Ernst, M. Kessler, E. Lautscham [et al.]. – *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 2016. – №44. – P. 245-251.
167. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non–Hodgkin’s lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage / The Non–Hodgkin’s Lymphoma Pathologic Classification Project, *Cancer*, 1982 – №49. – P. 2112-2135.
168. Neurological Recovery in 14 Cats With Epidural Lymphoma Treated With Chemotherapy / J. N. F. Chaves, M. R. Wrzesinski, J. da Silva Rauber [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2025. – №23(3). – P. 366-376.
169. Ocular manifestation of lymphoma in newly diagnosed cats / V. Nerschbach, J. C. Eule, N. Eberle [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2016. – №14. – P. 58-66.

170. Patel M. Analysis of Mitochondrial Performance in Lymphocytes Using Fluorescent Lifetime Imaging Microscopy / M. Patel, J. Manzella–Lapeira, M. Akkaya. – *Methods Mol Biol*, 2022. – №2497. – P. 269-280.
171. Post–chemotherapy perforation in cats with discrete intermediate– or large–cell gastrointestinal lymphoma / Z. Crouse, B. Phillips, A. Flory [et al.]. – *J Feline Med Surg*, 2017. – P. 696-703.
172. Prognostic clinical and histopathological features of canine cutaneous epitheliotropic T–cell lymphoma / M. Dettwiler, E. A. Mauldin, S. Jastrebski [et al.]. – *Vet Pathol*, 2023. – №60(2). – P. 162-171.
173. Prognostic significance of Ki67 evaluated by flow cytometry in dogs with high–grade B–cell lymphoma / A. Poggi, B. Miniscalco, E. Morello [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №15. – P. 431-440.
174. Protocol «Cell Counting Kit–8 (ССК–8)»: [сайт]. – ААТ Bioquest, 2024 – URL: <https://www.aatbio.com> (дата обращения: 20.02.2024). – Текст: электронный.
175. Rabacfosadine for relapsed canine B–cell lymphoma: Efficacy and adverse event profiles of 2 different doses / Saba C. F, Vickery K. R, Clifford C. A. [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2018. – №16. – P. 76-82.
176. Raskin R. E. Prevalence of leukemic blood and bone marrow in dogs with multicentric lymphoma / R. E. Raskin, J. D. Krehbiel. – *J Am Vet Med Assoc*, 1989. – №194. – P. 1427-1429.
177. Rau S. E. A retrospective evaluation of lomustine (CeeNU) in 32 treatment naive cats with intermediate to large cell gastrointestinal lymphoma (2006–2013) / S. E. Rau, K. E. Burgess. – *Vet Comp Oncol*, 2017. – №15. – P. 1019-1028.
178. Retroperitoneal T–cell lymphoma with cystitis and megacolon in a young feline leukaemia virus–positive cat / G. Hartmann, S. S. M. Cruz, J. V. Z. Echenique [et al.]. – *J Comp Pathol*, 2025. – №18; 224. – P. 1–4.
179. Review of tracheal neoplasia in dogs and cats (1961–2024) / A. Berrocal, T. T. Negrão Watanabe, E. J. Brinker [et al.]. – *Vet Pathol*, 2025. – №62(6). – P. 913-921.

180. Roccabianca P. Cutaneous lymphoma at injection sites: pathological, immunophenotypical, and molecular characterization in 17 cats / P.Roccabianca, G. Avallone, A. Rodriguez. – *Vet Pathol*, 2016. – №53. – P. 823-832.
181. Ruple A. Differences in the geographic distribution of lymphoma subtypes in Golden retrievers in the USA / A. Ruple, A. C. Avery, P. S. Morley. – *Vet Comp Oncol*, 2017.– №15. – P. 1590-1597.
182. Significance of clonal rearrangements of lymphocyte antigen receptor genes on the prognosis of chronic enteropathy in 22 Shiba dogs / A. Ohmi, K. Ohno, K. Uchida [et al.]. – *J Vet Med Sci*, 2017. – №79. – P. 1578-1584.
183. Snopek A. Unexpected diagnosis of canine lymphoma when performing an ultrasound-guided cystocentesis on a 3-year-old Rottweiler dog / A. Snopek. – *Can Vet J*, 2024. – №65(1). – P. 79-81.
184. Sogame N. Intestinal lymphoma in dogs: 84 cases (1997–2012) / N. Sogame, R. Risbon, K. E. Burgess. – *J Am Vet Med Assoc*, 2018. – №252. – P. 440-447.
185. Specific immunotypes of canine T cell lymphoma are associated with different outcomes / N. Deravi, O. Berke, J. P. Woods [et al.]. – *Vet Immunol Immunopathol*, 2017. – №191. – P. 5-13.
186. Stage Migration in Canine Multicentric Lymphoma: Impact of Diagnostic Techniques on Assessing Disease Extent / M. T. Pinto, I. Portillo, J. Borrego, F. L. Queiroga. – *In Vivo*, 2024. – №38(3). – P. 1429-1435.
187. Successful treatment and long-term follow-up of a young cat with feline infectious peritonitis and renal lymphoma / I. Beekhuis, G. Serrano, A. Almendros, A. Giuliano. – *Open Vet J*, 2025. – №15(10). – P. 5383-5390.
188. Systematic reviews of diagnostic tests in cancer: review of methods and reporting / S. Mallett, J. J. Deeks, S. Halligan [et al.]. – *BMJ*, 2006. – №333. – P. 413.
189. T-cell activation and effector function in the human Jurkat T cell model / C. Carrasco-Padilla, O. Aguilar-Sopeña, A. Gómez-Morón [et al.]. – *Methods Cell Biol*, 2023. – №178. – P. 25-41.

190. Thamm D. H. Novel Treatments for Lymphoma / D. H. Thamm. – *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2024. – №54(3). – P. 477-490.
191. The library of human miniantibodies in the phage display format: designing and testing / A. B. Ulitin, M. V. Kapralova, A. G. Laman [et al.]. – *Dokl. Biochem. Biophys*, 2005. – №405. – P. 437-440.
192. Treatment of canine non-indolent T cell lymphoma using the VELCAP-TSC protocol: a retrospective evaluation of 70 dogs (2003–2013) / I. H. Goodman, A. S. Moore, A. E. Frimberger. – *Vet J*, 2016. – №211. – P. 39-44.
193. Treatment of feline intermediate – to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin–Madison protocol: 119 cases (2004–2012) / S. A. Collette, S. D. Allstadt, E. M. Chon [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2016. – №14. – P. 136-146.
194. Treatment of feline lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol in 26 cats / S. Limmer, N. Eberle, V. Nerschbach [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2016. – №14. – P. 21-31.
195. Total skin electron therapy as treatment for epitheliotropic lymphoma in a dog / D. Santoro, L. Kubicek, B. Lu, [et al.]. – *Vet Dermatol*, 2017. – №28. – P. 246-265.
196. Use of Lomustine and Prednisolone as First-Line Treatment in Canine Multicentric Lymphoma / C. Catalucci, M. L. Bianchi, E. Treggiari [et al.]. – *Vet Comp Oncol*, 2024. – №22(3). – P. 422-428.
197. Utility of fluorescence imitating brightfield imaging microscopy for the diagnosis of feline chronic enteropathy / S. Au Yeung, P. Giaretta, T. Morningstar [et al.]. – *Vet Pathol*, 2023. – №60(1). – P. 52-59.
198. Vail D. M. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology / D. M. Vail, D. H. Thamm, J. M. Liptak. – St. Louis, Missouri: Elsevier, 2020. – ed 6. – P. 688-729.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026620728

**Дифференциально-диагностические критерии и
эффективность различных протоколов лечения лимфом
у мелких непродуктивных животных**

Правообладатель: **ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ГЕНЕТИКИ, БИОТЕХНОЛОГИИ И ИНЖЕНЕРИИ ИМЕНИ Н.И.
ВАВИЛОВА" (RU)**

Авторы: **Кручинина Виктория Сергеевна (RU), Горинский Виталий
Иванович (RU), Салаутин Владимир Васильевич (RU), Пудовкин
Николай Александрович (RU), Салаутина Светлана Евгеньевна (RU)**

Заявка № 2026620326

Дата поступления 06 февраля 2026 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 17 февраля 2026 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат 00a570e417a408d531b468818e75f29506
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 04.07.2025 по 28.11.2026

Ю.С. Зубов

СЕТЬ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ ВЕТЛАБ
ДОКТОРА Н.В. МИТРОХИНОЙ

+7 (495) 162-81-69, +7 (800) 707-81-69
www.mitrokhina.ru info@mitrokhina.ru



РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ № 000632607 от 07.12.2023

Дата проведения анализа: **09.12.2023**
Владелец: [REDACTED]
Название Клиники: [REDACTED]
Лечащий врач: [REDACTED]

Животное: **Кошка**
Порода: **Метис Кошка**
Возраст: **3 года**
Кличка: [REDACTED]
Пол: **Female**

ПЦР "Вирусная лейкемия, вирус иммунодефицита (FeLV, FIV)"

Информация

Материалы: Кровь

Результаты исследования

Вирусная лейкемия кошек (FeLV ДНК):	Положительный
Вирусная лейкемия кошек (FeLV РНК):	Положительный
Вирус иммунодефицита кошек (FIV):	Положительный

Исследование провел: Бычкова Д.Д.



СЕТЬ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ ВЕТЛАБ
ДОКТОРА Н.В. МИТРОХИНОЙ

+7 (495) 162-81-69, +7 (800) 707-81-69
www.mitrokhina.ru info@mitrokhina.ru



РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ № 000665803 от 25.12.2023

Дата проведения анализа: **28.12.2023**
Владелец: [REDACTED]
Название Клиники: [REDACTED]
Лечащий врач: [REDACTED]

Животное: **Кошка**
Порода: **Кошка без породы**
Возраст: **3 года**
Кличка: [REDACTED]
Пол: **Male**

ПЦР "Вирусная лейкемия кошек"

Информация

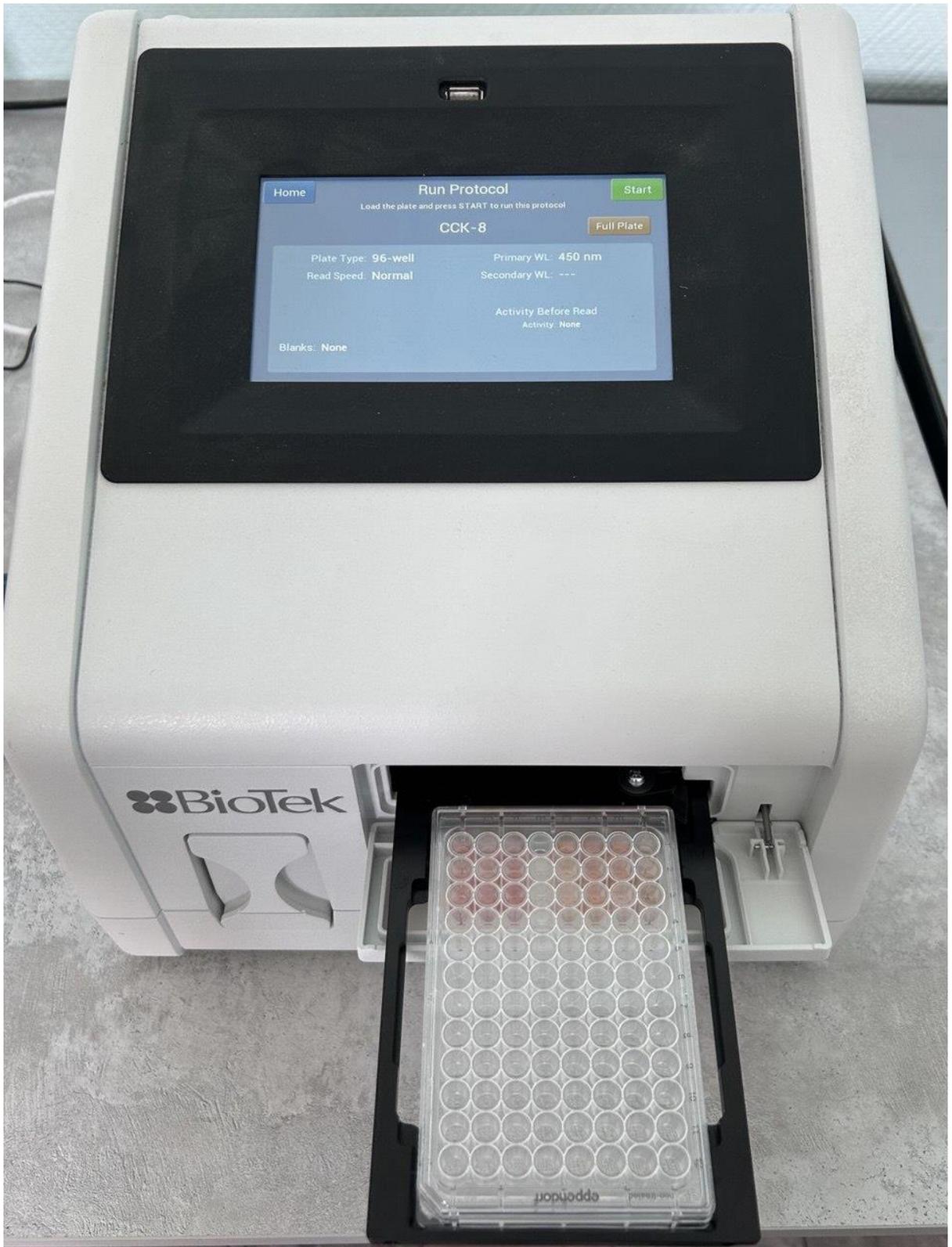
Материалы: Кровь

Результат

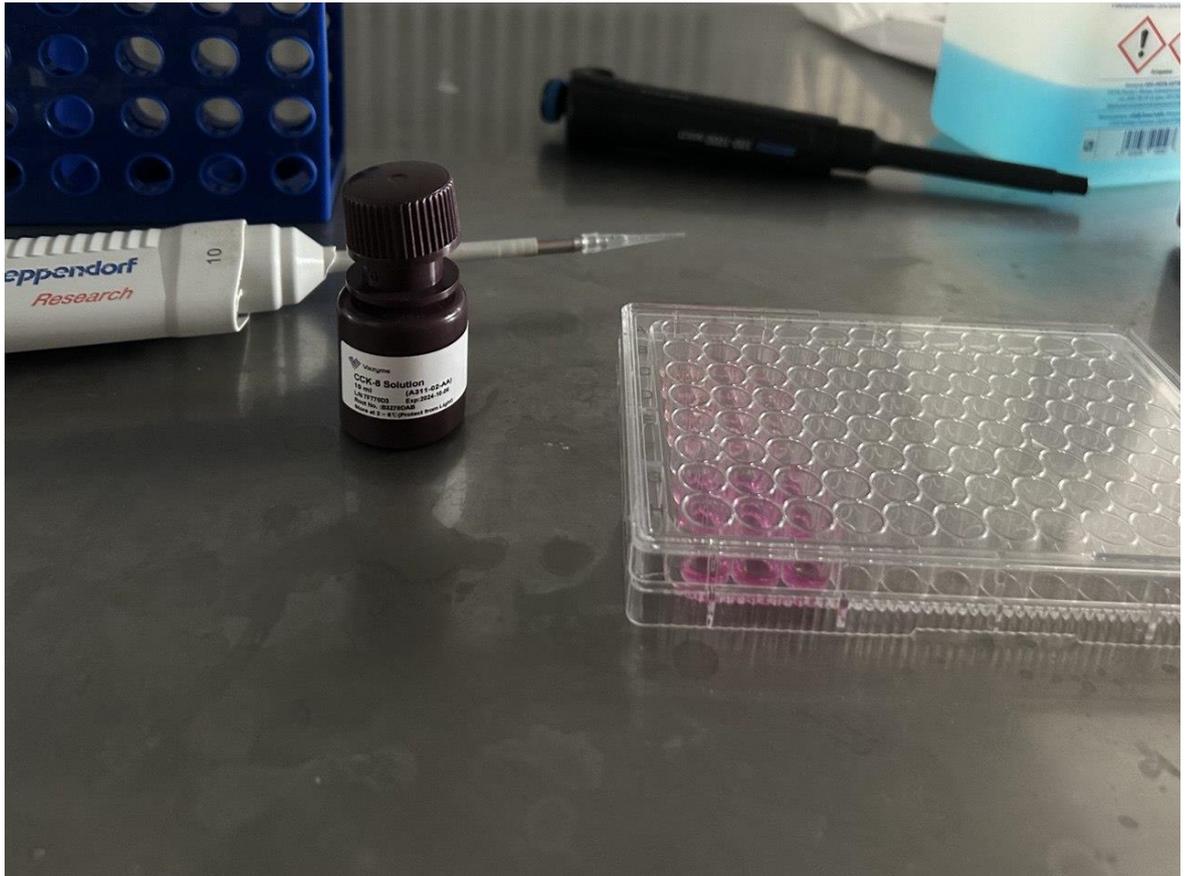
Вирусная лейкемия кошек (FeLV ДНК): Положительный
Вирусная лейкемия кошек (FeLV РНК): Отрицательный

Исследование провел: Бычкова Д.Д.





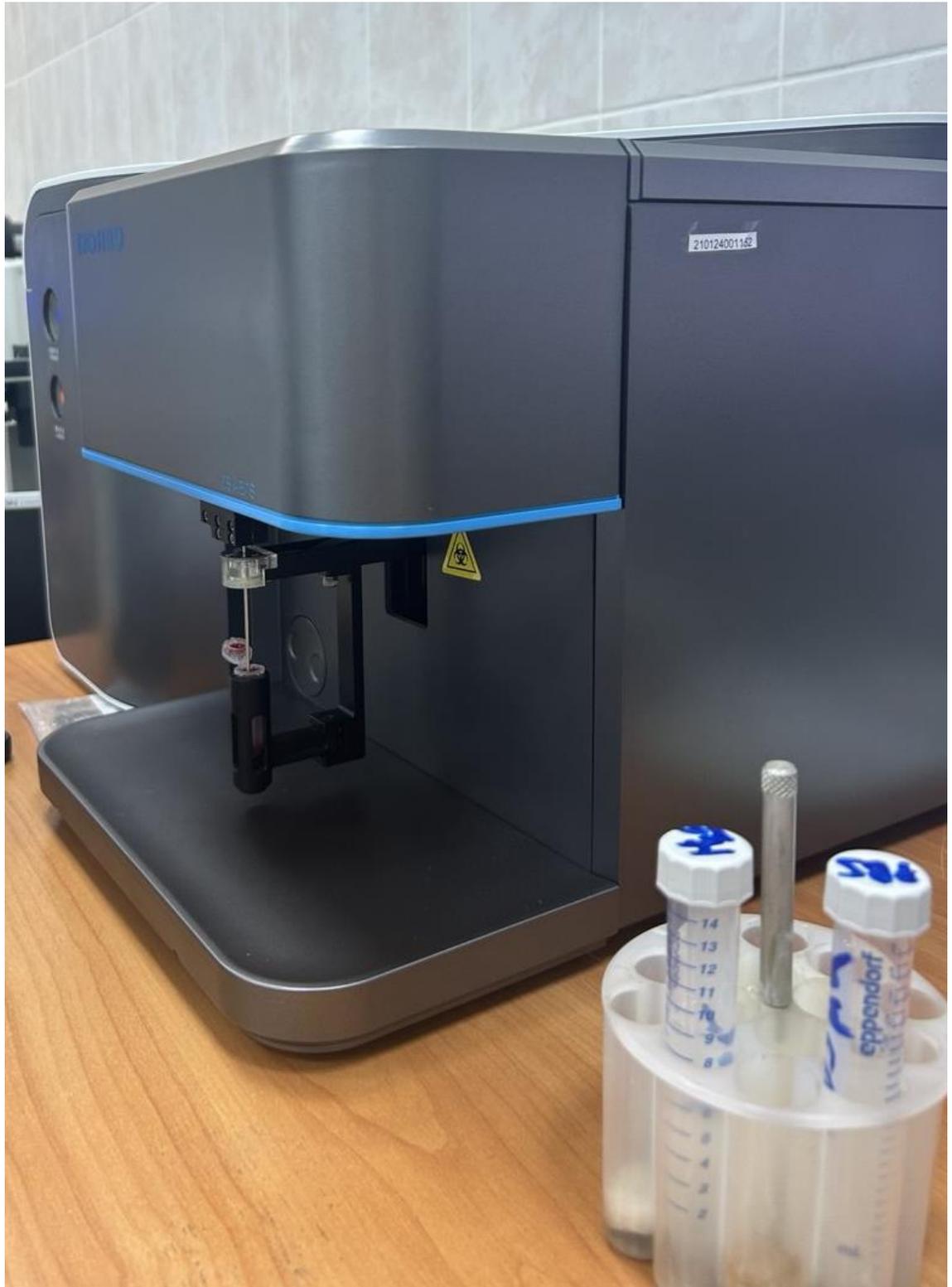
Расчет оптической плотности для оценки дыхательной активности лимфоцитов с помощью микропланшетного ридера «ЕРОСН 2»



Расчет оптической плотности для оценки дыхательной активности лимфоцитов с помощью раствора для ССК–8



Флуоресцентная микроскопия с помощью микроскопа для лазерной микродиссекции CTR6500



Прямое иммунофенотипирование с помощью проточного цитофлуориметра

7S



Окрашивание миниантител флуоресцентным красителем (ФИТЦ)

Back		Raw OD 450 nm										Save	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	0.416	0.599	0.399	0.087	0.091	0.089	0.091	0.088	0.091	0.090	0.089	0.087	
B	1.976	3.355	0.489	0.090	0.090	0.089	0.089	0.088	0.088	0.088	0.089	0.090	
C	3.407	2.600	1.268	0.100	0.090	0.091	0.089	0.091	0.088	0.089	0.087	0.090	
D	1.249	0.565	0.591	0.128	0.091	0.089	0.092	0.088	0.087	0.087	0.090	0.091	
E	0.114	0.195	0.159	0.131	0.088	0.088	0.089	0.091	0.087	0.088	0.088	0.095	
F	0.880	0.897	0.849	0.088	0.088	0.091	0.087	0.089	0.089	0.093	0.089	0.091	
G	0.879	0.843	0.907	0.087	0.088	0.089	0.089	0.090	0.090	0.091	0.092	0.093	
H	0.818	0.805	0.849	0.088	0.084	0.089	0.088	0.087	0.089	0.089	0.090	0.091	

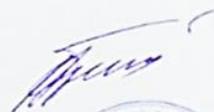
Результаты измерений поглощения лазера при длине волны 450 нм с помощью микропланшетного ридера

Ветеринарная клиника «ВетПлюс»
403003 Волгоградская область
Городищенский район, рп. Городище,
ул. Нефтяников, 28а
тел. +7 (960) 896-90-96

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Щербаковой Виктории Сергеевны в том, что ее научные разработки по теме научно – исследовательской работы «Мультимодальная диагностика лимфом у непродуктивных животных», внедрены и активно применяются в практической деятельности Ветеринарной клиники «ВетПлюс», на специализированном онкологическом приеме.

Руководитель ветеринарной клиники,
главный ветеринарный врач



Ботаневич А.П.

12 февраля 2024 г.



Ветеринарный центр «Добрые руки»
400007 Волгоград, пр. Metallургов, 12
+7 (8442) 28-28-20 +7 (961) 691-16-50
<http://dr-vet34.ru/> <https://vk.com/club108496354>
dobrieruki2017@yandex.ru

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Щербаковой Виктории Сергеевны в том, что ее научные разработки по теме «Мультимодальная диагностика лимфом у непродуктивных животных» активно внедряются в практическую деятельность Ветеринарного центра «Добрые руки» г. Волгограда, на онкологических приемах и при проведении дифференциально-диагностических мероприятий неоплазий у животных - компаньонов.

Руководитель ветеринарного центра

Каменская Е.С.
гл. ветеринарный врач

12 февраля 2024 г.



Ветеринарная клиника «Рикки-Тикки-Тави»
400074 Волгоград, ул. Изюмская, 5
тел.+7 (961) 678-78-42, 90-02-92
vk.com/club56236470

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Щербаковой Виктории Сергеевны в том, что ее научные разработки по мультимодальной диагностике лимфом у непродуктивных животных, активно внедряются в практическую деятельность многопрофильной ветеринарной клиники «Рикки-Тикки-Тави» на онкологических приемах и при проведении дифференциально-диагностических мероприятий при новообразованиях собак и кошек.

Руководитель ветеринарной
клиники «Рикки-Тикки-Тави»

Баскакова Д. А.

12 февраля 2024 г.



УТВЕРЖДАЮ
 Декан факультета ветеринарной
 медицины, пищевых и биотехнологий
 Н.Л. Моргунова
 14 февраля 2024 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Разработки по мультимодальной диагностике лимфом и результаты собственных исследований аспиранта кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Щербаковой Виктории Сергеевны тему «Усовершенствование методов диагностики и лечения лимфом у мелких непродуктивных животных» активно внедряются в практическую деятельность УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» на онкологических приемах и при проведении дифференциально-диагностических исследований новообразований у непродуктивных животных.

Директор УНТЦ
 «Ветеринарный госпиталь»,
 доктор ветеринарных наук



Рыхлов А.С.



ООО «Саратовский Ветеринарный Исследовательский Центр»
 410005, Саратовская область, г. Саратов, ул. Соколова, д. 378
 Тел.: +7 (8452) 74-00-03, +7(927)620-00-30
 E-mail: vetmrt64@yandex.ru

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет Кручининой Виктории Сергеевне в том, что ее научные разработки по теме «Усовершенствование методов диагностики и лечения лимфом у мелких непродуктивных животных» активно внедряются и используются в практической деятельности Саратовского ветеринарного исследовательского центра при проведении дифференциально-диагностических и лечебных мероприятий у домашних непродуктивных животных.

Главный ветеринарный
 врач, к.в.н.

03.04.2022. Клюкин С. Д.



ООО «Ветеринарная клиника доктора Анникова»
г. Саратов ул. Мичурина, 31. Тел. +7 (8452) 20-06-90;
г. Саратов ул. Перспективная, 38. Тел. +7 (8452) 37-27-25
vetkda@mail.ru

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

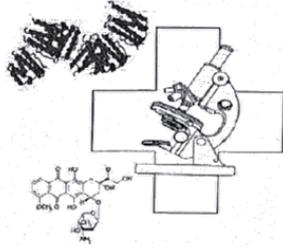
Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет Кручининой Викторией Сергеевне в том, что ее научные разработки по теме «Усовершенствование методов диагностики и лечения лимфом у мелких непродуктивных животных» активно внедряются в практическую деятельность Ветеринарной клиники доктора Анникова г. Саратова, на онкологических приемах и при проведении дифференциально-диагностических и лечебных мероприятий неоплазий у животных – компаньонов.

Главный ветеринарный врач клиники,
профессор, д.в.н.



Анников В.В.

15.09.2025 г.



Ветеринарная клиника Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль»
 ИП Горинский В.И. ИНН 343501445987 ОГРН 312345501800075
 Свидетельство о регистрации специалиста в области ветеринарии №126
 выдано Комитетом Ветеринарии Волгоградской области 17.10.2017
 г. Волгоград ул. Рыкачева, 24 тел.+7(937)727-85-85

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова» Кручининой Викторией Сергеевны в том, что ее результаты научно – исследовательской работы по теме «Усовершенствование методов диагностики и лечения лимфом у мелких непродуктивных животных» активно внедряются в практическую деятельность Ветеринарной клиники Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль», на онкологических приемах.

Руководитель ЦКЗЖ «Зоостиль»,
 ветеринарный врач-онколог,
 кандидат ветеринарных наук,
 член Российского общества
 клинической онкологии RUSSCO



В. И. Горинский

08.09.2025 г.

ООО «Ветмастер»
г. Волгоград
ул. Пролетарская, 29Б
т. 8(8442)50-04-01
vetmaster2009@mail.ru

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет Кручининой Виктории Сергеевне в том, что ее научные разработки по теме «Усовершенствование методов диагностики и лечения лимфом у мелких непродуктивных животных» активно внедряются в практическую деятельность Ветеринарной клиники ООО «Ветмастер» г. Волгограда, на онкологических приемах и при проведении дифференциально - диагностических и лечебных мероприятий неоплазий у животных - компаньонов.

Главный ветеринарный
врач клиники

11.10.2025 г.



Квитко И.В.

Ветеринарная клиника "Томас"
Адрес: г.Астрахань, ул Бакинская 79
Тел: 8(927)569-66-55

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Выдан аспиранту кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет Кручининой Виктории Сергеевне в том, что ее научные разработки по теме «Сравнительная характеристика и верификация методов диагностики и терапии лимфом у собак и кошек» активно внедряются в практическую деятельность ветеринарной клиники "Томас" г. Астрахани, на онкологических приемах и при проведении дифференциально-диагностических и лечебных мероприятий неоплазий у животных – компаньонов.

Руководитель,
Ветеринарный врач:

Новиков С.В

23.01.2026 г.



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО Вавиловский университет



С.А. Макаров

09 февраля 2026 г.

Карта обратной связи

Материалы диссертационной работы аспиранта ФГБОУ ВО Вавиловский университет Кручининой Виктории Сергеевны на тему «Сравнительная характеристика и верификация методов диагностики и терапии лимфом у собак и кошек», представленной на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук включены в образовательные программы для студентов по специальности 36.02.01 «Ветеринария» дисциплин морфологического и клинического цикла, аспирантов по направлению 4.2.1 «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология», направленности 4.2 «Зоотехния и ветеринария». Материалы диссертации используются в научно-исследовательской работе кафедры «Морфология, патология животных и биология», а также докторантами и аспирантами (протокол заседания кафедры № 7 от «05» февраля 2026 г.).

Заведующий кафедрой «Морфология,
патология животных и биология»
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
университет генетики, биотехнологии
и инженерии имени Н.И. Вавилова»
(Вавиловский университет),
доктор биологических наук, профессор

Пудовкин Н.А.

Россия, 410012, г. Саратов,
пр-кт им. Петра Столыпина зд. 4, стр.3
Телефон: +7 903 329-79-24
E-mail: salautin60@mail.ru

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по образовательной
деятельности
ФГБОУ ВО «АГУ им. В. Н. Татищева»
Г.В. Станкевич
16 февраля 2026 г.

Карта обратной связи

Материалы диссертационной работы соискателя ФГБОУ ВО Вавиловский университет Кручининой Виктории Сергеевны на тему «Сравнительная характеристика и верификация методов диагностики и терапии лимфом у собак и кошек», представленной на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук включены в образовательные программы для студентов по специальности 36.05.01 «Ветеринария» дисциплин морфологического и клинического цикла и аспирантов по направлению 4.2.1 «Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология». Материалы диссертации используются в научно-исследовательской работе кафедры ветеринарной медицины, а также аспирантами (протокол заседания кафедры № 6 от 05.02.2026 г.).

Заведующий кафедрой ветеринарной
медицины ФГБОУ ВО «АГУ им.
В. Н. Татищева», к.б.н., доцент



Стрельцова А.С.

Россия, 414056, г. Астрахань,
ул. Татищева, 20а, главный корпус.
Телефон: +7 (8512) 24-68-00
E-mail: asu@asu-edu.ru