

## ІНГІБІТОРИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 В ТЕРАПІЇ КІШОК ІЗ ПУХЛИНАМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (КОРОТКИЙ ОГЛЯД)

Д. Білий, М. Гергаулов

*Дніпровський державний аграрно-економічний університет*

Прогресивне збільшення частки кішок із новоутвореннями молочної залози на тлі недостатньої ефективності лікування обумовлює необхідність розробки і впровадження альтернативних схем лікування. Одним із перспективних напрямків є вплив на прозапальну ланку, зокрема шляхом гальмування синтезу циклооксигенази-2. За неоплазій молочної залози у кішок доведена протипухлинна активність мелоксикаму, робенакоксибу, аспірину, піроксикаму. У 30 % пацієнтів побічні ефекти при їх використанні короткочасні і не потребують корекції, тільки у 10 % випадків зумовлюють необхідність переривання терапії. Наразі перспективним напрямком є дослідження можливості довготривалого застосування в онкохворих кішок інгібіторів циклооксигенази-2.

**Ключові слова:** *кішки, новоутворення молочної залози, циклооксигеназа-2, нестероїдні протизапальні засоби.*

### ПОСТАНОВКА ПИТАННЯ

Незважаючи на активні дослідження ефективних напрямків лікування дрібних домашніх тварин із онкологічною патологією, наразі проблема залишається не вирішеною. Запропоновані хімотерапевтичні протоколи у значної кількості пацієнтів не забезпечують необхідний рівень позитивних результатів на тлі високого ризику побічних ефектів. Ряд інших протипухлинних видів протипухлинної терапії (променева, гормональна, імунна, таргетна) не мають значного поширення у ветеринарній онкології, на сьогоднішній момент представлено лише поодинокі результати їх клінічної ефективності за відсутності детального аналізу механізмів їх дії на неоплазійні клітини. Тому актуальним є пошук альтернативних шляхів впливу на основні ланки канцерогенезу. Один із них – застосування нестероїдних протизапальних засобів, які інгібують циклооксигеназу-2. В гуманній медицині накопичено певний клінічний досвід їх застосування за пухлин молочної залози, тоді як у ветеринарній онкології вони використовуються вкрай рідко. Наразі їх застосування у кішок із новоутвореннями молочної залози підтверджується лише результатами незначної кількості пілотних досліджень. Також не вирішеним залишається питання можливості довготривалого призначення нестероїдних протизапальних засобів, що є актуальним саме для онкохворих пацієнтів. Таким чином, питання ефективності застосування інгібіторів циклооксигенази-2 у кішок потребує детального вивчення та патогенетичного обґрунтування.

Враховуючи актуальність проблеми пошуку альтернативних шляхів протипухлинної терапії, була поставлена **мета роботи** – провести аналіз опублікованих відомостей щодо використання нестероїдних протизапальних засобів у кішок із новоутвореннями молочної залози.

### АНАЛІЗ ПРОТИПУХЛИННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 У КІШОК

В гуманній медицині численні експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження свідчать про те, що нестероїдні протизапальні препарати, зокрема високоселективні інгібітори циклооксигенази-2, є перспективними як протипухлинні засоби. При цьому розробка безпечних і ефективних препаратів для хіміопрофілактики ускладнюється потенційною можливістю навіть рідкісної, серйозної токсичності, яка може звести нанівець користь від лікування, особливо коли препарат призначають пацієнтам, які мають низький ризик розвитку захворювання [33].

У клінічній онкологічній практиці дрібних тварин одним із найбільш поширеними є новоутворення молочної залози, які у кішок, на відміну від сук, у більшості випадків – злоякісні, на момент верифікації мають вогнища метастазування та несприятливий прогноз [1].

Хронічне запалення та пов'язане з ним реактивна надмірна експресія вільних радикалів визнані важливими факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень. Незалежно від свого походження, запалення в мікрооточенні пухлини формує багато біологічних ефектів, що сприяють розвитку раку шляхом проліферації, виживання неоплазійних клітин, а також ангіогенезу та метастазуванню [28].

Розуміння молекулярної біології злоякісних новоутворень та виявлення аномальних механізмів, які дозволяють необмежений ріст клітин, є фундаментальними для розробки стратегій їх профілактики та лікування. Одним із багатьох аномальних сигнальних шляхів у канцерогенезі є зміни ферментативних механізмів, зокрема секреції циклооксигенази. Завдяки тому, що цю патогенетичну ланку можна легко інгібувати нестероїдними протизапальними засобами, вона розглядається як логічна мішень [4].

Нестероїдні протизапальні препарати є важливим класом фармакологічних засобів у фелінології, які характеризуються знеболювальною, протизапальною та жарознижуючою дією. Більшість опублікованих даних про їх використання стосується короткочасної (як правило післяопераційної) терапії, хоча наразі надається все більше доказів цінності цих препаратів у лікуванні хронічного болю у кішок. Окремі нестероїдні протизапальні засоби з успіхом апробовані в довготривалих курсах. Більшість наявної інформації щодо механізмів їх дії і побічних реакцій у кішок екстраполювалися з результатів досліджень у людей та інших видів тварин, що не завжди є коректним [32].

Первинна структура циклооксигенази-2 була охарактеризована у багатьох видів, і її експресія продемонстрована в різних ракових захворюваннях у людей і собак, включаючи рак молочної залози. При цьому, інформація про експресію циклооксигенази-2 при раку молочної залози котів є обмеженою та суперечливою.

Veam et al. [3] оцінюють протипухлинний потенціал нестероїдних протизапальних засобів у котів як низький, виходячи із високої частоти відсутності експресії циклооксигенази-2 за пухлинних уражень. Протилежні імуногістохімічні результати наводять Sayasith et al. [31] – продемонстровано її експресію у більшості (87 %) карцином молочної залози у кішок: на високому рівня – у 50 %, середньому – 32 %, низькому рівні – 5 % випадках.

Нестероїдні протизапальні препарати рекомендовані як ефективні допоміжні протипухлинні засоби в гуманній та ветеринарній медицині. Проте наразі молекулярні механізми їхньої дії та зв'язок із експресією циклооксигенази і споріднених молекул у пухлинах, залишаються суперечливими [36].

Клініко-експериментальні дані доводять роль циклооксигенази-2 у канцерогенезі (через посилення синтезу PGE<sub>2</sub>, який пригнічує апоптоз, сприяє проліферації клітин, стимулює ангіогенез і знижує імунітет), але остаточно не підтверджено зв'язок між рівнями її експресії і виживання, насамперед за неоплазій молочної залози та остеосарком у тварин [10].

Потенційну роль інгібіторів циклооксигенази-2 у профілактиці та лікуванні інвазивних карцином молочної залози у кішок обґрунтовує кореляція її надмірної експресії із ER-негативним статусом ( $p = 0,04$ ), збільшенням рівня експресії PR ( $p = 0,038$ ), VEGF ( $p = 0,002$ ), а також гіршим прогнозом ( $p = 0,002$ ) [27].

Патогенетичну роль у розвитку неоплазій молочної залози у кішок підтверджує доведений зв'язок експресії рецепторів циклооксигенази-2 (COX-2), мікросомальної PGE-синтази-1 (mPGES-1) та прогестерону (EP2), рівень яких за карцином достовірно перевищував відповідні показники непухлинних тканин та аденом. За карциноми молочної залози у кішок наявність рецепторів COX-2 визначена у 81 %, mPGES-1 – 66 %, EP2 – 54 % пацієнтів [26].

Li et al. [25] продемонстрували, що мелоксикам дозозалежно пригнічує проліферацію та індукує апоптоз у клітинних лініях гепатоцелюлярної карциноми, які експресують циклооксигеназу-2.

Значимість експресії циклооксигенази-2 в канцерогенезі новоутворень молочної залози у кішок також підтверджують дані щодо клінічної ефективності нестероїдних протизапальних засобів.

На тлі доведено в гуманній і ветеринарній медицині позитивного клінічного ефекту в онкохворих пацієнтів, вони не позбавлені побічних ефектів. Тому використання нестероїдних протизапальних засобів потребує моніторингу функціонального стану шлунково-кишкового тракту, нирок та тромбоцитів [14].

Нестероїдні протизапальні препарати підвищують ризик серцево-судинних і ниркових захворювань, особливо за використання у високих дозах та/або значній тривалості курсу. Проте, в наявних звітах інформація часто позбавлена конкретики, містить аналіз результатів, які мають широкі межі коливань, ігнорується гетерогенність серед фармакологічних засобів даної групи. Нестероїдні протизапальні препарати неоднорідні щодо ризиків небажаних ефектів з боку серцево-судинної системи і нирок. Їх розвиток у разі використання мелоксикаму має переважно судинне походження [2].

Застосування нестероїдних протизапальних засобів в онкохворих кішок обмежене внаслідок ймовірного ураження ними нирок.

Попередні дослідження показують безпечність застосування у онкохворих котів низьких доз мелоксикаму (0,02 мг/кг) у поєднанні із тоцеранібом. Хоча більшість тварин продемонстрували виражене зменшення об'єму новоутворень і больових показників та покращення якості життя, протипухлинну ефективність комбінації зазначених препаратів неможливо достовірно оцінити за поточними даними через недостатній розмір вибірки [19].

У кішок в якості протизапальної терапії рекомендовано короточасне застосування піроксикаму, який впродовж 10-денного курсу в дозі 0,3 мг/кг був оцінений як безпечний: не викликав утворення виразок слизової оболонки шлунку на тлі коливання рівня азоту сечовини сироватки (SUN), креатиніну, лужної фосфатази (ALP) і активності аланінтрансамінази (ALT) в межах референсних значень [15].

Обережність при використанні нестероїдних протизапальних препаратів кішок також пов'язана з низькою здатністю до глюкуронізації в печінці, яка виступає основним місцем їх метаболізму. Хоча представлено докази ефективного короточасного застосування карпрофену, флуніксину, кетопрофену, мелоксикаму та толфенамової кислоти, інформація щодо безпечності їх тривалого (постійного) використання відсутня [23].

Наразі активні дослідження проводяться в напрямку можливості визначення безпечності довготривалого використання нестероїдних протизапальних засобів, у тому числі і у котів.

Vulman-Fleming et al. [7] повідомляють про позитивний клінічний ефект на тлі відсутності гематологічної, ниркової і печінкової токсичності при використанні в 73 онкохворих кішок протягом тривалого періоду (до 38 місяців) нестероїдного протизапального засобу піроксикам у дозі 0,13-0,41 мг/кг. Незначні або короткотривалі побічні явища встановлено в 29 % пацієнтів, виражені які змусили припинити терапію – у 8 % тварин.

Опубліковано дані щодо хорошої переносимості у котів нестероїдних протизапальних препаратів тепоксалін (Зубрін) або мелоксикам (Метакам) протягом 11 (2–919) і 93 (4–1814) днів, відповідно. При цьому побічні ефекти за призначення 13 мг/кг тепоксаліну задокументовано у 5 із 57 кішок (9 %), 0,029 мг/кг мелоксикаму – 4 із 22 пацієнтів (18 %), без статистично достовірних гематологічних і біохімічних зрушень сироваткових показників. Середні терміни їх прояву в першому випадку становили 774, другому – 448 днів [8].

Призначення мелоксикаму (0,05 мг/кг перорально кожні 24 години) та фірококсибу (1 мг/кг перорально кожні 24 години) призводило до зниження експресії тільки циклооксигенази-2, тоді як використання тепоксаліну (5 мг/кг, перорально кожні 12 годин) додатково інгібувало синтез циклооксигенази-1 пілоричної або дванадцятипалої кишки, а також 5-ліпоксигенази у слизовій оболонці пілоричного відділу [12].

Nassan et al. [13] повідомляють, що на моделі мишей мелоксикам продемонстрував зниження токсичності доксорубіцину, не впливаючи на його протипухлинну активність проти солідного раку молочної залози. Захисний ефект обумовлений антиоксидантним, антирадикальним та антиапоптотичним ефектами, протизапальною дією, а також індукцією ферменту Q<sub>t</sub>.

У 23 кішок із аденокарциномою молочної залози на тлі тотальної мастектомії і хіміотерапії доксорубіцином після перорального застосування мелоксикаму протягом тривалого часу азотемія діагностована у 3 тварин, у 4 пацієнтів виявили коливання ниркових показників в межах фізіологічної норми. При цьому середній час виживання Каплана-Мейєра становив 460 днів, середній інтервал без захворювання Каплана-Мейєра - 269 днів [5].

Результати досліджень Petrucci et al. [30] щодо доцільності включення до протоколу лікування (хірургічне втручання + доксорубіцин) циклофосфаміну та мелоксикаму не дозволила збільшити інтервал без захворювання ( $p = 0,280$ ) і загальну виживаність ( $p = 0,186$ ), а також знизити токсичність ( $p = 0,306$ ).

Потенційну практичну привабливість за новоутворень молочної залози у кішок має робенакоксиб. Пілотні проекти його клінічного використання у дозі 30 мг/кг засвідчили менший, порівняно із референтним нестероїдним протизапальним препаратом – диклофенаком, ступінь пригнічення синтезу PGE<sub>2</sub> у шлунку та клубовій кишці на тлі відсутнього впливу на функцію нирок [20].

Рекомендовано комбіноване застосування робенакоксибу з бензеприлом і фуросемідом, зокрема у кішок із протеїнуричною хронічною хворобою нирок. Такий протокол зарекомендував себе як безпечний, має мінімальний вплив на функцію шлунково-кишкового тракту, знижує вміст альдостерону, збільшений внаслідок використання фуросеміду [22].

Біологічну безпечність робенакоксибу у дозі від 2 до 10 мг/кг (рекомендований діапазон дози – 1–2,4 мг/кг) доведено додатковими дослідженнями у двох рандомізованих, сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях з паралельними групами. Порівняно з лікуванням плацебо, жодних токсикологічно значущих ефектів робенакоксибу не було зареєстровано в жодному дослідженні на основі загальних спостережень за станом здоров'я, гематологічними і біохімічними параметрів крові та результатів аналізу сечі. При цьому встановлено не залежне від дози робенакоксибу пригнічення: виражене – експресії циклооксигенази-2 (медіана  $I_{\max}$  97,8–99,4% інгібування), незначне – циклооксигенази-1 (медіана  $I_{\max}$  26,8–58,3% гальмування) [21].

Heeb et al. [16] підтверджено високий рівень біодоступності (медіана біодоступності 80 %) та протипухлинні властивості нестероїдного протизапального препарату піроксикаму у кішок при використанні його один раз на добу у дозі 0,3 мг/кг за відсутності побічних ефектів, зокрема з боку слизової оболонки шлунку.

Результати радіоімунологічного аналізу Giraudel et al. [11] вказують на обмежену селективність у котів нестероїдних протизапальних засобів карпрофену та мелоксикаму.

Враховуючи доведену роль запалення в механізмах канцерогенезу, доцільно звернути увагу на нестероїдні протизапальні засоби, рекомендовані для кішок. Проте, недостатність даних щодо механізму їх дії обмежують можливість включення до хіміотерапевтичних протоколів. Тому наразі актуальним є аналіз їх клінічного застосування в якості протизапальних засобів за хірургічної патології.

Heit et al. [17] встановили системний вплив робенакоксибу на котів (режим застосування – ін'єкційно у дозі 2 мг/кг із переходом на пероральний прийом у дозі 1 мг/кг) за відсутності змін загального стану, маси тіла, апетиту, офтальмологічних, фізичних чи неврологічних розладів. Побічні ефекти спостерігались рідко, включали: транзиторний набряк із мінімальним або легким, підгострим/хронічним гістологічно запаленим в ділянці ін'єкції, подовження інтервалу QT.

Про відсутність токсикологічно значущих ефектів робенакоксибу у котів повідомляють King et al. [21]. При використанні у мінімальній дозі 1 мг/кг не було зареєстровано порушень загального стану, змін показників крові і сечі, структури органів на макро- і мікрорівні. Високий індекс безпеки робенакоксибу у кішок може бути пов'язаний із селективністю по відношенню до циклооксигенази-2 і короткою тривалістю перебування в «центральному» структурах організму. Рівень інгібування циклооксигенази-2 складав 97,8–99,4%, циклооксигенази-1 – 26,8–58,3 %.

Lees et al. [24] підтвердили антигіперальгетичні, протизапальні та жарознижуючі властивості робенакоксибу у котів за підшкірного та перорального введення у дозах 2 мг/кг та 1–2,4 мг/кг, відповідно. Отримані авторами результати доводять його високу концентрацію в запалених тканинах, клінічну ефективність за дозування один раз на добу та значний запас безпечності для пацієнтів (добру переносимість доз, які перевищують клінічні у вісім разів).

Клінічні дослідження на основі числових шкал оцінки у котів засвідчили кращу протибольову ефективність робенакоксибу, порівняно із мелоксикамом: відносний коефіцієнт ефективності становив 1,47 (95% довірчий інтервал 1,19–1,78,  $p = 0,0003$ ) [18].

Yang et al. [35] продемонстрували, що аспірин ефективно пригнічує не тільки проліферацію та утворення колоній клітин новоутворень молочної залози *in vitro*, а й ріст неоплазії *in vivo*. Механізм протипухлинної дії, ймовірно, полягає у вибірковій індукції апоптозу метастатичних клітин, гальмуванні клітинного циклу у точці G0/G1, що призводить до зниження життєздатності ракових клітин.

Аспірин пригнічує проліферацію та міграцію неоплазійних клітин раку молочної залози залежно від часу та концентрації шляхом блокування передачі сигналів Wnt/ $\beta$ -катеніну, що свідчить про те, що він може бути багатообіцяючим інструментом для стримування дисемінації пухлини [34].

Циклооксигеназа-2 є індукційним ферментом, пов'язаним із ростом пухлини та ангиогенезом. Встановлено, що надмірна експресія циклооксигенази-2 раковими клітинами пов'язана зі стійкістю до апоптозу. Таким чином, блокування ЦОГ-2 в ракових клітинах безпосередньо пов'язане з індукцією апоптозу. Тому при ракових захворюваннях поєднання протизапальних препаратів з хіміотерапією максимальної толерантності може посилити апоптоз пухлини.

За раку молочної залози, крім циклооксигенази, виявлену альтернативну специфічну мішень для нестероїдних протизапальних засобів – хінооксидазу, пов'язану з клітинною поверхнею та ростом, яка позначається як НАДН-оксидаза і білковий дисульфід-тіол, член сімейства білків ECTO-NOX, позначений як tNOX. Зокрема, піроксикам, аспірин, ібупрофен, напроксен і целекоксиб специфічно

інгібували активність tNOX клітин карциноми молочної залози без впливу на активність ECTO-NOX неракових епітеліальних клітин молочної залози MCF-10A [29].

Таким чином, незважаючи на можливі побічні ефекти при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (пов'язані із пригніченням циклооксигенази у тканинах, в яких простаноїди забезпечують фізіологічні ефекти, зокрема захист слизової оболонки шлунка, гомеостаз нирок і агрегацію тромбоцитів), останні повідомлення засвідчили високий рівень безпеки селективних інгібіторів циклооксигенази-2, що є підґрунтям для їх використання у протоколах лікування кішок із раком молочної залози.

## ВИСНОВКИ

Проведений аналіз результатів призначення нестероїдних протизапальних засобів у кішок із неоплазійними ураженнями молочної залози засвідчив наявність позитивного клінічного досвіду за стандартного (7-10 днів) або довготривалого режиму використання. Частота прояву побічних ефектів не перевищує 30 %, необхідності корекції терапії або її припинення – 10 %. Проте, дослідження проведено за різного методологічного підходу, без глибокого аналізу причинно-наслідкових зв'язків, на незначній кількості тварин, що не дозволяє достовірно визначити протипухлинні властивості інгібіторів циклооксигенази-2.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Зберігається необхідність подальшого вивчення впливу інгібіторів циклооксигенази-2 на механізми розвитку і прогресування пухлин молочної залози при їх використанні на тлі мастектомії, а також у комбінації із хіміотерапевтичними засобами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Anderson, D. (2014). Mammary tumours in the dog and cat (part 2): surgical management. *Companion Animal*, 19(12), 648–653. <https://doi.org/10.12968/coan.2014.19.12.648>
2. Asghar, W., & Jamali, F. (2015). The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*, 23, 1–16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>
3. Beam, S. L., Rassnick, K. M., Moore, A. S., & McDonough, S. P. (2003). An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Veterinary Pathology*, 40(5), 496–500. <https://doi.org/10.1354/vp.40-5-496>
4. Benavente, M. A., Bianchi, C. P., & Aba, M. A. (2016). Canine Mammary Tumors: Risk Factors, Prognosis and Treatments. *J. Vet. Adv*, 6(8), 1291–1300. <https://doi.org/10.5455/jva.20160916045115>
5. Borrego, J. F., Cartagena, J. C., & Engel, J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): A retrospective study of 23 cases (2002–2007). *Veterinary and comparative oncology*, 7(4), 213–221. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00194.x>
6. Brandi, A., de Faria Lainetti, P., Elias, F., Rodrigues, M. M. P., Fagundes Moraes, L., Laufer-Amorim, R., ... & Fonseca-Alves, C. E. (2022). Firocoxib as a Potential Neoadjuvant Treatment in Canine Patients with Triple-Negative Mammary Gland Tumors. *Animals*, 13(1), 60. <https://doi.org/10.3390/ani13010060>
7. Bulman-Fleming, J. C., Turner, T. R., & Rosenberg, M. P. (2010). Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(4), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.09.007>
8. Charlton, A. N., Benito, J., Simpson, W., Freire, M., & Lascelles, B. D. X. (2013). Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(8), 678–690. <https://doi.org/10.1177/1098612X12473994>
9. Coruzzi, G., Menozzi, A., & Dobrilla, G. (2004). Novel non-steroidal anti-inflammatory drugs: what we have learned from animal studies. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 3(1), 43–61. <https://doi.org/10.2174/1568010043483971>
10. Doré, M. (2011). Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary pathology*, 48(1), 254–265. <https://doi.org/10.1177/0300985810379434>

11. Giraudel, J. M., Toutain, P. L., & Lees, P. (2005). Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 66(4), 700–709. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.700>
12. Goodman, L. A., Torres, B. T., Reynolds, L. R., & Budsberg, S. C. (2010). Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin administration on eicosanoid production in target tissues of healthy cats. *American journal of veterinary research*, 71(9), 1067–1073. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.9.1067>
13. Hassan, M. H., El-Beshbishy, H. A., Aly, H., Attia, S. M., Bahashwan, S. A., & Ghobara, M. M. (2014). Modulatory effects of meloxicam on cardiotoxicity and antitumor activity of doxorubicin in mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 74, 559–569. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2544-3>
14. Hayes, A. (2007). Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs—can we combine all three?. *Veterinary and comparative oncology*, 5(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2006.00111.x>
15. Heeb, H. L., Chun, R., Koch, D. E., Moore, L., Radlinsky, M., Corse, M., ... & Hunter, R. P. (2005). Multiple dose pharmacokinetics and acute safety of piroxicam and cimetidine in the cat. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 28(5), 447–452. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00682.x>
16. Heeb, H. L., Chun, R., Koch, D. E., Goatley, M. A., & Hunter, R. P. (2003). Single dose pharmacokinetics of piroxicam in cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 26(4), 259–263. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00479.x>
17. Heit, M. C., Stallons, L. J., Seewald, W., Thompson, C. M., Toutain, C. E., King, S. B., & Helbig, R. (2020). Safety evaluation of the interchangeable use of robenacoxib in commercially-available tablets and solution for injection in cats. *BMC veterinary research*, 16(1), 355. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02553-7>
18. Kamata, M., King, J. N., Seewald, W., Sakakibara, N., Yamashita, K., & Nishimura, R. (2012). Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for peri-operative use in cats: results of a randomised clinical trial. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 193(1), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.11.026>
19. Keepman, S. J., & Pellin, M. A. (2022). Low dose meloxicam is safe and tolerable when combined with toceranib phosphate in cancer-bearing cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(12), 1187–1194. <https://doi.org/10.1177/1098612X211067023>
20. King, J. N., Dawson, J., Esser, R. E., Fujimoto, R., Kimble, E. F., Maniara, W., ... & Lees, P. (2009). Preclinical pharmacology of robenacoxib: A novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 32(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00962.x>
21. King, J. N., Hotz, R., Reagan, E. L., Roth, D. R., Seewald, W., & Lees, P. (2012). Safety of oral robenacoxib in the cat. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 35(3), 290–300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01320.x>
22. King, J. N., Panteri, A., Graille, M., Seewald, W., Friton, G., & Desevaux, C. (2016). Effect of benazepril, robenacoxib and their combination on glomerular filtration rate in cats. *BMC Veterinary Research*, 12, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0734-4>
23. Lascelles, B. D. X., Court, M. H., Hardie, E. M., & Robertson, S. A. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 34(4), 228–250. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x>
24. Lees, P., Toutain, P. L., Elliott, J., Giraudel, J. M., Pelligand, L., & King, J. N. (2022). Pharmacology, safety, efficacy and clinical uses of the COX-2 inhibitor robenacoxib. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 45(4), 325–351. <https://doi.org/10.1111/jvp.13052>
25. Li, J., Chen, X., Dong, X., Xu, Z., Jiang, H., & Sun, X. (2006). Specific COX-2 inhibitor, meloxicam, suppresses proliferation and induces apoptosis in human HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21(12), 1814–1820. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04366.x>
26. Millanta, F., Asproni, P., Canale, A., Citi, S., & Poli, A. (2016). COX-2, mPGES-1 and EP2 receptor immunohistochemical expression in canine and feline malignant mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), 270–280. <https://doi.org/10.1111/vco.12096>
27. Millanta, F., Citi, S., Della Santa, D., Porciani, M., & Poli, A. (2006). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic fmolecular markers. *Breast cancer research and treatment*, 98, 115–120. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9138-z>
28. Morrison, W. B. (2012). Inflammation and cancer: a comparative view. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(1), 18–31. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00836.x>

29. Morr , D. J., & Morre, D. M. (2006). tNOX, an alternative target to COX-2 to explain the anticancer activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Molecular and cellular biochemistry*, 283, 159–167. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-2568-z>
30. Petrucci, G. N., Henriques, J., Lobo, L., Vilhena, H., Figueira, A. C., Canadas-Sousa, A., ... & Queiroga, F. L. (2021). Adjuvant doxorubicin vs metronomic cyclophosphamide and meloxicam vs surgery alone for cats with mammary carcinomas: A retrospective study of 137 cases. *Veterinary and comparative oncology*, 19(4), 714–723. <https://doi.org/10.1111/vco.12660>
31. Sayasith, K., Sirois, J., & Doré, M. (2009). Molecular characterization of feline COX-2 and expression in feline mammary carcinomas. *Veterinary Pathology*, 46(3), 423–429. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0161-D-FL>
32. Sparkes, A. H., Heiene, R., Lascelles, B. D. X., Malik, R., Real, L., Robertson, S., ... & Taylor, P. (2010). ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(7), 521–538. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.05.004>
33. Thun, M. J., Henley, S. J., & Patrono, C. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(4), 252–266. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.4.252>
34. Xu, E., Hu, M., & Liu, Y. (2021). Aspirin inhibits proliferation and metastasis of canine mammary gland tumor cells through Wnt signaling axis. *Translational cancer research*, 10(2), 589–601. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-3172>
35. Yang, C., Liu, J., Wang, Y., Tong, J., Wu, Y., & Liu, Y. (2017). Aspirin inhibits the proliferation of canine mammary gland tumor cells in vitro and in vivo. *Translational Cancer Research*, 6(1). <https://doi.org/10.21037/tcr.2017.01.07>
36. Yoshitake, R., Saeki, K., Watanabe, M., Nakaoka, N., Ong, S. M., Hanafusa, M., ... & Nakagawa, T. (2017). Molecular investigation of the direct anti-tumour effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a panel of canine cancer cell lines. *The Veterinary Journal*, 221, 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.02.001>

### Cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of cats with mammary tumors (brief review)

D. Bilyi, M. Herhaulov

*Dnipro State Agrarian and Economic University*

The progressive increase in the proportion of cats with mammary gland neoplasms against the background of insufficient treatment efficiency necessitates the development and implementation of alternative treatment schemes. One of the promising directions is the influence on the pro-inflammatory link, in particular by inhibiting the synthesis of cyclooxygenase-2. Unlike humans, the issue of the feasibility of their use in cats remains debatable, which is associated with various data on the expression level of cyclooxygenase-2 in cancer patients and insufficient study of its role in the mechanisms of carcinogenesis. The evidence base for the effectiveness of NSAIDs for mammary gland cancer in cats is currently based on the results of a few clinical trials. In addition to anti-inflammatory effects, cyclooxygenase-2 inhibitors initiate apoptosis, inhibit the cell cycle and migration of cancer cells. Their maximum concentration is recorded in the affected areas, which ensures a high level of biosafety for patients. The antitumor activity of meloxicam, robenacoxib, aspirin, and piroxicam has been proven for mammary gland neoplasia in cats.

Side effects of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can be manifested by disorders of the cardiovascular and excretory systems, the gastrointestinal tract, hematopoiesis. In 30% of patients, side effects during their use are short-term and do not require correction, only in 10% of cases they cause the need to interrupt therapy, which is caused by selectivity to cyclooxygenase-2.

The results of pilot studies on cats with mammary gland neoplasia demonstrate the feasibility of including cyclooxygenase-2 inhibitors in treatment protocols in order to reduce the toxic load on the body from chemotherapeutic agents.

The high level of selectivity for cyclooxygenase-2 and the moderate risk of unwanted effects allow us to consider the possibility of long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats with cancer as a promising direction for further research.

**Key words:** *cats, neoplasms of the mammary gland, cyclooxygenase-2, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*