

## ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ЗА ЗЛОЯКІСНИХ НЕОПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У КІШОК

Д. Білий, М. Гергаулов  
*Дніпровський державний аграрно-економічний університет*

Актуальність проблеми лікування кішок за злоякісних неоплазій молочної залози пов'язана із значним поширенням новоутворень; абсолютною перевагою їх злоякісних типів, які характеризуються високою агресивністю; недостатньою ефективністю лікування. Ад'ювантна хіміотерапія доцетакселом і циклофосфамідом дозволила знизити ризик прогресування захворювання в 1,5 рази, її поєднання із мелоксиветом – в 2,2 рази. Доповнення хіміотерапевтичного протоколу інгібітором циклооксигенази-2 знижувало ймовірність появи рецидивів в товщі ранового рубця та поряд розташованих тканинах в 2,1 рази, віддалених м'яких тканинах – в 3,1 рази, легені – 1,3 рази. Включення до хіміотерапевтичного протоколу лікування кішок із злоякісними пухлинами молочної залози нестероїдного протизапального засобу мелоксивет забезпечувало більш швидке динамічне зниження запальної реакції, що підтверджувалось скороченням термінів відновлення таких гемостазіологічних показників, як тривалість активованого часткового тромбoplastинового часу, протромбічного індексу, міжнародного нормалізованого відношення, а також вмісту фібриногену і концентрації тромбоцитів.

**Ключові слова:** кішки, новоутворення, молочна залоза, мастектомія, хіміотерапія, нестероїдні протизапальні засоби, тромбоцити, система гемостазу.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ, АНАЛІЗ АКТУАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пухлини молочної залози в структурі онкологічної патології кішок складають близько 17 % та характеризуються високою (до 80%) часткою злоякісних типів. Основою лікування неоплазій молочної залози є хірургічне втручання, об'єм якого залежить від індивідуальних особливостей ураження. Проте, високий рівень агресивності новоутворень молочної залози у кішок, що супроводжується наявністю метастазів в доопераційний період, не забезпечує отримання прийнятних результатів лікування. При цьому методами вибору виступають овариогістеректомія та гормональна терапія, але вони більш ефективні лише за доброякісних типів пухлин (зокрема, фіброаденоматозної гіперплазії) [13].

Одним із напрямків фармакологічного впливу нестероїдних протизапальних засобів на тварин на фоні хірургічного втручання на м'яких тканинах є контроль післяопераційного болю та, відповідно, запалення. Kamata et al. [18] продемонстрували можливість хорошої переносимості та клінічну ефективність використання у котів робенакоксибу та мелоксикаму.

Консервативний напрямок лікування кішок із неоплазіями молочної залози включає використання хіміотерапевтичних засобів. Проте їх недостатня ефективність на фоні високої ймовірності прояву побічних (небажаних) ефектів стала поштовхом для пошуку альтернативних терапевтичних мішеней. В гуманній та ветеринарній медицині підтверджено роль циклооксигенази-2 у канцерогенезі. Циклооксигеназа-2 опосередковано, через синтез PGE2, пригнічує апоптоз, сприяє проліферації неоплазійних клітин, стимулює ангиогенез та знижує рівень імунного захисту. Наразі лише одиничні звіти підтверджують залежність рівнів експресії циклооксигенази-2 та виживання, зокрема за неоплазій молочної залози. Тому інгібітори циклооксигенази-2 можуть бути корисними для профілактики та/або лікування деяких видів раку у домашніх тварин [10]. Gregório et al. [14] на основі аналізу вісімнадцяти досліджень показано, що циклооксигеназа-2 є негативним прогностичним фактором при пухлинах молочної залози собак і кішок.

Індуцибельна ізоформа циклооксигенази експресується в неопластичних, пренеопластичних і перинеопластичних клітинах шляхом мутації онкогенів (таких як *ras*), промоторів пухлин, мітогенів, цитокінів та їх рецепторів. Клітини з надмірною експресією циклооксигенази-2 уникають апоптозу, мають аномальну взаємодію між клітинами та набувають інвазивних фенотипів. Надмірна експресія циклооксигенази-2 посилює ангиогенні фактори в неопластичних клітинах і сприяє пухлинному ангиогенезу, який відіграє ключову роль у розвитку злоякісних пухлин [33].

Одним із обґрунтувань доцільність застосування у комплексному лікуванні кішок із новоутвореннями молочної залози нестероїдних протизапальних засобів є висока частка серед них нестерилізованих тварин старшої вікової групи, в яких можливості впливу на гормональний фон обмежені [29]. Мелоксикам є одним із небагатьох нестероїдних протизапальних засобів, які рекомендовані для використання у котів в Сполучених Штатах Америки та європейських країнах [5].

Циклооксигеназа-2 є індукцибельним ферментом, пов'язаним із ростом пухлини та його ангиогенезом. Експресія циклооксигенази-2 спостерігається в широкому діапазоні передпухлинних і неопластичних станів у людей, собак та кішок, включаючи карциноми товстої кишки та молочної залози. Імунореактивність циклооксигенази-2 не спостерігалася у здорових тканинах, тоді як була присутня в 96% інвазивних карцином молочної залози у кішок. Надекспресія циклооксигенази-2 достовірно корелювала із ER-негативним статусом ( $P=0,04$ ), підвищеною експресією прогестерону ( $P=0,038$ ) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF,  $P=0,002$ ) [22].

Враховуючи інгібування ангиогенезу, комбіноване застосування нестероїдних протизапальних засобів з класичними протипухлинними препаратами може зменшити їх токсичність. Крім того для зменшення побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів при їх тривалому застосуванні доцільне їх поєднання із природними протизапальними засобами (зокрема, рослинними екстрактами) [12].

Нестероїдні протизапальні засоби за рахунок інгібування синтезу окремо циклооксигенази-1 або -2, або обох цих ферментів, є ефективними анальгетиками для лікування помірною та сильною болем у багатьох видів тварин; однак при неналежному застосуванні можуть виникнути потенційні побічні ефекти [21].

Участь циклооксигенази-2 у канцерогенезі та її надмірна експресія в різних ракових тканинах дозволяють припустити, що інгібування циклооксигенази-2 відповідає за хіміопрофілактичну ефективність нестероїдних протизапальних препаратів. Проте точні механізми їх антипроліферативної дії залишаються предметом дискусій. Останні дослідження показали наявність циклооксигеназ-незалежних механізмів впливу нестероїдних протизапальних засобів на канцерогенез. Враховуючи складність і різноманітність шляхів, які опосередковують біохімічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів, дуже складно визначити мішені, придатні для хіміопрофілактики раку. Представлено докази, що мікросомальна PGE-синтаза-1 (mPGES-1) і циклооксигеназа-2 (COX-2) сприяють канцерогенезу через рецептор EP<sub>2</sub>. У кішок за карцином молочної залози позитивність COX-2 спостерігалася у 81%, mPGES-1 – 66%, EP<sub>2</sub> – 54% випадків. При цьому частота експресії COX-2, mPGES-1 та EP<sub>2</sub> була достовірно вищою у карциномах, порівняно із непухлинними тканинами та аденомами, що підтверджує роль шляху COX-2/ PGE<sub>2</sub> у канцерогенезі [23].

Неоплазійні процеси у кішок супроводжуються посиленням механізмів згортання крові і розвитком дисемінованого згортання крові. Проте, одночасно з коагуляцією активується фібринолітична система; вона регулює гемостаз і запобігає тромбозу, обмежуючи утворення тромбу в ділянці пошкодження судин і лізуючи тромб по мірі загоєння. Порушення регуляції фібринолітичної системи, що призводить до гіперфібринолізу, може проявлятися, зокрема, у вигляді кровотечі, яка має важливе клінічне значення [2].

Першочергове значення у діагностиці неоплазій молочної залози має їх раннє виявлення, до дисемінації пухлинних клітин та формування вогнищ метастазування. В цьому випадку за проведення хірургічного висічення первинного вогнища та проведення хіміотерапії можна прогнозувати суттєве подовження часу виживання [24].

Таким чином, наразі загально визнаним є факт високого рівня захворюваності кішок на пухлини молочної залози на фоні ймовірності верифікації злویкісних типів неоплазій у 70-80 % випадків, а також низька ефективність лікування таких тварин. Біологічне значення та механізми, за допомогою яких циклооксигеназа-2 приймає участь в онкогенезі, інтенсивно вивчаються в останні роки. Результати є багатообіцяючими, розширюють розуміння складних процесів і змін на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях, які сприяють прогресуванню раку. Незважаючи на вже отримані знання, багато механізмів ще не з'ясовані як в гуманній, так і ветеринарній медицині. Тому потрібні подальші дослідження для розробки ефективних методів діагностики пухлин і процедур лікування людей і тварин [32].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕНЬ:** визначити клінічну ефективність нестероїдного протизапального засобу мелоксикет у комбінації із ад'ювантною хіміотерапією за протоколом DC (доцетаксел+циклофосфамід) за злویкісних неоплазій молочної залози у кішок.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічною базою для проведення дослідження виступали приватні лікарні ветеринарної медицини «Ветсервіс» (м. Дніпро) та «Best» (м. Запоріжжя), а також державна лікарня ветеринарної медицини Шевченківського та Соборного районів міста Дніпро. Об'єкт дослідження – кішки із злоякісними неоплазіями молочної залози, віком від 2 до 17 років. Предмет дослідження – злоякісні новоутворення молочної залози.

Для формування контрольної і дослідної груп було відібрано кішок різних порід і метисів, віком від 4 до 10 років, в яких діагностовано [6, 30] злоякісні неоплазії молочної залози клінічної стадії III (T<sub>1-2</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>; T<sub>3</sub> N<sub>0-1</sub> M<sub>0</sub>). Загальна кількість тварин, які були відібрані для клінічних спостережень складала 82 особи.

Діагностичний алгоритм включав аналіз анамнестичних даних; клінічна оцінка загального стану тварини та місцевих змін ділянок розташування неоплазійних вогнищ та стану регіонарних лімфатичних вузлів; рентгенографію грудної і черевної порожнини; визначення показників крові: загальноклінічних (вміст тромбоцитів у крові) і гемостазіологічних (вміст фібриногену у плазмі крові, активованій частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення); верифікація гістопатологічних змін функціональної тканини молочної залози

Серед анамнестичних даних приймали до уваги вік кішки на момент первинного виявлення захворювання і подальшу динаміку його перебігу; раціон годівлі; кратність статевої охоти та режим використання засобів гормональної контрацепції, наявність/відсутність та регулярність в'язок; перенесені захворювання, насамперед сечо-статевої системи і ефективність їх лікування.

Перший етап клінічного дослідження онкохворої кішки передбачав визначення загального клінічного стану (апетиту, наявності/відсутності ознак інтоксикації, зокрема блювоти); вгодованості; оцінку патологічних змін в ділянці розташування пухлин (візуально, пальпаторно, зондування): величину, щільність, характер поверхні, ступінь набряку і місцевої больової реакції, наявність некрозу на поверхні і нориць; стану регіонарних лімфатичних вузлів; з'єднання з оточуючими тканинами.

Другий етап досліджень кішок із пухлинами молочної залози включав проведення візуальної діагностики та визначення стану системи гемостазу.

Рентгенографію грудної і черевної порожнин в двох проекціях проводили з метою виявлення метастазів у віддалених тканинах (за необхідності). При цьому використовували рентгенологічний апарат PLX 100, Perlong Medical Equipment.

У тварин, які входили до контрольної та дослідних груп були виключені інфекційні (зокрема, інфекційний перитоніт) та незаразні захворювання (зокрема, хвороби печінки), які супроводжуються порушенням системи гемостазу.

Екстирпація пухлин молочної залози зводилась до білатеральної мастектомії та видалення регіонарних лімфатичних вузлів із використанням височастотного біполярного електрокоагулятора «Надія-4». Операційну рану зашивали вузлуватим та П-подібним швом мефілом № 3. Післяопераційна антибіотикотерапія (протягом 7–10 днів) – цефтриаксон внутрішньом'язово у дозі 30 мг/кг один раз на добу внутрішньом'язово протягом 10 днів.

В якості контрольних були використані тварини (n=25), яким проводили оперативне видалення молочної залози і регіонарних лімфатичних вузлів без додаткової консервативної терапії в післяопераційний період. У кішок обох дослідних груп (n<sub>1</sub>=28; n<sub>2</sub>=29) по проходженню 7-8 днів після хірургічного втручання починався курс хіміотерапії, який включав: Доцетаксел «Эбеве» (діюча речовина – доцетаксел у дозі 20 мг/м<sup>2</sup>, внутрішньовенно) та Ендоксан (діюча речовина – циклофосфаміду моногідрат у дозі 200 мг/м<sup>2</sup>, внутрішньовенно). Всього проведено від 4 до 6 курсів із інтервалом 3 тижні. Крім того, тваринам другої дослідної групи призначали Мелоксивет (діюча речовина – мелоксикам у дозі 0.2 мг/кг, перорально, один раз на добу 4-6 місяців).

Аналіз клінічної ефективності проведеного лікування проводили із інтервалом від трьох (впродовж першого року) – шести (починаючи із другого року) місяців. При цьому використовували результати загальноклінічного дослідження, рентгенографії грудної та черевної порожнин в трьох проекціях (рентгенологічний апарат PLX 100, Perlong Medical Equipment), ультрасонографії черевної порожнини (апарат Toshiba XG (SSA-790A) Aplio XG), гематологічно і гемостазіологічного досліджень крові.

З метою оцінки ефективності лікування використовували показники тривалості безрецидивного періоду та загального виживання онкохворих кішок.

Визначення побічних ефектів, пов'язаних із токсичністю хіміотерапевтичного протоколу базувалось на наявності/відсутності таких клінічних ознак, як: діарея, блювота, зниженням маси тіла

та апетиту. Перед кожним курсом хіміотерапії контролювати гематологічні, біохімічні та гемостазіологічні показники крові.

Дослідження проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» (Страсбург, 1986), Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту і Ради щодо захисту тварин, які використовуються в наукових цілях та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.).

Статистичну обробку отриманих даних проводили із використанням програми Statistica 10 (StatSoft Inc., США, 2011) та поправки Бонферроні. Статистично достовірними вважали значення  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Спостереження за перебігом загоєння протягом двох тижнів (табл. 1) показали, що можливими ускладненням в цей період були: неспроможність швів, гнійне запалення в ділянці операційної рани та серома. При цьому ризик розвитку сероми у всіх трьох групах суттєво не відрізнявся, коливаючись в межах від 7 до 11 %. Ймовірність гнійного запалення операційної рани у кішок контрольної групи (мастектомія) та у тварин на фоні ад'ювантної хіміотерапії у комбінації із нестероїдним протизапальним засобом (мелоксиветом) була подібною (8 % та 7 %, відповідно), тоді як при використанні комбінації мастектомія + хіміотерапія збільшувалась в 2 рази (до 14 %). Максимальна частота неспроможності швів зареєстрована у випадку післяопераційного застосування хіміотерапії (18 % тварин). Включення до протоколу лікування нестероїдного протизапального засобу мелоксивет знижувала цей показник в 1,8 рази (до 10 %)

Таблиця 1. Післяопераційні ускладнення у кішок із пухлинами молочної залози за різних лікувальних протоколів

| Ускладнення           | Групи              |    |                                   |    |  |    |
|-----------------------|--------------------|----|-----------------------------------|----|--|----|
|                       | мастектомія (n=25) |    | мастектомія + хіміотерапія (n=28) |    | мастектомія + хіміотерапія + НПЗЗ (n=29) |    |
|                       | n                  | %  | n                                 | %  | n  | %  |
| неспроможність швів   | 4                  | 16 | 5                                 | 18 | 3  | 10 |
| гнійне запалення швів | 2                  | 8  | 4                                 | 14 | 2  | 7  |
| серома                | 2                  | 8  | 3                                 | 11 | 2  | 7  |

Серед тварин, в яких лікування зводилось лише до мастектомії відсутність прогресування захворювання констатували у 28 % особин (табл. 2). Додаткове призначення ад'ювантної хіміотерапії збільшувало зазначений показник в 1,5 рази, хіміотерапії у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом – 2,2 рази. У кішок другої дослідної груп (мастектомія + хіміотерапія + НПЗЗ), порівняно із тваринами контрольної (мастектомія) та першої дослідної (мастектомія + хіміотерапія) груп, знижувався ризик появи рецидивів в товщі ранового рубця та поряд розташованих тканинах в 2,3 та 2,1 рази, відповідно. Застосування на фоні мастектомії хіміотерапії знижувало частоту метастазування в легені в 1,6 рази, хіміотерапії і мелоксивету – в 2,0 рази. Доповнення протоколу мастектомія+хіміотерапія нестероїдним протизапальним засобом зменшувало частку тварин із неоплазійними вогнищами у легенях в 1,3 рази. Зниження в 3,5 рази ймовірності дисемінації неоплазійних клітин із формування метастатичних вогнищ у відділених м'яких тканинах встановлено у кішок, яким призначали комбінацію нестероїдних і хіміотерапевтичних засобів. Оцінка безпечності для онкохворих пацієнтів клінічно апробованих протоколів лікування дозволило встановити наступні закономірності (табл. 3).

Таблиця 2. Особливості розвитку рецидивів і метастазів у кішок за різних схем лікування

| Локалізація рецидивів/метастазів | Групи              |    |                                   |       |  |       |
|----------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|-------|--|-------|
|                                  | мастектомія (n=25) |    | мастектомія + хіміотерапія (n=28) |       | мастектомія + хіміотерапія + НПЗЗ (n=29) |       |
|                                  | n                  | %  | n                                 | %     | n  | %     |
| без прогресування                | 7                  | 28 | 12                                | 42,86 | 18                                       | 62,06 |
| рановий рубець                   | 2                  | 8  | 2                                 | 7,14  | 1  | 3,45  |
| поряд з рановим рубцем           | 2                  | 8  | 2                                 | 7,14  | 1  | 3,45  |
| віддалені м'які тканини          | 3                  | 12 | 3                                 | 10,71 | 1  | 3,45  |
| легені                           | 7                  | 28 | 5                                 | 17,87 | 4  | 13,79 |
| лімфатичні вузли                 | 2                  | 8  | 2                                 | 7,14  | 2  | 6,90  |
| кістки                           | 1                  | 4  | 1                                 | 3,57  | 1  | 3,45  |
| інші тканини                     | 1                  | 4  | 1                                 | 3,57  | 1  | 3,45  |

Включення на фоні ад'ювантного хіміотерапевтичного протоколу мелоксивету дозволило зменшити рівень побічних ефектів в 3,2 раза. При цьому застосування в післяопераційний період хіміотерапії супроводжувалось скороченням кількості кішок, в яких не реєстрували побічні ефекти, в 1,9 раза, що підтверджує виражений токсичний вплив комбінації доцетакселу і циклофосфаміду. У контрольних тварин, яким застосовували тільки мастектомію, не реєстрували блювоту та діарею, на відміну від дослідних груп. Зниження/відсутність апетиту супроводжувало ад'ювантну терапію у всіх групах. Проведення хіміотерапії у поєднанні із мелоксиветом зменшувало ризик зниження апетиту та/або відмову від корму в 1,6–1,7 раза. Застосування в складі протоколу мелоксивету дозволило знизити ризик втрати маси тіла, порівняно із мастектомією та мастектомією+хіміотерапією в 1,8 та 1,5 раза, відповідно.

Таблиця 3. Побічні ефекти протоколів лікування кішок із злоякісними пухлинами молочної залози

| Ускладнення                  | Групи              |    |                                   |       |  |       |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|-------|--|-------|
|                              | мастектомія (n=25) |    | мастектомія + хіміотерапія (n=28) |       | мастектомія + хіміотерапія + НПЗЗ (n=29) |       |
|                              | n                  | %  | n                                 | %     | n  | %     |
| відсутні побічні ефекти      | 5                  | 20 | 3                                 | 10,71 | 10                                       | 34,48 |
| блювота                      | -                  | -  | 4                                 | 14,29 | 4  | 13,79 |
| діарея                       | -                  | -  | 2                                 | 7,14  | 2  | 6,90  |
| зниження/відсутність апетиту | 9                  | 36 | 9                                 | 32,14 | 6  | 20,69 |
| зменшення маси тіла          | 11                 | 44 | 10                                | 35,71 | 7  | 24,14 |

Дослідження показників крові протягом 14 днів після мастектомії дозволило встановити наступні закономірності (табл. 4). Доопераційний період характеризувався низькою концентрацією тромбоцитів у крові кішок із злоякісними пухлинами молочної залози ( $P < 0,001$ ). Протягом перших 3 діб після проведення мастектомії їх вміст не зазнавав суттєвих змін, коливаючись в межах від  $198 \pm 29$  до  $205 \pm 33$  Г/л. Подальші спостереження засвідчили динамічне відновлення концентрації тромбоцитів у контрольній (мастектомія) та другій дослідній (мастектомія + хіміотерапія + НПЗЗ) групах на 14 та 10 добу відповідно. Незважаючи на те, що у тварин зазначених груп показники концентрації тромбоцитів у плазмі крові, порівняно із клінічно здоровими тваринами, були достовірно нижчими ( $P < 0,001$ ), але вони знаходились в межах фізіологічних показників (280-590 Г/л). При цьому на 10 добу вміст тромбоцитів у тварин, які отримували хіміотерапію і мелоксивет перевищував відповідні показники у контролі в 1,3 раза ( $P < 0,001$ ), першій дослідній групі – 1,4 раза ( $P < 0,001$ ), на 14 добу – в 1,2 ( $P < 0,01$ ) та 1,5 раза ( $P < 0,001$ ), відповідно.

Злоякісне пухлинне ураження молочної залози у кішок характеризується подовженням активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), показник середньої тривалості перевищувала референтні значення в 1,8 раза ( $P < 0,001$ ). Після мастектомії у тварин дослідних і

контрольної груп відбувалось різке прискорення АЧТЧ до значень, які були нижчими фізіологічної норми в 1,7-1,8 раза ( $P<0,001$ ). У контрольних кішок та за використання ад'ювантної хіміотерапії тривалість активованого часткового тромбoplastинового часу залишалась високою протягом післяопераційного періоду, тоді як її відновлення констатували при включенні до протоколу лікування нестероїдного протизапального засобу мелоксивет: на 14 добу спостереження показник становив  $30,1\pm 2,3$  с, що перевищує значення контрольної і першої дослідної груп в 1,8 та 1,6 раза, відповідно ( $P<0,001$ ).

Таблиця 4. Динаміка коагуляційного потенціалу за різних протоколів лікування кішок із злюкисними пухлинами молочної залози

| Період спостереження, доба                     | Група                         |                                   |   |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|---|
|  | контрольна мастектомія (n=25) | мастектомія + хіміотерапія (n=28) | дослідна мастектомія+хіміотерапія + НПЗЗ (n=29) |
| Концентрації тромбоцитів у крові, Г/л          |                               |                                   |   |
| клінічно здорові (n=17)                        | 430±24                        |                                   |   |
| до операції                                    | 219±33***                     |                                   |   |
| 3  | 198±29***                     | 203±24***                         | 205±33***                                       |
| 7  | 186±19***                     | 179±11***                         | 192±17***                                       |
| 10   | 199±20***                     | 180±29***                         | 259±28***○○○○                                   |
| 14   | 267±18***                     | 216±21***                         | 322±31***○○○○                                   |
| Активований частковий тромбoplastиновий час, с |                               |                                   |   |
| клінічно здорові (n=17)                        | 28,3±2,3                      |                                   |   |
| до операції                                    | 51,4±6,2***                   |                                   |   |
| 3  | 15,3±1,7***                   | 16,5±1,8***                       | 16,1±1,7***                                     |
| 7  | 15,9±1,9***                   | 17,1±0,8***                       | 16,6±1,3***                                     |
| 10   | 16,8±2,0***                   | 17,0±0,9***                       | 19,4±1,1***                                     |
| 14   | 17,1±1,4***                   | 18,6±1,2***                       | 30,1±2,3○○○○                                    |
| Протромбіновий індекс, %                       |                               |                                   |   |
| клінічно здорові (n=17)                        | 96,2±7,5                      |                                   |   |
| до операції                                    | 123,5±17,9                    |                                   |   |
| 3  | 216,3±20,7***                 | 224,9±23,8***                     | 221,8±19,9***                                   |
| 7  | 195,6±16,8***                 | 247,7±12,7***                     | 184,6±15,4***○○○                                |
| 10   | 188,3±10,4***                 | 230,1±17,9***                     | 173,2±13,3***○○○                                |
| 14   | 179,8±15,2***                 | 203,6±13,8***                     | 159,1±11,5○○○                                   |
| Міжнародне нормалізоване відношення (INR)      |                               |                                   |   |
| клінічно здорові (n=17)                        | 0,7±0,03                      |                                   |   |
| до операції                                    | 0,9±0,05                      |                                   |   |
| 3  | 1,6±0,09***                   | 1,6±0,05***                       | 1,5±0,09***                                     |
| 7  | 1,6±0,02***                   | 1,9±0,03***                       | 1,4±0,04***○○○○                                 |
| 10   | 1,3±0,05***                   | 1,7±0,06***                       | 1,1±0,02***○○○○                                 |
| 14   | 1,2±0,04***                   | 1,4±0,04***                       | 0,8±0,06○○○                                     |
| Фібриноген, г/л                                |                               |                                   |   |
| клінічно здорові (n=17)                        | 3,3±0,36                      |                                   |   |
| до операції                                    | 7,9±0,89***                   |                                   |   |
| 3  | 1,5±0,07***                   | 1,4±0,05***                       | 1,6±0,06***                                     |
| 7  | 1,6±0,08***                   | 1,3±0,09***○○                     | 1,7±0,06***                                     |
| 10   | 1,6±0,03***                   | 1,4±0,07***                       | 2,6±0,26***○○○○                                 |
| 14   | 1,5±0,06***                   | 1,6±0,02***                       | 3,1±0,18○○○○                                    |

\*\*\* –  $P<0,001$  – відносно середнього показника клінічно здорових тварин

○○ –  $P<0,01$ ; ○○○ –  $P<0,001$  – порівняно із контролем (мастектомія)

○○○ –  $P<0,001$  – порівняно із кішками, яким призначали хіміотерапію

Середні показники протромбінового індексу та міжнародного нормалізованого відношення (INR) перед проведенням лікування знаходились біля верхніх кордонів фізіологічної норми. Хірургічне втручання у всіх групах призвело до достовірного збільшення значень протромбінового індексу в 1,8 раза ( $P < 0,001$ ). У тварин контрольної групи в подальшому реєстрували динамічне зниження протромбінового індексу, але на момент завершення спостереження його показник перевищував референтні в 1,5 рази ( $P < 0,001$ ). У тварин першої дослідної групи хіміотерапія на 7 добу призвела до підвищення протромбінового індексу на 10 % (порівняно із даними на 3 добу післяопераційного періоду) із наступним його зменшенням, але без відновлення. Кішки, яким на тлі мастектомії і хіміопротоколу застосовували мелоксикам продемонстрували нормалізацію протромбінового індекса на 14 добу. При цьому, порівняно із кішками, які отримували хіміотерапію, нестероїдний протизапальний засіб забезпечував більш швидке купування запальної реакції, що проявилось нижчими в 1,3 рази ( $P < 0,001$ ) показниками протромбінового індексу на 7, 10 і 14 добу.

Подібна динаміка спостерігалась стосовно показників міжнародного нормалізованого відношення (INR). Після його підвищення на 3 добу після мастектомії в 1,7-1,8 раза у тварин всіх груп ( $P < 0,001$ ), спостерігалась тенденція до його нормалізації. Встановлено, що мелоксикет забезпечив більш швидке зниження значень міжнародного нормалізованого відношення та його нормалізацію на 14 добу. В інших групах на момент завершення спостереження (на 14 добу) даний показник перевищував референтні значення в 1,3-1,6 рази ( $P < 0,001$ ).

Вміст у плазмі крові кішок із злякисними пухлинами молочної залози фібриногену перевищував середнє референтне значення в 2,4 рази ( $P < 0,001$ ). Хірургічне втручання супроводжувалось достовірним зниженням концентрації фібриногену у всіх групах ( $P < 0,001$ ) не тільки відносно доопераційного рівня (в 4,9-5,6 разів), а й показників клінічно здорових тварин (в 2,1-2,8 разів). В подальшому протягом 14 днів спостереження у кішок після мастектомії та за протоколу мастектомія+хіміотерапія вміст фібриногену у плазмі крові залишався стабільно низьким ( $P < 0,001$ ), коливаючись в межах  $1,5 \pm 0,06$ - $1,6 \pm 0,08$  та  $1,3 \pm 0,09$ - $1,6 \pm 0,02$  г/л, відповідно. Початок проведення хіміотерапії обумовлював на 7 добу спостереження нижчу концентрацію фібриногену ( $P < 0,01$ ), порівняно із контрольними тваринами та пацієнтами (в 1,2 раза), які додатково отримували нестероїдний протизапальний засіб мелоксикет (в 1,3 раза). У кішок, яким на тлі мастектомії призначали ад'ювантну терапію за протоколом доцетаксел+циклофосамід та інгібітор циклооксигенази-2 мелоксикет, на 10 добу спостереження вміст фібриногену становив  $2,6 \pm 0,26$  г/л, що нижче середнього показника клінічно здорових тварин в 1,3 рази ( $P < 0,001$ ), але знаходиться в межах референтних значень, а також достовірно ( $P < 0,001$ ) перевищував показники пацієнтів контрольної (в 1,6 раза) і першої дослідної (в 1,9 раза) груп. На момент закінчення спостереження (14 доба після мастектомії) відновлення концентрації фібриногену у плазмі крові констатували лише у тварин, які отримували мелоксикет. При цьому його вміст достовірно ( $P < 0,001$ ) перевищував показники у кішок після мастектомії та при застосуванні протоколу мастектомія+хіміотерапія в 2,1 та 1,9 рази, відповідно.

Незважаючи на активне вивчення протягом останніх 10 років канцерогенезу за неоплазій молочної залози у котів, не досягнуто значного прогресу як у діагностиці, так і лікуванні. Проводиться пошук перспективних діагностичних критеріїв, які б корелювали із вже визнаними гістопатологічними та молекулярними маркерами та були придатними для ранньої верифікації пухлин молочної залози у кішок, а також контролю перебігу захворювання. Зокрема, прогностичне значення експресії Ki-67, яка корелює із гістологічним ступенем пухлини і мітотичним індексом, потребує підтвердження [17].

Агресивність злякисних неоплазій молочної залози, обумовлена високою ймовірністю місцевого рецидиву та метастазування, обґрунтовує доцільність застосування на фоні хірургічного підходу допоміжних способів лікування (хіміотерапії, нестероїдних протизапальних засобів). Найбільш поширеним у клінічній практиці є використання хіміотерапевтичних протоколів з 5-фторурацилом/циклофосамідом або карбоплатином/циклофосамідом [31].

Одним із перших кроків у дослідженні ефективності нестероїдних протизапальних засобів у лікуванні раку є поєднання їх із хіміотерапевтичними засобами. Така комбінація фармакологічних засобів обґрунтовується можливістю «обходу» механізмів резистентності до хіміотерапії. Дослідження, що вивчають протиракову дію нестероїдних протизапальних засобів на клітинних лініях і моделях ксенотрансплантата, показали пригнічення ангиогенезу, проліферації, інвазивного росту та біологічних ланок рецептор-опосередкованого апоптозу [8].

Незважаючи, що окремі публікації підтверджують безпечність лише короткочасного застосування нестероїдних протизапальних засобів (карпрофену, флуніксину, кетопрофену, мелоксикаму та толфенамової кислоти) у кішок [20], нами отримано інші результати, які свідчать про низьку частоту побічних ефектів при довготривалому їх використанні. Серед побічних реакцій,

викликаних нестероїдними протизапальними засобами, найчастішою причиною припинення терапії або розгляду альтернативного лікування є шлунково-кишкові розлади, а також зниження функції тромбоцитів [25]. Отримані нами результати засвідчили низький ризик таких ускладнень навіть за довготривалого призначення селективних нестероїдних протизапальних препаратів. Незначний ризик побічних ефектів при застосуванні у котів мелоксикаму узгоджується із повідомленням Charlton et al. [7], які реєстрували їх лише у 18% випадків в середньому через 448 днів на фоні коливання гематологічних і біохімічних показників в межах фізіологічної норми та свідчить про добру клінічну переносимість мелоксикаму.

Підтверджено клінічну ефективність застосування тривалого застосування мелоксикаму у комбінації із хіміотерапією та хірургічним втручанням, про що повідомляли Borrego et al. [4]: пероральне призначення мелоксикаму протягом невизначеного терміну одночасно із хіміотерапією доксорубіцином дозволило збільшити середній час виживання Каплана-Майєра до 460 днів, середній інтервал без захворювання Каплана-Майєра – до 269 днів на фоні відсутності виражених ознак азотемії у 20 із 23 кішок.

Нестероїдні протизапальні препарати рідко використовуються у кішок через загрозу ураження нирок; однак останні дослідження демонструють переносимість низьких доз мелоксикаму. У поєднанні з тоцеранібом доза мелоксикаму 0,02 мг/кг кожні 24 години була безпечною та добре переносилася, жодна кішка не була виключена через побічні ефекти від комбінації препаратів. Більшість котів продемонстрували клінічну користь зі стабільними або помірними покращеннями розмірів пухлини, якості життя та показників болю [19].

Нестероїдні протизапальні засоби в ретроспективних дослідженнях продемонстрували потенціал як допоміжної терапії для лікування деяких видів раку у домашніх тварин. У багатьох випадках лікування нестероїдними протизапальними засобами показало збільшення середнього часу виживання та покращення якості життя тварин. Проте, окремі специфічні комбінації, такі як цисплатин-піроксикам, супроводжувались високим рівнем побічних ефектів. Тому в подальшому доцільним є проведення багатоінституційних випробувань на тваринах, щоб збільшити кількість випадків і забезпечити кращий статистичний аналіз з адекватними контрольними групами [3]. Проте, Petrucci et al. [27] визнали недоведеною ефективність ад'ювантної метронуомної терапії карциноми молочної залози котів комбінацією циклофосфаміду та мелоксикаму, яка не підвищила показники виживання за високого рівня токсичності (39,1%).

Проте, Veam et al [1] показали широку поширеність відсутності експресії циклооксигенази-2 у більшості котячих новоутворень, що, на їх думку, може свідчити про низький потенціал протипухлинної дії їх інгібіторів. de Menine et al. [9] повідомляють, що проведення ад'ювантної хіміотерапії разом із інгібітором циклооксигенази-2 у кішки після білатеральної мастектомії за крибриформної карциноми молочної залози реєстрували місцевий неоперабельний рецидив новоутворення.

Корисним та важливим діагностичним показником новоутворень молочної залози є їх гістологічне оцінювання. Наразі для кішок адаптована система класифікації Елстона та Елліса, яка визначає три морфологічні характеристики: утворення каналців, ядерний плеоморфізм і мітотичний індекс [15]. Але гістологічне оцінювання не дозволяє об'єктивно прогнозувати післяопераційний перебіг та подальший розвиток захворювання.

Перспективним напрямком є використання в якості прогностичних маркерів гемостазіологічних показників. Встановлені у кішок за неоплазій молочної залози розлади системи гемостазу узгоджуються із інформацією, оприлюдненою Peterson et al. [26] щодо того, що гемостазіологічні аномалії (зокрема, тромбоцитопенія, подовження активованого часткового тромбопластинового та протромбінового часу), які реєструвались в 69 % тварин, можуть бути обумовлені канцерогенезом. Наші результати узгоджуються із даними Ralph & Brainard [28], згідно яким дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові може варіювати від протромботичного до геморагічного фенотипу, які в окремих випадках наявні одночасно. У більшості тварин ДВЗ-синдром розпізнають за наявності гематологічних змін (зниження кількості циркулюючих тромбоцитів разом із подовженням активованого часткового тромбопластинового часу на 20–30%). Можливість діагностики дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові виявилось складним завданням, особливо у ветеринарії, де міжвидові відмінності призводять до фенотипічної мінливості.

Розвиток синдрому внутрішньосудинного згортання крові, який характеризується подовженням протромбінового та активованого часткового тромбопластинового часу, наявність продуктів розпаду фібрину, низькою концентрацією фібриногену в плазмі і тромбоцитопенією



(<160000 тромбоцитів/мкл), за неоплазійних захворювань підтверджують Estrin et al. [11]. При цьому за даними дослідників в онкохворих котів виживаність складала 7 %.

## ВИСНОВКИ

1. Оцінка різних протоколів лікування кішок із злоякісними новоутвореннями молочної залози засвідчила, що включення на тлі мастектомії і хіміотерапії доцетакселом і циклофосфамідом нестероїдного протизапального засобу мелоксивет знижувало ризик неспроможності швів, порівняно із тваринами, яким проводили мастектомію в 1,6 раза, ад'ювантну хіміотерапію – в 1,8 раза. Крім того, більш динамічне зменшення запальної реакції під впливом мелоксивету на тлі ад'ювантної хіміотерапії обумовлювало зменшення ймовірності гнійного запалення операційного шва в 2 рази.
2. Комбінація мастектомія+хіміотерапія+мелоксивет забезпечувала збільшення частки тварин без прогресування захворювання з 28 % (мастектомія) та 42,86 % (мастектомія+хіміотерапія) до 62,06 %, частоту розвитку: рецидиву в товщі рубця та/або поряд розташованих тканинах з 7,14 до 3,45%, метастазування у віддалені тканини – з 10,71 до 3,45 %.
3. Призначення нестероїдного протизапального засобу мелоксивет на тлі мастектомії і хіміотерапії зменшувало токсичний ефект доцетакселу і циклофосфаміду, що проявлялось скороченням частки тварин із зниженим апетитом до 20,69 %, зменшенням маси тіла – до 24,14 %. При цьому кількість кішок, в яких були відсутні побічні ефекти збільшувалось до 34,48 %.
4. Застосування мелоксивету супроводжувалось більш швидкою нормалізацією: концентрації у крові тромбоцитів і фібриногену, показників активованого часткового тромбопластинового часу, протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого відношення.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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. doi: 10.1354/vp.40-5-496
2. Birkbeck, R., Humm, K., & Cortellini, S. (2019). A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 60(11), 641–655. doi: 10.1111/jsap.13068
3. Bishop, B. F., & Ngo, S. N. (2018). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs as Chemopreventive Agents: Evidence from Cancer Treatment in Domestic Animals. *Annual Research & Review in Biology*, 26(1), 1–13. doi: 10.9734/ARRB/2018/40829
4. 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. doi: 10.1111/j.1476-5829.2009.00194.x
5. Carroll, G. L., & Simonson, S. M. (2005). Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(6), 347–354. doi: 10.5326/0410347
6. Cassali, G. D., Campos, C. B., Angélica, C. B., Alessandra, E. A., Gleidice, E. L., Karine, A. D., Andriago, B. D., Bruno, C., Fernanda, V. A. C., Renata, S., Giovana, W. D., Cristina, G. F., Enio, F., Breno, S. S., Carlos, H. C., Danielle, N. S., Emanuel, F. M., Stéfane, V.T., Fernanda, C. N., Karen, Y. R. N. (2018). Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Feline Mammary Tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 55(2), 1–17.
7. Charlton, A. N., Benito, J., Simpson, W., Freire, M., & Lascelles, B. D. (2013). Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(8), 678–690. doi: 10.1177/1098612X12473994
8. De Groot, D. J. A., De Vries, E. G. E., Groen, H. J. M., & De Jong, S. (2007). Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Critical reviews in oncology/hematology*, 61(1), 52–69. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.001
9. de Menine, N. P. M., Araújo, G. G. A. D. S., & Wulff, M. D. L. (2021). Mammary cribriform carcinoma in a feline patient: case report. *PUBVET*, 15 (9), MC4924
10. Doré M. (2011). Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary pathology*, 48(1), 254–265. doi: 10.1177/0300985810379434
11. Estrin, M. A., Wehausen, C. E., Lessen, C. R., & Lee, J. A. (2006). Disseminated intravascular coagulation in cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(6), 1334–1339. doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb00747.x

12. Ferreira T, Faustino-Rocha AI, Gaspar VM, Medeiros R, Mano JF, and Oliveira PA (2024) Contribution of non-steroidal anti-inflammatory drugs to breast cancer treatment: In vitro and in vivo studies, *Veterinary World*, 17(5): 1052–1072 doi: 10.14202/vetworld.2024.1052-1072
13. Giménez, F., Hecht, S., Craig, L. E., & Legendre, A. M. (2010). Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of feline medicine and surgery*, 12(3), 214–224. doi: 10.1016/j.jfms.2010.01.004
14. Gregório, H., Magalhães, T. R., Pires, I., Prada, J., Carvalho, M. I., & Queiroga, F. L. (2021). The role of COX expression in the prognostication of overall survival of canine and feline cancer: A systematic review. *Veterinary medicine and science*, 7(4), 1107–1119. doi: 10.1002/vms3.460
15. Goldschmidt, M. H., Peña, L., & Zappulli, V. (2016). Tumors of the mammary gland. *Tumors in domestic animals*, 723–765. doi: 10.1002/9781119181200.ch17
16. Gurpinar, E., Grizzle, W. E., & Piazza, G. A. (2013). COX-independent mechanisms of cancer chemoprevention by anti-inflammatory drugs. *Frontiers in oncology*, 3, 181. doi: 10.3389/fonc.2013.00181
17. Hughes, K., & Dobson, J. M. (2012). Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 194(1), 19–26. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.05.008
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. doi: 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. doi: 10.1177/1098612X211067023
20. 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. doi: 10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x
21. Mathews, K. A. (2002). Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 12(2), 89–97. doi: 10.1046/j.1435-6935.2002.00007.x
22. 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 molecular markers. *Breast cancer research and treatment*, 98(1), 115–120. doi: 10.1007/s10549-005-9138-z
23. 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. doi: 10.1111/vco.12096
24. Morris, J. (2013). Mammary tumours in the cat: size matters, so early intervention saves lives. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(5), 391–400. doi: 10.1177/1098612X13483237
25. Papich, M. G., & Messenger, K. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary anaesthesia and analgesia: The fifth edition of Lumb and Jones*, 227–243. doi: 10.1002/9781119421375.ch12
26. Peterson, J. L., Couto, C. G., & Wellman, M. L. (1995). Hemostatic disorders in cats: a retrospective study and review of the literature. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), 298–303. doi: 10.1111/j.1939-1676.1995.tb01088.x
27. Petrucci, G. N., Henriques, J., Lobo, L., Vilhena, H., Figueira, A. C., Canadas-Sousa, A., Dias-Pereira, P., Prada, J., Pires, I., & 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. doi: 10.1111/vco.12660
28. Ralph, A. G., & Brainard, B. M. (2012). Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it. *Topics in companion animal medicine*, 27(2), 65–72. doi: 10.1053/j.tcam.2012.06.004
29. Rueda, J. R., Porto, C. D., Franco, R. P., da Costa, I. B., Bueno, L. M. C., Girio, R. J. S., ... & Repetti, C. S. F. (2024). Mammary neoplasms in female dogs: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Veterinárni medicína*, 69(4), 99. doi: 10.17221/4/2024-VETMED
30. Owen LN. TNM Classification of tumors in domestic animals. Geneva: World Health Organization. 1980.
31. Stancu, A., Cristea, A., & Lescai, D. (2020). Mammary tumors in dogs and cats. *Romanian Journal of Veterinary Medicine & Pharmacology*, 2 (22), 78–87
32. Szweda, M., Rychlik, A., Babińska, I., & Pomianowski, A. (2019). Significance of cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Journal of Veterinary Research*, 63(2), 215–224.
33. Tsuji, S., Tsujii, M., Kawano, S., & Hori, M. (2001). Cyclooxygenase-2 upregulation as a perigenetic change in carcinogenesis. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 20(1), 117–129.

**OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC  
MEASURES FOR MALIGNANT NEOPLASIA OF THE  
MAMMARY GLANDS IN CATS**

M. Herhaulov, D. Bilyi

*Dnipro State Agrarian and Economic University*

The relevance of the problem of treating cats with malignant neoplasia of the mammary gland is related to the significant spread of neoplasms; the absolute advantage of their malignant types, which are characterized by high aggressiveness; insufficient treatment efficiency. Adjuvant chemotherapy with docetaxel and cyclophosphamide reduced the risk of disease progression by 1.5 times, its combination with meloxicam – by 2.2 times. Supplementation of the chemotherapeutic protocol with cyclooxygenase-2 inhibitor reduced the probability of recurrence in the thickness of the wound scar and adjacent tissues by 2.1 times, distant soft tissues by 3.1 times, lungs by 1.3 times. The inclusion of the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in the chemotherapy protocol for the treatment of cats with malignant mammary gland tumors ensured a faster dynamic reduction of the inflammatory reaction, which was confirmed by a reduction in the recovery time of such hemostasiological parameters as the duration of the activated partial thromboplastin time, prothrombic index, international normalized ratio, as well as fibrinogen content and platelet concentrations.

**Keywords:** cats, neoplasms, mammary gland, mastectomy, chemotherapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hemostasis system.