

7. Малашко, Д. В. Метаболические процессы в организме телят под влиянием катозала / Д. В. Малашко // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: сб. науч. тр.: в 2 т. / Гродн. гос. аграр. ун-т; В. К. Пестис (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2006. – Т. 2. – С. 122-125.
8. Малашко, Д. В. Особенности метаболизма у телят с низкой живой массой при рождении / Д. В. Малашко // Современные технологии с.-х. производства: материалы X Междунар. науч.-практич. конф. – Гродно, 2007. – С. 245.
9. Мейер, Э. В. Обмен веществ в организме новорожденных телят при нарушении функции органов пищеварения / Э. В. Мейер, А. Я. Дзените, Р. Э. Сагмане // Регуляторы роста и метаболизма животных. – Рига: Зинатне, 1971. – С. 233-239.
10. Hartmann, H. Wirksamkeitsvergleich einer neuen Diättränke mit dem Eleckrolytkonzentrat oral “Berlin-chemie” bei der Behandlung des Kälber-durshfalls / H. Hartmann, S. Gentsch, H. Engelmann // Mh. Veter. Med. – 1982. – Bd. 37, № 18. – S. 691-697.
11. Hartmann, H. Zur Pathogenese des Kälberdurch-falls mit Schussforgerungen für Diät-massnahmen / H. Hartmann, H. Meyer, G. Steinbach // Mh. Veter. Med. – 1981. – Bd. 36, № 10. – S. 371-377.
12. Johanssen, U. Infectiöse Magem-Darm-Erkrankungen / U. Johanssen, R. Jungmann, D. Ur-baneck // Mh. Vet. Med. – 1980. – Bd. 35, № 1. – S. 23-28.
13. Kelly, K. W. Immynity changes in confined animals: a route to disease / K. W. Kelly, H. I. Mertschind, H. Salmon // Ann. Res. Vet. – 1994. – Vol. 15, № 2. – P. 201-204.
14. Kovach, F. Die Rolle der Tierhygiene in der Verchutung polifactorialer Krankheit / F. Ko-vach // Tierarzte. Wschr. – 1998. – Bd. 91. – S. 64-69.
15. Lechowski, R. Diagnostic value of lysozyme activity in the feces of calves with diarrhea / R. Lechowski // Med. Veter. – 1983. – Vol. 39, № 5. – P. 281-285.
16. Paragon, B. M. Les diarrhea dorigine alimentaire cherles bovinas / B. M. Paragon // Rec. Med. Veter. – 2003. – Vol. 159, № 3. – P. 203-215.
17. Rossow, N. Die Therapie des diarrhea Syndroms bein neugeborenen Kalb / N. Rossow, W. Verter // Mh. Vet. Med. – 2009. – Bd. 34, № 16. – S. 621-625.

УДК 615.371.012.6

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ СОБАК ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

В. В. Малашко¹, В. Скоробогатко²

¹ – УО «Гродненский государственный аграрный университет»

г. Гродно, Республика Беларусь, (Республика Беларусь, 230008,

г. Гродно, ул. Терешковой, 28; e-mail: ggau@ggau.by);

² – ЗАО «Jakovo veterinarijos centras»

г. Вильнюс, Литва, 03147

Ключевые слова: опухоли, меланома, метаболизм, собаки, гематология, биохимия.

Аннотация. Исследованы гематобиохимические процессы в организме собак при меланоме кожи. Дается классификация меланом по Кларку и Бреслоу.

DOGS' METABOLIC PROCESS IN SKIN MELANOMA

V. Malashko¹, V. Skorobogatko²

¹ – EI «Grodno state agrarian university»

Grodno, Republic of Belarus (Republic of Belarus, 230008, Grodno, 28 Tereshkova st.; e-mail: ggau@ggau.by);

² – ZAO «Jakovo veterinarijos centras»

Vilnius, 03147, Lithuania

Key words: tumors, melanoma, metabolism, dogs, hematology, biochemistry.

Summary. Dogs' hematologic and biochemical processes in melanoma have been studied. Classification of melanoma by W. H. Clark (1969) and A. Breslow (1970) is provided.

(Поступила в редакцию 20.06.2024 г.)

Введение. Возникновение опухоли происходит в результате комплексного поражения генных систем, что приводит к изменению спектра клеточных белков. Отсутствие определенных белков или появление новых, связанных с изменением свойств нормальной клетки – приобретением ею свойств опухолевой клетки – в настоящее время определяется биохимическими и иммуногистохимическими методами. Эти методики нашли широкое применение в практической онкологии [3, 10]. Появление различных спектров белковых молекул напрямую связано с изменениями генов, кодирующих эти белки. Изменения в геноме клетки, приводящие к опухолевой трансформации, являются первичным событием канцерогенеза, их можно определить на уровне гиперпластических и диспластических процессов задолго до образования опухоли.

Важную роль в механизмах канцерогенеза играют нарушения функций опухолевых супрессоров. Как указывают Ю. С. Пимкина и др. [6], под термином опухолевой супрессор (антионкоген, рецессивный опухолевой ген) понимают ген, инактивация функции которого ведет к возникновению и/или прогрессии новообразований. Одним из таких опухолевых супрессоров является ARF (Alternative Reading Frame, p14ARF). Инактивация супрессорной активности ARF приводит к быстрому развитию новообразований.

Как отмечают М. В. Немцов и др. [10], изучение корреляций между геномными изменениями и белковой экспрессией генных сетей является актуальной задачей в настоящее время. Исследование маркеров позволит не только понять общие закономерности развития опухолей, но и сделать шаг в направлении развития индивидуальной онкологии. В частности, ген-супрессор опухолевого роста гена p16/INK4a, катированный на хромосоме 9p21, часто инактивируется при раке мочевого пузыря, раке легкого, меланоме, раке поджелудочной железы и раке шейки

матки. Проведенное исследование вышеуказанных авторов показало, что повреждения гена p16/INK4a часто проходят в опухолевой ткани при спорадическом раке молочной железы.

С открытием опухолевых антигенов и разработки методов формирования специфического иммунного ответа против них получил свое развитие подход по созданию противоопухолевых вакцин, с которыми связаны перспективы существенного повышения эффективности противоопухолевой иммунотерапии. В литературе имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что использование в качестве вакцин ксеногенных опухолевых клеток приводит к развитию иммунного ответа на собственную опухоль [11].

Из злокачественных новообразований кожи меланома является наиболее агрессивной опухолью, которая характеризуется высоким риском метастазирования даже на ранних стадиях опухолевого процесса [9, 13, 15].

В 1969 г. W. H. Clark et al. [14] предложили клинко-гистологическую классификацию, которая основывается на биологических свойствах опухоли, а именно гистологическом типе и характере роста первичной опухоли. Согласно этой классификации, выделяют следующие основные морфологические типы меланомы: 1) узловая форма, на которую приходится до 20 % опухолей, характеризуется интенсивным ростом и неблагоприятным исходом; 2) поверхностно-распространяющаяся меланома развивается как в горизонтальном, так и в вертикальном направлении. Поверхностно-распространяющаяся меланома возникает на фоне диспластического невуса или же на неизменной коже, фаза развития длится около 5-10 лет; 3) меланома типа злокачественного лентиго. Лентиго-меланома имеет длительную фазу горизонтального роста в течение 15-20 лет (злокачественно лентиго); 4) акрально-лентигиозная меланома. В основе классификации меланом по Кларку лежит глубина инвазии опухоли слоев кожи (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация меланом по Кларку (W. H. Clark et al., 1969)

Уровень	Глубина инвазии опухоли
1	Атипичные меланоциты не затрагивают кожу, локализуются в пределах эпидермиса, что соответствует стадии <i>in situ</i>
2	Клетки меланомы разрушают базальную мембрану и проникают в верхние отделы сосочкового слоя дермы
3	Меланоциты инвазируют всю толщу сосочкового слоя дермы, но не выходят за ее пределы (начало фазы вертикального роста)
4	Меланоциты проникают в сетчатый слой дермы
5	Меланоциты обнаруживаются во всех слоях дермы, а также в подкожной жировой клетчатке

Поверхностно-распространяющаяся меланома, которая имеет фазу горизонтального роста, составляет 60-70 % меланом и может развиваться как на измененной коже, так и на фоне диспластического невуса [14]. Классификация клинических форм меланомы по Кларку помогает различать опухоли клинически и гистологически, но прогностически не является значимой.

В 1970 г. А. Breslow [12] предложил методику установления микростадии первичной меланомы кожи. Суть ее заключалась в измерении толщины опухоли или ее максимального размера в мм. На практике для этого используют микрометр, установленный в окуляре микроскопа, с помощью которого производится замер наибольшего вертикального сечения опухоли. Верхней границей этого размера служит гранулярный слой эпидермиса, в нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожно-жировой клетчатки: тонкая: глубина инвазии – меньше 0,75 мм; промежуточная: глубина инвазии – 0,76-3,99 мм; толстая (глубокая): глубина инвазии – больше 4 мм.

Одним из прогностическим фактором первичной меланомы кожи служит толщина опухоли по А. Бреслоу (А. Breslow, 1970) (таблица 2). По сути, толщина опухоли является главным критерием оценки стадийности развития меланомы [4, 5].

Таблица 2 – Классификация меланом по А. Бреслоу (А. Breslow, 1970)

Стадия	Толщина опухоли	Прогноз
1	Менее 0,75 мм	Тонкая меланома, безрецидивное течение при своевременном удалении
2	0,76-3,99 мм	Промежуточная меланома, высокая вероятность появления метастазов в регионарных лимфатических узлах
3	2-4 мм	Толстая (глубокая) меланома, высокая вероятность гематогенного метастазирования
4	Более 4 мм	Неблагоприятный прогноз в связи с появлением множественных лимфо- и гематогенных метастазов в ближайшее время

В последнее десятилетие произошла революция в понимании патогенеза меланомы. Выявление онкогенных мутаций, изучение молекулярной передачи сигналов, возникающих в результате этих мутаций, понимание иммунологии опухоли позволили изменить стратегии лечения. Новые молекулярно-направленные и иммуноориентированные агенты вошли в клиническую практику, что позволило улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных меланомой. Однако, несмотря на достигнутые результаты, многие механизмы прогрессирования меланомы все еще остаются невыясненными. К таким механизмам

относятся эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переход. Эпителиально-мезенхимальный переход в общем понимании – сложный эволюционно обусловленный процесс, посредством которого эпителиальные клетки теряют полярность и способность к межклеточной адгезии, приобретают дополнительные свойства – подвижность и инвазивный потенциал, изменяя свой фенотип на мезенхимальный [8].

Цель работы – провести метаболический мониторинг при меланоме кожи у собак.

Материал и методика исследований. Многочисленные клинические исследования по изучению факторов прогноза меланомы кожи позволили выявить высокую значимость определения уровней инвазии и толщины опухоли. Толщина опухоли является наиболее информативным показателем в оценке прогноза, превосходя все другие клинические и морфологические признаки в однофакторном анализе. Современное стадирование меланомы кожи по системе TNM: T (tumor) – толщина и инвазия опухоли; N (nodus) – вовлечение в процесс лимфатических узлов; M (metastasis) – метастазы в отдаленных органах и в лимфоузлах за пределами регионарных зон не осуществляется до хирургического вмешательства, а выполняется после удаления опухоли и последующего гистологического исследования.

Исследования были проведены на 8 собаках в возрасте 4-12 лет с меланомой кожи. Все манипуляции с животными проводили согласно международным правилам работы с животными: European Communities Council Directive, 86/609/EEC. Для проведения лабораторных исследований использовались гематологический анализатор – IDEXX Procite DX, биохимический анализатор – Spotchem ARKRAY ES-SP-4430, анализатор электролитов – Spotchem EL SE-1520, анализатор мочи – Pocketchem UA PU-4010, лабораторный микроскоп – Olympus CX41. Кровь исследовалась на протяжении 4 месяцев с целью точного мониторинга метаболических изменений в организме собак при онкологическом процессе. Результаты исследований приведены к Международной системе единиц СИ.

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенный гематологический мониторинг показал, что у пяти собак содержание эритроцитов (RBC, $10^{12}/L$) не выходило за рамки референтных значений ($5,65-8,87 \times 10^{12}/L$) и составляло $7,12 \pm 0,74 \times 10^{12}-7,89 \pm 1,23 \times 10^{12}/L$. Вместе с тем у трех собак (37,5 % от общего количества исследуемых животных) наблюдались признаки развития анемии, где содержание эритроцитов было на уровне $3,16 \pm 0,25 \times 10^{12}-4,62 \pm 0,37 \times 10^{12}/L$, что ниже референтных значений в среднем – на 53,58 % ($P < 0,05$).

Показатель гематокрита (НСТ, %) был в пределах $50,20 \pm 9,12$ - $54,30 \pm 10,12$ %, при референтных значениях – $37,30$ - $61,60$ %. У тех животных, у которых были признаки анемии, гематокритное число снизилось до $16,26 \pm 4,35$ - $19,62 \pm 3,87$ %, что ниже физиологической нормы в среднем на $36,28$ % ($P < 0,05$).

Концентрация гемоглобина (HGB, g/dl) у 5 собак находилась в пределах $16,50 \pm 2,33$ - $19,40 \pm 3,33$ g/dL (референтные значения – $13,10$ - $20,50$ g/dL). У собак с признаками анемии концентрация гемоглобина была на уровне $10,65 \pm 2,31$ - $12,84 \pm 2,72$ g/dL, гематокритное число равнялось $50,20 \pm 11,25$ - $54,30$ % и $30,14 \pm 6,17$ - $35,82 \pm 6,92$ % соответственно, при реферативных значениях – $37,3$ - $61,60$ %.

По содержанию лейкоцитов (WBC, $10^9/L$) можно отметить следующее: у 5 животных ($62,5$ %) отмечался лейкоцитоз, где содержание лейкоцитов в периферической крови достигало $17,43 \pm 5,16$ х - $19,71 \pm 4,61$ х $10^9/L$. У остальных исследуемых животных ($37,5$ %) этот показатель был в пределах $8,15 \pm 3,06$ - $8,52 \pm 2,98$ х $10^9/L$ (реферативный показатель – $5,05$ - $16,76$ х $10^9/L$).

В защите организма от патогенных факторов принимают участие клеточные элементы врожденного иммунитета – нейтрофилы, которые, наряду с макрофагами, играют ключевую роль в развитии противoinфекционного ответа. Присутствие в периферической крови достаточного количества нейтрофилов и их наличие практически во всех органах обуславливает вероятность взаимодействия этих клеток с инфекционным агентом. Иммунная функция нейтрофилов ассоциируется с фагоцитозом и продукцией цитотоксических компонентов, в т. ч. нитрооксидных и кислородных радикальных соединений.

Анализ показал, что количество нейтрофилов (NEU, %) у отдельных животных было выше физиологической нормы на $8,70$ - $29,14$ % ($P < 0,05$). Увеличение количества нейтрофилов, очевидно, связано с реакцией на опухолевый процесс в зависимости от длительности болезни. У тех животных, у которых наблюдались явления анемии, содержание лимфоцитов (LYM, %) было снижено на $44,30$ % ($P < 0,05$). У 5 собак ($62,50$ %) содержание лимфоцитов в периферической крови составляло $20,10$ - $22,80$ %.

Эозинофилы обладают способностью к фагоцитозу и амёбовидному движению. Но фагоцитарная активность эозинофилов значительно менее выражена, чем нейтрофилов. Эозинофилы не обладают способностью синтезировать антитела, но они адсорбируют антигены и переносят их в органы, богатые плазмócитами и ретикулоцитами (селезенка, костный мозг, лимфатические узлы), тем самым способствуя усилению выработки антител. Эозинофилия наблюдается при кожных

заболеваниях, злокачественных опухолях, например миеломы кожи. При миеломе кожи у собак в 75 % случаев наблюдалось повышение содержания эозинофилов (EOS, %) на 3,85-7,80 % ($P < 0,05$).

Из биохимических показателей следует отметить увеличение концентрации мочевины (Urea, mmol/L) до $10,45 \pm 2,37$ - $11,96 \pm 2,61$ mmol/L при физиологической норме – 3,10-8,50 mmol/L и креатинина (CRE, μ mol/L) – $148,17 \pm 12,55$ μ mol/L, при референсных значениях 44,0-141,0 μ mol/L.

Известно, что некоторые солидные опухоли, включая меланому, характеризуются внеклеточным ацидозом. Кислая среда усиливает инвазивные свойства клеток меланомы и колонизацию опухолевыми клетками отдаленных органов, что происходит за счет усиления активности металлопротеиназ.

Заключение. Для меланомы кожи существует некоторый пласт накопленных данных о генных совокупностях, выявленных на основе различных методов полного профилирования и имеющих определенные характеристики, в первую очередь для дифференциальной диагностики. Знание метаболических процессов в организме животных при меланоме кожи позволяет вносить корректировки в процессы лечения и проведение хирургических манипуляций. Необходимы дальнейшие исследования микроокружения опухоли, метаболических изменений, продукции растворимых факторов и их влияния на онкологический процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева, Н. Г. Эксцизионная биопсия диспластического невуса в условиях районной поликлиники – путь к раннему выявлению меланомы кожи / Н. Г. Артемьева, О. А. Романова // Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3-4. – С. 66-72. doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-66-72.
2. Инцидентность и дифференциальная диагностика опухолей семенников у собак / А. А. Газин [и др.] // Вестник Красноярского гос. аграр. ун-та. – 2021. – Т. 172, № 7. – С. 152-157.
3. Клинико-морфологическая характеристика смешанных опухолей семенников у собак / А. А. Газин [и др.] // Ветеринария. – 2023. – № 3. – С. 41-45.
4. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия in vivo в диагностике меланоцитарных новообразований кожи / А. А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 3. – С. 85-94.
5. Меланома кожи / Т. К. Айгентлер [и др.] // Дерматолог. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 155-170.
6. Пимкина, Ю. С. Роль опухолевого супрессора ARF в онкогенезе / Ю. С. Пимкина, А. Е. Доросевич // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, № 1. – С. 60-63.
7. Роль и мезенхимы эпителиально-мезенхимального перехода в прогрессировании меланомы / С. В. Чулкова [и др.] // Рос. биотерапевтический журн. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 8-17.
8. Роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе и прогнозе меланомы / С. В. Чулкова [и др.]. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2018. – 18, № 4. – С. 100-106. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-2-6.
9. Роль стволовых опухолевых клеток в развитии лекарственной резистентности меланомы / С. В. Чулкова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 6-14.

10. Связь повреждений гена P16/INK4A и экспрессии белка в опухолевой ткани sporadic рака молочной железы / М. В. Немцова [и др.] // Архив патологин. – 2008. – Т. 70, № 4. – С. 6-9.
11. Тимофеев, Ю. М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения / Ю. М. Тимофеев // Рус. мед. журн. – 2004. – № 11. – С. 1-8.
12. Breslow, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma / A. Breslow // Ann. Surg. – 1970. – Vol. 182. – P. 902-908.
13. EMT-associated factors promote invasive properties of uveal melanoma cells / L. Asnaghi [et al.] // Mol. Vis. – 2015. – Vol. 21. – P. 919-929.
14. The histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanoma of Skin / W. H. Clark [et al.] // Cancer Res. – 1969. – Vol. 29, N 3. – P. 705-726.
15. Transcriptional activation of ZEB1 by Slug leads to cooperative regulation of the epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in melanoma / C. Wels [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131, N 9. – P. 1877-1885. DOI: 10.1038/jid.2011.142.

УДК 636.52/.58.053:619:615.5.339(476.6)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ПОЛТРИБАК» ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫРАЩИВАНИЯ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ

А. П. Свиридова, Е. А. Андрейчик, А. Н. Михалюк

УО «Гродненский государственный аграрный университет»

г. Гродно, Республика Беларусь (Республика Беларусь, 230008,

г. Гродно, ул. Терешковой, 28; e-mail: ggau@ggau.by)

Ключевые слова: *бактериальный препарат, цыплята-бройлеры, убойный выход, среднесуточный прирост, мясные качества.*

Аннотация. *Изучена эффективность бактериального препарата на основе молочнокислых бактерий «Полтрибак» при выращивании цыплят-бройлеров. Результаты проведенных исследований показали, что применение цыплятам-бройлерам пробиотического препарата «Полтрибак» методом выпаивания с водой в дозе 1×10^8 КОЕ/мл не оказывает отрицательного воздействия на внутренние органы и организм в целом. При этом отмечена положительная динамика роста и развития птицы. Так, использование указанного препарата способствует увеличению среднесуточных приростов цыплят-бройлеров на 2,3 % и оказывает положительное влияние на мясные качества. Отмечалось увеличение массы бедра на 0,7 %, повышение массы потрошеной тушки на 0,8 % и увеличение убойного выхода на 0,9 %.*