

**На правах рукописи**

**Нафиева Алина Илалтдиновна**

**Химиотерапия в комплексе с нестероидными противовоспалительными  
препаратами гериатрических собак и кошек с онкологическими  
заболеваниями репродуктивной системы**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
ветеринарных наук**

**06.02.01 - диагностика болезней и терапия животных, патология,  
онкология и морфология животных**

**Казань - 2017**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» (г. Казань)

- Научный руководитель:** **Зухрабов Мирзабек Гашимович**  
доктор ветеринарных наук, профессор
- Официальные оппоненты:** **Якунина Марина Николаевна**  
доктор ветеринарных наук, заведующая онкологическим отделением ветеринарной клиники «Биоконтроль»;
- Марьин Евгений Михайлович**  
кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры ветеринарной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет»
- Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»

Защита диссертации состоится «1» декабря 2017 г. в «14<sup>00</sup>» часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.01 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ имени Н.Э. Баумана и на сайте <http://www.kgavm.senet.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. и размещен на сайтах <http://www.vak.ed.gov.ru> и [www.ksavm.senet.ru](http://www.ksavm.senet.ru)

Учёный секретарь диссертационного совета, доктор биологических наук

Юсупова Г.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Проблемы онкологии в настоящее время находятся в центре внимания биологической, медицинской и ветеринарной науки. В патологии любого организма злокачественные новообразования представляют собой одну из сложнейших проблем как теоретической, так и практической медицины. Опухоли широко распространены в природе и встречаются не только у человека, но и у всех видов животных, в том числе у домашних, лабораторных и диких [20].

Научные исследования и практические наблюдения выявляют связь между злокачественными заболеваниями и опухолями человека с подобными болезнями животных. Связь особенно просматривается в этиологии, клиническом течении, распознавании и лечении опухолей у животных [20]. Объяснение этому, по-видимому, следует искать в ряде общих для человека и животных факторов, таких, как внешняя среда обитания, биологические закономерности в жизнедеятельности организма и другие.

Рак представляет собой целую группу заболеваний, характеризующейся одной общей особенностью: неуправляемым и неограниченным ростом клеток организма. Рак можно определить как группу тканевых разрастаний, которые имеют общие свойства: воспроизведение тканей необычного типа; неограниченный рост; утрату ряда нормальных морфологических и физических свойств; частичное или полное отсутствие организации; прорастание и разрушение окружающих тканей; метастазы [20].

Опухоли чаще регистрируются во второй половине жизни животного. Это характерно для всех видов животных. Частота поражаемости новообразованиями резко повышается к шестому году жизни и остается на таком уровне до 10 - го и 13 - го года [20]. Сравнивая статистику среди ветеринарных клиник г. Казани, за 2013-2016г.г., количество обратившихся владельцев с домашними питомцами с новообразованиями увеличилось с 32% до 57%. Первое место среди онкологических заболеваний, поделили между собой лимфома (51%) (мультицентрическая или алиментарная) и новообразования молочных желез собак и кошек (47%), а именно аденокарцинома, саркома, карциномосаркомы. На втором месте, новообразования репродуктивной системы самцов и самок. Наиболее часто, среди них по гистологическому заключению встречаются аденокарциномы, как среди кошек, так и собак. Возрастная группа среди кошек и собак в среднем 8-15 лет, породной предрасположенности не имеет. Что же касается медицины, то в г. Казани, по данным РКОД РТ, первое место занимают кожные новообразования; на втором месте, по частоте встречаемости, рак молочной железы среди женщин (статистика за 2013-2016г.). Проблема онкологии занимает лидирующие позиции по числу смертности среди пожилых животных. В нашей стране, в отличие от многих стран мира, не распространена поголовная кастрация животных, не участвующих в племенном разведении,

возможно, поэтому частота возникновения некоторых гормонозависимых опухолевых заболеваний значительно выше [24].

### **Цель работы**

Улучшить качество жизни и усовершенствовать лечебные мероприятия по снижению токсичности химиотерапии больных раком молочных желез и репродуктивной системы собак и кошек.

### **Задачи исследований**

1. Провести мониторинг нерезектабельных новообразований репродуктивной системы и молочных желез среди кошек и собак г. Казани.
2. Клинико-морфологическая оценка эффективности и влияния «Доксорубицина» на продолжительность жизни кошек и собак с нерезектабельными новообразованиями половой системы и молочных желез.
3. Изучить эффективность препарата «Сарколитин К-9» в сочетании с химиотерапией при венерической саркоме кобелей.
4. Оценить влияние препарата «Трококсил» и выявить побочные действия при длительном применении препарата среди кошек с онкологическими заболеваниями.
5. В сравнительном аспекте оценить влияние препаратов «Найз» и «Трококсил» на качество жизни собак и кошек с нерезектабельными новообразованиями репродуктивной системы и молочных желез.
6. Оценить влияние клинического питания и традиционной еды в сочетании с химиотерапией и НПВС на качество жизни собак и кошек.

### **Методы исследования**

В работе использовался ряд современных методов исследований: использование методов исследования крови (ОАК, БАК); современные методы ультразвуковой диагностики и рентгенографии; использованы гистологические и цитологические методы.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведены исследования и получены положительные результаты по применению «Сарколитин К-9» для повышения эффективности и переносимости химиотерапии при венерической саркоме собак.

Получены новые данные применения «Трококсила» кошкам. Проведен мониторинг, в ходе которого прослеживалось состояние от исходного уровня, стадии заболевания и последовательности лечебных мероприятий. Оценено комплексное действие палиативной химиотерапии, клинического питания и нестероидно - противовоспалительных препаратов, направленные на улучшение качества жизни животных. Оценена динамика процесса лечения у животных с метастатическим раком молочных желез и животных без отдаленных метастазов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Полученные результаты открывают перспективы для улучшения качества жизни гериатрических пациентов с онкологическими заболеваниями половой системы.

2. Результаты проведенной научно-исследовательской работы свидетельствуют об эффективности препаратов «Сарколитин К-9» и «Трококсил» совместно с полнорационным кормлением в ветеринарной практике для улучшения качества жизни гериатрических пациентов с новообразованиями половой системы.

3. Показатели качества жизни животных можно использовать при назначенном противоопухолевом лечении, что позволяет своевременно корректировать уровень негативной симптоматики.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты диссертации используются в практической работе ветеринарной клиники «Панда» в г. Казани. Материалы кандидатской диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно – практических занятий на кафедре терапии и клинической диагностики с рентгенологией ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Применение модулятора Сарколитин К-9 в сочетании с химиотерапией при венерической саркоме кобелей гериатрического возраста.
2. Выявление эффективности и побочного действия препарата «Трококсил» среди кошек при онкологических заболеваниях половой системы.
3. Влияние клинического питания на качество жизни гериатрических кошек и собак с новообразованиями половой системы.
4. Оценка качества жизни гериатрических собак и кошек с нерезектабельными новообразованиями половой системы III – IV стадии.

### **Личный вклад соискателя**

При непосредственном участии автора была выбрана тема научной работы, составлена программа, определены этапы и сроки выполнения диссертационной работы, проведен анализ литературы по изучаемой проблеме. Автором выполнены экспериментальные исследования, которые проводились на базе ветеринарной клиники «Панда» (г. Казани), на кафедре терапии и клинической диагностики с рентгенологией (Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана).

Проведена статистическая обработка цифрового материала, анализ полученных положительных результатов, формулирование выводов, рекомендаций.

### **Апробация результатов**

Основные теоретические и практические положения диссертации доложены и одобрены на научных конференциях: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны» (Санкт-Петербург, 2014 г.); на первом этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу по номинации «Ветеринария» среди аспирантов высших учебных заведений МСХ России (Казань, 2014 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны» (Санкт-Петербург, 2015 г.); Международной научно-практической конференции «Инновационное развитие аграрной науки и образования» посвященный 90-летию члена корреспондента РАСХН, Заслуженного деятеля науки РСФСР и РД М.М. Джамбулатова (г. Махачкала, 2016 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения д.в.н., профессора, заслуженного деятеля науки РСФСР, Кабыша Андрея Александровича (г. Троицк, 2017 г.).

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты исследовательской работы отображены в 6 научных статьях, в том числе, 3 из них в списках, рекомендованных ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и заключения), практических рекомендаций, списка иллюстративного материала, списка литературы, содержащего 173 источников, из которых 147 зарубежных авторов. Научная работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержащая 25 таблиц и 12 рисунков.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Настоящая работа выполнена на кафедре терапии и клинической диагностики с рентгенологией ФГБОУ ВО «КГАВМ имени Н.Э. Баумана» и ветеринарной клиники «Панда» г. Казани, в 2013-2017 г.г. В опыте находились собаки и кошки разных пород, в возрасте 8-15 лет. Опытные группы онкологических больных животных были сформированы по мере поступления в ветеринарные клиники. Общее количество животных в экспериментах составило 72 животных, в том числе 48 собак, 24 кошек.

Специальные исследования включали в себя осмотр и пальпацию молочных желез, семенников с измерением размера пальпируемой опухоли и определением статуса регионарных лимфатических узлов. У всех первично поступивших животных выполнялась пункционная биопсия молочных желез и семенников, наружных половых органов с целью цитологической верификации злокачественного процесса. При обнаружении увеличенных лимфатических узлов также выполнялась их пункция.

Стадия онкологического процесса устанавливалась на основании анамнеза, наружного осмотра и по общепринятой классификации TNM для животных.

Для выявления отдаленных метастазов и прорастания опухоли в отдельные органы и ткани, проводили рентгенологическое исследование грудной и брюшной полостей в трех проекциях: правой и левой латеральных проекциях, с отведением конечностей вперед, а также в дорсо-вентральной проекции. Снимки выполнялись на аппарате Maxivet HF (Германия), в начале лечения, а также через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

Ультразвуковое исследование брюшной полости также проводили для выявления метастазов и замера размеров опухоли. Исследование проводили после двенадцатичасовой голодной диеты, с применением активированного угля, из расчета 1 таблетка на 10 кг массы животного. Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Samsung Sonoacer 3 – RUS, версия 2.00.00, вначале и после проведенного лечения.

В процессе лечения и кормления специальными кормами, проводился анализ периферической крови, включающий в себя подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов (с интерпритацией лейкограммы), тромбоцитов, количества СОЭ и гематокрита. Взятие крови у собак и кошек проводили из периферической вены, в количестве 2 мл, в вакуумные пробирки «VACUETTE» с K2 ЭДТА и ингибитором протеолиза апротиноном. Исследование крови проводили экспресс - методом на анализаторе Sysmex XS 1000i.

Исследования биохимического анализа крови включало в себя определение количества общего белка, альбумина, гемоглобина, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, глюкозы, печеночных показателей (АлАт, АсАт). В некоторых случаях, при сопутствующей патологии почек, дополнительно исследовали периферическую кровь на показатели кальция и фосфора. Взятие крови у собак и кошек проводили из периферической вены, в количестве 4-5 мл, в вакуумные пробирки «VACUETTE» с активатором свертывания крови и гелем. Биохимическое исследование крови выполняли экспресс методом (в течение 8-10 минут), на анализаторе IDEXX Vet Test.

Гематологические исследования крови собак и кошек выполняли после двенадцатичасовой голодной диеты, в период лечения – каждые 21 день, далее 1 раз в 3 и 6 месяцев.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) выполняли следующим способом:

Место пункции обрабатывали антисептиком, иммобилизовали опухоль, вводили иглу (№ 23) в опухоль. Поршень шприца (10 мл) быстро оттягивали на половину объема, всасывая аспират, не допуская разрыва опухолевой капсулы и всасывания крови. Поддерживая отрицательное давление в шприце, иглу вынимали из опухоли. Иглу снимали со шприца, а поршень оттягивали до конца. Иглу надевали на шприц, и образец выдавливали на предметное стекло, аккуратно размазывая по его поверхности. Фиксацию мазка проводили 95%

этиловым спиртом. Окраску проводили по Романовскому [21]. Препараты исследовали под микроскопом Axio Scope A1, при увеличении X 200, X 400.

Проводили для сравнительной диагностики новообразований (частота встречаемости злокачественных новообразований среди операбельных и неоперабельных животных). При этом строго были соблюдены следующие правила:

Биопсия не должна создавать риск последующей диссеминации опухоли. Анатомические плоскости не должны быть нарушены или загрязнены опухолевыми клетками. Выделяли как можно больше неопластической ткани, для облегчения манипуляций с тканями, отступив 2-3 см от краев самого новообразования. В иссеченном участке не должно быть некроза и кровотечения.

Из больших кусков ткани сделали срезы, чтобы они полностью пропитались фиксирующим раствором (10% раствор формалина) [21]. Материал (срезы кусков ткани) приготавливают поэтапно: взятие материала → фиксация → промывка в воде → обезвоживание и уплотнение → заливка парафином → приготовление срезов (толщина 5 мкм) → окрашивание (раствор гематоксилина (приготовленным по методу Бемера) и 1-2% эозином → заключение срезов → изучали под микроскопом при увеличении X 200, X 400 [21]. Препараты исследовали под микроскопом Axio Scope A1. Каждое предметное стекло (с гистологическим или цитологическим исследованием) подписывали черным маркером на шероховатой поверхности покровного стекла [21].

Схема энтерального питания: для животных, весом от 2 до 45 кг можно использовать сокращенную формулу:

$$(30 \times \text{масса тела кг}) \times 70$$

Статистическую обработку результатов исследований проводили вручную, с помощью программы Microsoft Excel. Определили коэффициенты достоверности исследований и величины погрешностей измерений. Все различия считались достоверными при уровне  $P < 0,05$ .

### **3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1 Частота встречаемости новообразований семенников и венерической саркомы среди кобелей гериатрического возраста г. Казани. Результаты лечения венерической саркомы среди кобелей.**

Исследования проведены в условиях ветеринарной клиники «Панда», г. Казани. Проведенный мониторинг среди кобелей за 2013-2016 г.г. показал, что новообразования семенников у собак занимают второе место по частоте встречаемости новообразований половой системы среди гериатрических пациентов в возрасте 10-15 лет. Наибольшая предрасположенность к данным новообразованиям отмечается среди крипторхов. Наиболее частыми случаями новообразований семенников являются семинома – 61% , карцинома семенников – 29%, сертолиома - 10% . За период эксперимента, из числа поступивших онкобольных репродуктивной системы кобелей (21 животное: у 7



был поставлен диагноз карцинома и семинома, у 8 животных – венерическая саркома, у остальных 6 животных, были опухоли полового члена, дополнительных половых желез и т.д.). Основным методом лечения карциномы явилась химиотерапия в монорежиме препаратом Доксорубицин  $30\text{мг}/\text{м}^2$ , 1 раз в 21 день, 3 сеанса. Необходимо отметить, что химиотерапия Доксорубицином, при данной патологии показала положительные результаты, но продолжительность жизни не удалось увеличить. Хирургическое лечение не применяли, ввиду возраста и сопутствующих заболеваний различных систем организма. При сертолиоме применяли только хирургическое лечение, ввиду чрезмерной продукции эстрогенов, что провоцировало в свою очередь синдром феминизации.

Что касается венерической саркомы собак, то 76% приходилось на долю молодых животных в возрасте 2-5 лет; 24% - в возрасте 10-14 лет. В большинстве случаев, при данном новообразовании, хирургическое лечение не оказывает эффекта, поэтому лишь небольшая часть собак подверглись хирургическому лечению, ввиду большого объема опухоли; в основном проведена химиотерапия препаратами Эндоксан  $300\text{мг}/\text{м}^2$ , Винкристин  $0,5\text{мг}/\text{м}^2$ , 1 раз в 7 дней, 6-8 сеансов с модулятором противоопухолевой активности Сарколитин К-9, в дозе  $0,05\text{мл}/\text{кг}$ . Случаев метастазирования при данной патологии, за период 2013-2016 г.г. зарегистрировано не было.

Целью химиотерапевтического лечения венерической саркомы собак среди гериатрических собак, является улучшение воздействия и переносимости Эндоксана и Винкрестина у собак, в возрасте 10-14 лет. Сарколитин К-9 является безболезненным препаратом при подкожном введении и не оставляет объемных образований на месте инъекций, его применение не вызвало постинъекционную саркому мягких тканей у собак.

Исследования проводились среди 8 собак, различных пород (кроме бобтейлов, колли и шелти), в течение 8 недель. Эндоксан применяли в дозе  $300\text{мг}/\text{м}^2$ , Винкристин  $0,5\text{мг}/\text{м}^2$ , 1 раз в 7 дней; после внутривенного введения Эндоксана и Винкрестина, через 20 минут вводили подкожно Сарколитин К-9 в дозе  $0,05\text{мл}/\text{кг}$  массы животного. Количество введения химиотерапии в сочетании с модулятором противоопухолевой активности составило 6-8 сеансов (таблица 1).

В опытной группе, где применяли Эндоксан и Винкристин в сочетании с Сарколитином К-9, в конце эксперимента, из побочных реакций на препарат, отмечалась рвота у 1 из 4 собак. Клиническое проявление вялости, отсутствия аппетита, увеличения и изъязвления опухоли, не наблюдалось. На фоне применения иммуномодулятора у всех 4 собак отмечалась хорошая переносимость Эндоксана и Винкрестина, где размеры опухоли уменьшились в размере после 2 сеанса химиотерапии. Как видно из данных таблицы, у собак контрольной группы, принимавших лечение препаратом Эндоксан и Винкристин, отмечалась диарея у 1 собаки после проведенного лечения; вялое состояние в конце эксперимента, отмечено среди 3 собак; отсутствие аппетита у 2, изъязвление опухоли отмечено у 1 собаки.

Таблица 1 - Оценка клинического состояния собак при лечении венерической саркомы собак «Эндоксаном», «Винкристином» и «Сарколитином К-9».

Клинические признаки	Эндоксан 300мг/м <sup>2</sup> , Винкристин 0,5 мг/м <sup>2</sup> , 1 раз в 7 дней, в/в + Сарколитин К-9 0,05мл/кг, 1 раз в 7 дней, п/к 6-8 сеансов		Эндоксан 300мг/м <sup>2</sup> , Винкристин 0,5 мг/м <sup>2</sup> , 1 раз в 7 дней, 6-8 сеансов	
	Опытная группа (4 собаки)		Контрольная группа (4 собаки)	
	В начале эксперимента	В конце эксперимента	В начале эксперимента	В конце эксперимента
Вялость	4	-	4	3
Отсутствие аппетита	3	-	3	2
Рвота	1	1	2	2
Диарея	-	-	-	1
Уменьшение опухоли в размере	-	4	-	3
Изъязвление опухоли	2	-	2	1
Увеличение опухоли в размере	3	-	3	1

Из данных исследований можно сделать вывод, что применение Эндоксана, Винкрестина и Сарколитина К-9 в данной комбинации, положительно влияет на общее состояние гериатрических пациентов, а также заметно уменьшает размеры венерической саркомы собак и сокращает количество сеансов химиотерапии в 1,5 раза. Данные результаты, в свою очередь, положительно сказываются на качестве жизни гериатрических собак.

### **3.2 Клиническая оценка эффективности применения и побочного действия Трококсила неоперабельным кошкам с РМЖ III– IV стадии.**

За три года проводимых исследований, количество кошек, с нерезектабельной формой РМЖ, возросло в 2 раза. Если в 2014 году, количество неоперабельных кошек составило 37%, то статистика на 2016 год – 74%. Данные подтверждены рентгенологическим исследованием легких и брюшной полости, в латеральной и дорсо-вентральных проекциях, биохимическим и гематологическим анализами крови. При пальпации молочных желез отмечалась узловатая форма, с прорастанием в мышечный слой брюшины 18% кошек, изъязвленная опухоль отмечалась среди 3% кошек. Для уменьшения воспалительного процесса и купирования боли, кошкам (n= 12), среди которых 2 кошки с IV стадией РМЖ, а 10 кошек с III стадией без отдаленных метастазов, применяли Трококсил, в дозе 2 мг/1 кг массы тела животного, однократно, во время приема пищи. Повторное применение препарата назначалось через 2 недели, однократно, в дозе 2мг/1 кг, третий прием составил через 1 месяц, в дозе 2 мг/1 кг, однократно. Далее препарат задавался 1 раз в месяц, в указанной дозировке, до 6 месяцев.

Исследования, проведенные до применения химиотерапевтического лечения, в опытной группе кошек (n=12), показали положительную динамику в отношении самой опухоли, где отмечались уменьшение воспаления у всех 12 кошек. После первого дня применения препарата, отсутствовала боль при пальпации, а ко второму месяцу применения – отмечалось снижение гиперемии новообразований среди кошек опытной группы; рубцевание изъязвленной опухоли отмечалось после третьего применения препарата, соответственно, через 1 месяц.

У большинства кошек не зарегистрировано клинического проявления в виде изъязвления опухоли. При этом среди опытной группы кошек, были отмечены следующие признаки:

- 1) улучшение аппетита;
- 2) повышение активности;
- 3) прибавка в весе.

В контрольной группе (n=8), где НПВС не применяли, отмечались следующие клинические признаки:

- 1) прогрессирование воспалительного процесса новообразования;
- 2) у всех кошек отмечалась боль при пальпации на месте опухоли;
- 3) прогрессирование изъязвления опухоли;
- 4) отмечались резкий запах и гнойные выделения в большом количестве;
- 5) резкое и длительное ухудшение аппетита;
- 6) апатия;
- 7) анорексия-кахексия

По показателям гематологического и биохимического исследований крови, проведенного до химиотерапевтического лечения, не отмечалось снижения нормы показателей, а показатели тромбоцитов оставались в пределах референсных значений, а именно  $379,1 \pm 17,1$  тыс/мкл – в опытной группе и

647,2 ± 59,3 тыс/мкл – в контрольной группах. Следовательно, препарат Трококсил не оказывает побочного влияния на показатели работы почек и печени и связываясь с белками крови не вызвало гипоальбунемии, а также не вызвало тромбоцитопению ни в одной из исследуемых групп.

В данном исследовании применение Трококсила показало положительную динамику среди кошек с неоперабельным РМЖ III– IV стадий, он не оказывал побочного действия и улучшил качество жизни животного. Применение препарата «Трококсил» 2мг/кг, кошкам с нерезектабельным РМЖ III– IV стадии было продолжено и в период проведения химиотерапевтического лечения препаратом «Доксорубин» 30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день. Результаты исследований отражены в таблице 2 и 3.

Таблица 2 - Эффективность применения и побочного действия Трококсила неоперабельных кошек с РМЖ III– IV стадии в период проведения химиотерапевтического лечения

Клинические признаки	Трококсил, 2 мг/1 кг (опытная)					Трококсил не применялся (контрольная)				
	Дни исследований									
	14	30	90	120	180	14	30	90	120	180
Уменьшение воспаления новообразования	9	10	12	9	7	-	4	2	-	-
Боль при пальпации опухоли	3	1	1	1	0	9	7	10	10	1
Гиперемия молочных желез	5	1	0	2	3	6	3	5	7	1
Рубцевание опухоли	8	11	10	8	7	5	7	1	3	-
Изъязвления опухоли	5	1	0	2	0	4	3	8	7	1
Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ	2	1	0	0	0	2	2	1	2	1

Исследования в опытной группе кошек (n=12) показали положительную динамику в отношении самой опухоли, где отмечалось уменьшение воспаления у всех 12 кошек к 90-му дню лечения. После первого дня применения препарата, отсутствовала боль при пальпации, а ко второму месяцу

применения – снизилось количество изъязвленных новообразований; рубцевание изъязвленной опухоли отмечалось после третьего применения препарата через 1 месяц соответственно.

У большинства кошек не зарегистрировано изъязвления опухоли. При этом среди исследуемой опытной группы кошек, были отмечены следующие признаки:

- 1) улучшение аппетита;
- 2) повышение активности;
- 3) прибавка в весе.

В контрольной группе (n=8), где НПВС не применяли, отмечались следующие клинические признаки:

- 4) прогрессировал воспалительный процесс новообразования;
- 5) у всех кошек отмечалась боль при пальпации опухоли;
- 6) прогрессирование изъязвления опухоли;
- 7) отмечались резкий запах и гнойные выделения в большом количестве;
- 8) резкое и длительное ухудшение аппетита;
- 9) апатия;
- 10) анорексия.

Таблица 3 - Биохимические показатели крови кошек, при исследовании действия Трококсил во время проведения химиотерапевтического лечения.

Показатели	Референсные значения	Трококсил, 2 мг/кг	
		Опытная группа	Контрольная группа
АЛТ, Е/л	до 60	54,1±1,1	57,4±1,8
АСТ, Е/л	до 45	39,3 ± 2,2	37,5±1,1
Креатинин, мкмоль/л	70-165	84,9±1,9	98,4±1,2
Мочевина, ммоль/л	4-8	6,7 ± 0,5	5,7±2,1
Общий белок, г/л	54-77	61,8±0,4	70,1±0,5
Альбумин, г/л	22-39	29,3 ± 3,5	31,1±2,4

По показателям биохимического исследования крови приведенной в таблице 3, не отмечается снижение нормы показателей. Показатели тромбоцитов оставались в пределах референсных значений, а именно  $547,2 \pm 7,8$  тыс/мкл – в опытной группе и  $611,4 \pm 4,7$  тыс/мкл – в контрольной группах. Следовательно, препарат Трококсил не оказывает побочного влияния на показатели работы почек и печени, связываясь с белками крови, не вызвал гипоальбунемии и тромбоцитопению ни в одной из исследуемых групп.

В данном исследовании применение «Трококсила» совместно с химиотерапией показало положительную динамику среди кошек с неоперабельным РМЖ III– IV стадий, препарат не оказал побочного действия и улучшил качество жизни животного.

### 3.3 Сравнительная оценка применения Трококсила и Найза неоперабельным собакам и кошкам при новообразованиях репродуктивной системы III – IV стадии.

В данном эксперименте, животным опытных групп, кроме химиотерапии и клинического питания применяли нестероидные противовоспалительные препараты - «Найз» и «Трококсил». Контрольные группы собак и кошек проходили только курс химиотерапии. В опытную группу входили кошки n=12 (все самки), контрольную n=8 (все самки). Количество собак в опытной группе составило n=16 (все самки), контрольной n=8 (все самки). Собаки с РМЖ III стадией (сосочковые и тубулярные аденокарциномы, фибросаркомы), без метастазов в легкие - 10 собак, с метастазированием в легкие (сосочковые и тубулярные аденокарциномы) – 2 собаки - IV стадия. Среди кошек РМЖ III стадии (кистозные и сосочковые аденокарциномы) диагностирован у 15 кошек, с метастазами в легкие у 1 кошки - IV стадия (кистозная аденокарцинома). Возраст животных составил от 10 до 14 лет, различных пород.

Собаки распределены на 2 группы: опытную и контрольную. В опытной группе находились животные с нерезектабельной опухолью молочной железы III и IV стадии, в дополнении к химиотерапии и клиническому питанию получали нестероидные противовоспалительные препараты Найз (Dr. Reddys Laboratories Ltd., Индия), в дозе 4 мг/кг живой массы, 1 раз в сутки, от 1 недели до 6 месяцев или Трококсил (Zoetis, США), 2 мг/кг живой массы, 1 раз, через 14 дней препарат повторяли, в той же дозировке, а третий прием препарата составил через месяц, однократно. Далее препарат Трококсил применяли 1 раз в месяц, до 6 месяцев. В контрольной группе НПВС не применялся. Клиническую картину действия препаратов можно проследить в таблице 4.

Таблица 4 - Клиническая оценка состояния собак, при новообразованиях половой системы III и IV стадии, получавшие в качестве дополнительной терапии препараты НПВС совместно с химиотерапией.

Клинические признаки	Сроки наблюдений, от 2 недель до 6 месяцев		
	Найз, 4 мг/кг	Трококсил, 2 мг/кг	Только химиотерапия
	Опытная группа (n=8)	Опытная группа (n=8)	Контрольная группа (n=8)

Боль	1	1	5
Воспаление молочных желез	2	1	4
Рвота	1	1	4
Апатия	1	1	5
Отечность опухоли	2	2	6

Из полученных данных следует, что среди опытных групп, такие клинические признаки, как боль, признаки воспаления, отечность опухоли, отмечены среди 4 из 16 собак. Количество животных с отрицательной динамикой общего состояния, отмечается среди животных контрольной группы, где НПВС не применяли. В данной группе отмечены: апатия среди собак, рвота и боль на месте злокачественной опухоли. Данные клинические признаки наблюдались у 6 из 8 исследуемых собак. Симптомы купировались инфузионной терапией (раствор реополиглюкина, рингера, метоклопрамида, серении). По результатам опытных групп собак, животные хорошо переносили длительный прием НПВС и отмечалась положительная динамика в общем состоянии животных: у собак улучшился аппетит, появилась активность, при пальпации опухоли – боль не отмечалась. Признаки воспаления отмечались только среди 2 из 24 исследуемых собак.

По результатам показателей крови, в контрольной группе, следует отметить тромбоцитоз в гематологическом анализе крови ( $364,3 \pm 27,4$  тыс/мкл), показатели общего белка и альбумина за время исследований оставались в пределах референсных значений во всех трех исследуемых группах.

Из вышеописанных данных можно сделать выводы, что применение НПВС в сочетании с химиотерапией и клиническим питанием помогло улучшить общее самочувствие животных, следовательно, улучшить качество жизни. В данной сочетанной терапии, продолжительность жизни составила в среднем 5-8 месяцев.

Кошки разделены на опытную и контрольную группы. В опытные группы распределены кошки с нерезектабельной опухолью молочной железы III и IV стадии, по  $n=6$  в каждой группе (все самки), получавшие в дополнение к химиотерапии и клиническому питанию нестероидные противовоспалительные препараты – «Найз» (Dr. Reddys Laboratories Ltd., Индия), в дозе 4 мг/кг живой массы, 1 раз в сутки, от 1 недели до 9 месяцев или «Трококсил» (Zoetis, США), 2 мг/кг живой массы 1 раз, через 14 дней препарат повторяли, в той же дозировке, а третий прием препарата составил через месяц, однократно. Далее

препарат Трококсил применяли 1 раз в месяц, пожизненно. В контрольной группе (n=8), в дополнении к химиотерапевтическому лечению препараты НПВС не применялись. Клиническую картину действия препаратов можно проследить из данной таблицы 5.

Таблица 5 - Клиническая оценка состояния кошек, при РМЖ III и IV стадии, получавшие в качестве дополнительной терапии препараты НПВС совместно с химиотерапией.

Клинические признаки	Химиотерапия + Найз, 4 мг/кг	Химиотерапия + Трококсил, 2 мг/кг	Только химиотерапия
	Опытная группа (n=6)	Опытная группа (n=6)	Контрольная группа (n=8)
Боль	1	1	7
Воспаление молочных желез	1	2	7
Рвота	1	1	3
Апатия	1	1	4
Отечность опухоли	2	1	5

По данным исследований можно сделать следующие выводы: в 1 и 2 опытных группах среди 2 кошек отмечены: боль, рвота, апатия. При пальпации новообразования отмечалась отечность, но после второго дня применения Найза и на третий день после применения Трококсила, отечность уменьшилась. Животные в данных опытных группах оставались активными и у них отмечался хороший аппетит.

По результатам показателей крови, показатели тромбоцитов по гематологическому анализу варьировались в пределах нормы  $210,1 \pm 7,3$  тыс/мкл и  $218,1 \pm 7,3$  тыс/мкл.

Результаты в контрольной группе, где НПВС не применяли в качестве дополнительной терапии, отмечалось повышение показателей крови  $690,6 \pm 27,4$  тыс/мкл. Также отмечалась болезненность при пальпации и отечность новообразования 7 из 8 кошек. Данные симптомы купировались симптоматической терапией, а именно препаратами метоклопрамида, растворов рингера, реополиглюкина и хартмана.

Показатели общего белка и альбумина сохранялись в пределах референсных значений во всех группах на протяжении исследований.



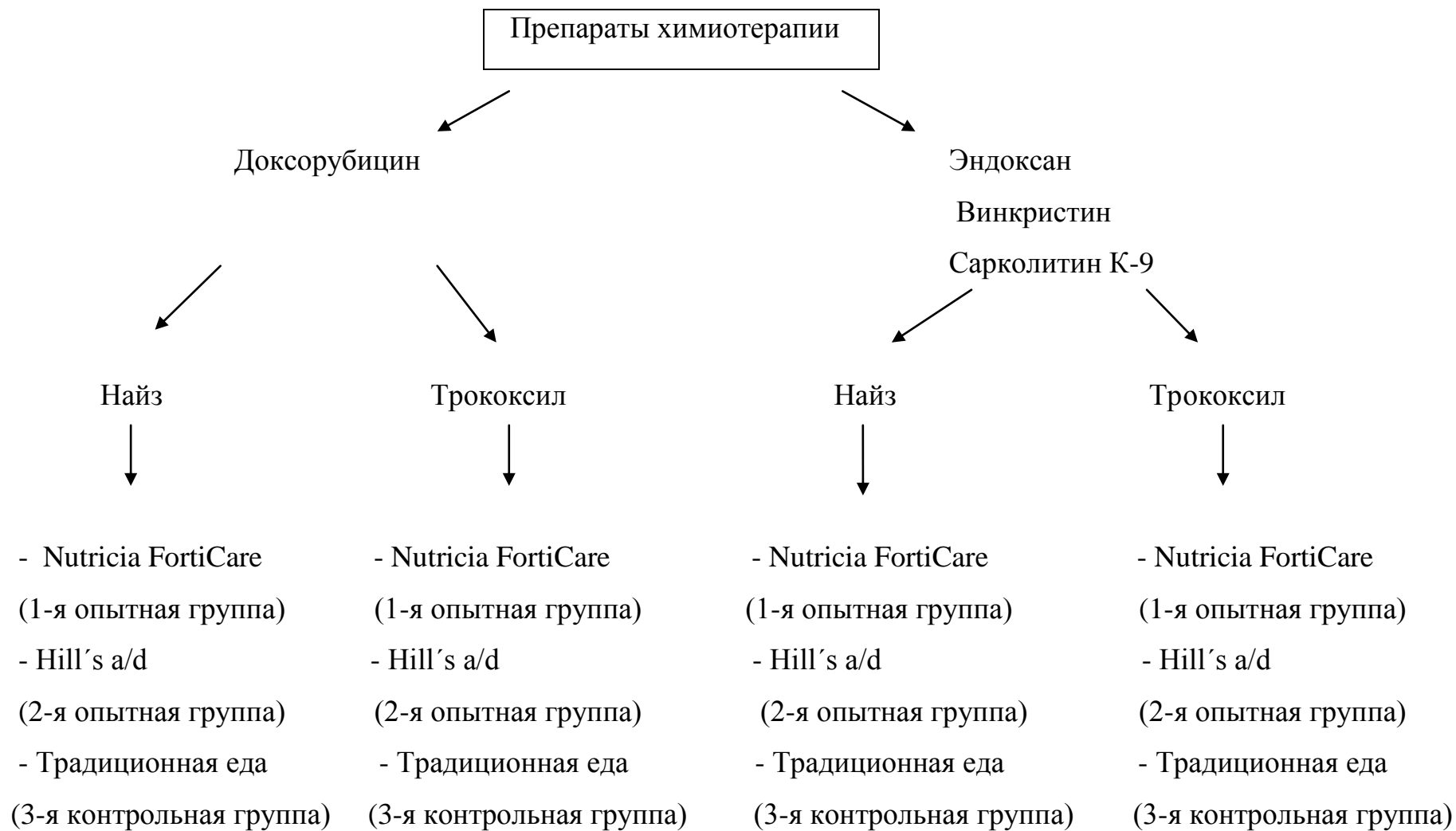
Оценив результаты опытных и контрольных групп, получается следующее: препараты «Трококсил» и «Найз» – уменьшают воспаление и боль на месте новообразований, улучшая качество жизни животных. Отмечается увеличение продолжительности жизни животных (у 5 из 6 кошек, продолжительность жизни достигла до 9 месяцев включительно) с момента применения комплексного лечения, в сочетании химиотерапии и клиническим питанием, а также НПВС. Следует также отметить, что «Трококсил» удобно применять агрессивным животным.

### **3.4 Влияние клинического питания и традиционной еды на качество жизни неоперабельных собак и кошек, в сочетании с химиотерапией и НПВС.**

Применение клинического питания в онкологии зачастую направлено на коррекцию нутритивной недостаточности и профилактику возможных осложнений связанных с потерей белка, углеводов, жиров, витаминов. Необходимо отметить, что нутритивная недостаточность является независимым плохим прогностическим маркером, отрицательно влияющим на общую выживаемость онкологических пациентов.

Клиническое питание среди гериатрических пациентов с неоперабельными онкологическими заболеваниями молочных желез и репродуктивной системы, играет важную роль в процессе химиотерапевтического лечения, в поддерживающий период, а также с метастатическим поражением внутренних органов. При отсутствии полноценного питания, опухоль ведет себя агрессивно по отношению к животному организму. Появляется такой феномен, как «опухоль против хозяина», где происходит катаболическая реакция организма в ответ на опухолевый рост.

Животные были разделены на опытную и контрольную группы, в каждой из которой определялось влияние совместного применения химиотерапии, нестероидного противовоспалительного средства и клинического питания / традиционной еды по следующей схеме. В данные группы входили собаки и кошки различных пород, в возрасте 10-15 лет, с последующими диагнозами: аденокарцинома молочных желез, карцинома яичников, лейомиома матки и влагалища, карцинома семенников, ОКС, трансмиссивная венерическая саркома собак и другие новообразования половой системы самцов и самок. Исследование клинического питания проводили по следующей схеме:



После проведения серии клинических опытов влияния традиционной еды и клинического питания на качество жизни неоперабельных собак и кошек, можно сделать следующие выводы:

1. Среди кошек и собак опытных групп отмечалось небольшое количество животных с признаками анорексии и кахексии. Отмечалось удовлетворительное состояние животного в период проведения химиотерапии, а также на 5-7 сутки после проведения процедуры, когда возможны проявления токсического действия препарата и на здоровые клетки организма.

2. Клиническое питание вызвало интерес среди гериатрических пациентов. Отмечено уменьшение патологий желудочно-кишечного тракта, а именно диареи, рвоты. В опытных группах животных был хороший прирост в весе (200-300 г в течение 21 дня).

3. Среди животных контрольных групп, отмечалось отсутствие интереса к предлагаемой традиционной пищи. Период проведения химиотерапии осложнялся рвотой и диареей, что привело к снижению массы тела и потере мышечной массы. В редких случаях отмечалась дегидратация организма (9-10%).

Таким образом, проведенная серия исследований получила подтверждение об эффективности клинического питания в улучшении качества жизни гериатрических животных с нерезектабельными новообразованиями половой системы, о чем свидетельствуют некоторые параметры гематологических биохимических показателей (табл.6.):

Таблица 6. Результаты основных биохимических и гематологических показателей крови, проводимых до и после нутритивной поддержки собак.

Показатели анализов (ОАК, БАК)	Средние показатели результатов анализа среди собак						
	Референсные значения	До начала опыта			После опыта		
		Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Белок общий, г/л	40-73	46,1±8,2	49,1 ± 6,1	62,9 ± 1,4	61,1 ± 5,3	68,9 ± 1,6	73,1± 4,7
АЛТ, Ед/л	9-52	37,2 ± 6,8	59,4 ± 1,8	49,4 ± 0,8	31,2 ± 7,4	47,1 ± 2,5	49,1 ± 7,9
АСТ, Ед/л	11-42	33,4 ± 9,3	37,1 ± 4,8	29,3 ± 7,1	31,1 ± 5,8	36,4 ± 1,9	39,4 ± 4,5
Креатинин, мкмоль/л	26-120	64,4 ± 8,2	72,9 ± 6,4	69,4 ± 1,9	59,2 ± 1,5	51,4 ± 1,9	111,3 ± 2,5
Мочевина, ммоль/л	3,5-9,2	3,7 ± 0,2	4,8 ± 0,3	6,1 ± 0,5	3,2 ± 0,7	4,3 ± 1,2	4,7 ± 1,1
Гематокрит, %	37-55	59,6 ± 11,4	57,5 ± 9,3	61,4 ± 7,2	44,7 ± 5,1	43,3 ± 3,1	57,3 ± 4,1
Моноциты, %	0-7	9,1 ± 3,2	7,4 ± 4,3	4,1 ± 2,1	3,1 ± 2,4	3,7 ± 1,2	2,1 ± 3,2
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,5-8,0	6,9 ± 0,2	6,1±0,7	5,7 ± 0,1	6,3 ± 0,1	5,9 ± 0,1	6,1 ± 0,2
Лимфоциты, %	12-30	26,2 ± 9,1	16,4 ± 6,2	21,4 ± 6,1	17,3 ± 2,9	21,4 ± 4,1	18,1 ± 6,2

По данным таблицы 6, значения показателей биохимического анализа крови собак до и после назначения клинического питания, превышают допустимую норму АЛТ (Ед/л) и АСТ (Ед/л) на 4 Ед/л, что вызвано токсичностью препаратов, при циррозе, неоплазиях и других печеночных патологиях. В гематологическом анализе крови отмечается повышение гематокрита на 2-3%, в третьей опытной/контрольной группах, характерное при снижении объема циркулирующей плазмы и при дегидратации; увеличение моноцитов на 3%, характерно при воспалительных, либо некротических процессах, которое отмечается среди групп до назначения клинического питания.

По данным исследования биохимического анализа крови кошек, до и после назначения клинического питания, не превышают допустимых значений и соответствуют пределам нормы; по данным гематологического анализа крови, среди опытных и контрольных групп до назначения клинического питания, имеется небольшое увеличение показателей гематокрита, что превышает норму на 3% и отмечается при снижении объема циркулирующей плазмы и при дегидратации; количество моноцитов увеличено на 1%, вызванное при некрозах в тканях (при воспалении или опухолях), либо при острых воспалительных процессах.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Экспериментальные исследования по изучению комплексного применения химиотерапии, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и клинического питания показали, что исследуемые препараты (доксорубин, эндоксан, сарколитин К-9, трококсил, найз и корма Nutricia FortiCare, Hill's a/d), при соблюдении рекомендуемых режимов их применения, может улучшить качество жизни, даже продлить ее онкологическим больным кошкам и собакам, а также облегчить владельцам надлежащий уход за стареющим организмом своего питомца.

Исходя из полученных данных исследований, были сделаны следующие выводы:

1. За период исследований, количество онкологических больных собак и кошек, поступивших, в ветеринарные клиники выросло на 1,2 %. Наиболее часто встречаются новообразования молочной железы, матки, влагалища и семенников собак и кошек, в возрасте 10-15 лет.

2. Применение «Доксорубина» в монорежиме, положительно сказалось на качестве жизни животных. Продолжительность жизни после проведения сеансов химиотерапии неоперабельным животным увеличилась на 4-7 месяцев.

3. Новообразования семенников и половых органов среди кобелей гериатрического возраста занимают второе место по частоте встречаемости среди новообразований половой системы. При изучении эффективности препарата «Сарколитин К-9» среди собак с венерической саркомой, отмечена хорошая переносимость химиотерапии в комбинации «Эндоксана»

и «Винкристина». Размеры венерической саркомы уменьшились в диаметре после второго сеанса химиотерапии, что благоприятно сказывается на состоянии собак гериатрического возраста.

4. Применение препарата «Трококсил» среди кошек, не оказывает отрицательного влияния на состояние организма. Данный препарат при длительном применении не вызвало расстройство желудочно-кишечного тракта, а также улучшает регенерацию тканей, благодаря анальгезирующему действию и снятию воспаления на месте изъязвленной опухоли.

5. Применение в сравнительном аспекте нестероидных противовоспалительных средств «Найз» и «Трококсил» не оказывает отрицательного влияния на состояние организма гериатрических пациентов. Оба препарата обладают анальгезирующим и противовоспалительным действием и положительно сказываются на качестве жизни онкологических больных собак и кошек. «Трококсил» применим среди агрессивных животных и с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

6. Нутритивная поддержка при онкологических заболеваниях репродуктивной системы профилактирует осложнения, связанные с потерей белка, жиров и углеводов, снижает риск возникновения анорексии-кахексии, уменьшает побочные действия химиотерапии и улучшает качество жизни.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая доступность проведенных исследований, приведенные данные можно использовать в качестве дополнительного источника информации о качестве жизни, оценке токсичности и снижения осложнений на организм в ходе лечения при онкологических заболеваниях половой системы III и IV стадий гериатрических собак и кошек.

2. Полученные данные о проведении химиотерапии, в совокупности с модулятором противоопухолевой активности, могут служить стандартом при лечении онкологических заболеваний репродуктивной системы в ветеринарных клиниках, а также, данная схема лечения послужит при проведении клинических исследованиях новых противоопухолевых препаратов.

3. Важная роль при онкологических заболеваниях и проведении химиотерапии выполняется при нутритивной поддержке легкоусвояемыми питательными веществами. Клиническое питание содержит фармаконутриенты, а именно Омега-3 жирные кислоты, пищевые волокна, для адекватной нутритивной терапии. Сбалансированная смесь «Nutricia FortiCare» и корм «Hill's a/d» используемые в данной работе, ориентированы для потребления среди онкологических больных животных для улучшения качества жизни.

## **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

*Научные статьи в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии РФ:*

1. Нафиева, А.И. Клинико-лабораторная эффективность применения препарата «Гепасейф» при токсической дистрофии печени, вызванная побочным действием химиотерапии / А.И. Нафиева, М.Г. Зухрабов // Ученые записки КГАВМ им.Н.Э. Баумана. – 2015. – Т. 223(3). – С. 131-133.
2. Нафиева, А.И. Результат кормления больных онкологическими заболеваниями кошек и собак готовыми рационами (ХИЛС А/D) и традиционными кормами / А.И. Нафиева, М.Г. Зухрабов, Г.Р. Аглиуллова // Ученые записки КГАВМ им.Н.Э. Баумана. -2015. – Т. 224(4) – С.144-148.
3. Нафиева, А.И. Клиническая эффективность применения препарата «Гепатоджект» при поражениях печени, во время проведения химиотерапии / А.И. Нафиева, М.Г. Зухрабов // Проблемы развития АПК региона научно-практический журнал ДГАУ им. М.М. Джамбулатова. - 2016. - №1 (Ч.1) – С. 134-136.

*Статьи в других научных изданиях и материалы конференций:*

1. Зухрабов М.Г., Нафиева А.И. Мониторинг онкологических заболеваний репродуктивной системы и молочных желез собак г. Казани / М.Г. Зухрабов, А.И. Нафиева // Сборник Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения д.в.н., профессора, заслуженного деятеля науки СССР, Кабыша Андрея Александровича, г. Троицк, 2017. – С. 133-140
2. Нафиева А.И. Применение препарата Доксорубицин при аденокарциноме молочной железы собак на 30-й день после хирургического лечения. / А.И. Нафиева // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны», г. Санкт-Петербург. - 2015г. – с.150-151.
3. Нафиева А.И. Симптоматические методы лечения гипердренокортицизма собак (синдром Кушинга) / А.И. Нафиева // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны”, г. Санкт-Петербург. - 2015г. – С.65-67.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКРЦ – аминокислоты с разветвленной цепью  
АТФ – аденозинтрифосфат  
ГТФ – гуанозинтрифосфат  
ИКО – интерстициально-клеточные опухоли  
КЖ – качество жизни  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
Mts - метастазы  
ОКС – опухоль из клеток Сертоли  
ОМЖ – опухоль молочной железы  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПОН – полиорганная недостаточность  
ПП – парентеральное питание  
РМЖ – рак молочной железы  
РП – рецепторы прогестеронов  
РЭ – рецепторы эстрогенов  
С – семинома  
САКОБ – синдром анорексии – кахексии онкологического больного  
СПЖ – средняя продолжительность жизни  
ТВО – трансмиссивная венерическая опухоль  
ТВС – трансмиссивная венерическая саркома  
ЭП – энтеральное питание