

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY



УДК 616-006.04

Оригинальное эмпирическое исследование

<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-4-37-44>

Морфометрические параметры опухоли молочной железы как новые критерии в дифференцировке гистологических типов у собак

Д.Б. Галустян , О.В. Дилекова

Ставропольский государственный аграрный университет, г. Ставрополь, Российская Федерация

✉ Noobitoys@gmail.com

EDN: GMHKNC

Аннотация

Введение. Опухоли молочных желёз у собак являются широко распространённой патологией, регистрируемой в 20–30 % случаев от всех обращений в ветеринарные клиники. Злокачественные новообразования молочных желёз имеют специфические структурные изменения ткани, с характерными морфологическими преобразованиями клеточного, ядерного, стромально-паренхиматозного и сосудистых компонентов. Однако на сегодняшний день в мире нет обширных и глубоких исследований в данном направлении, что затрудняет или делает невозможным лабораторную диагностику опухолей с исследованием морфометрических параметров. Целью исследования является установление значимых морфометрических параметров для дифференцировки гистологических типов опухолей молочной железы у собак при постановке диагноза.

Материалы и методы. Материалом для исследования, проходившего в период с 2022 по 2023 гг., служили экцизионные биоптаты (n=15), полученные после унилатеральной мастэктомии у собак. Обзорные препараты показали признаки трех основных гистологических типов опухоли, из которых были сформированы группы: тубулярная (n=5), медулярная (n=5) и солидная (n=5). Выборка исследуемых гистологических типов, представленная тремя группами, была подразделена на основные категории морфометрических параметров — клеточных и ядерных (тубулярная (n=995), медулярная (n=995), солидная (n=995)), стромально-паренхиматозных (тубулярная (n=154), медулярная (n=154), солидная (n=154)) и сосудистых (тубулярная (n=1233), медулярная (n=1233), солидная (n=1233)). Для установления статистически значимых различий среди исследуемых показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллеса как его непараметрический аналог. Анализ полученных результатов был интерпретирован, исходя из рассчитанных F-критериев.

Результаты исследования. Площадь ядер медулярной карциномы больше в сравнении с тубулярной ($p<0,01$) и солидной ($p=0,000$), размеры ядер тубулярной карциномы больше солидной ($p=0,000$). Наибольший показатель ядерно-цитоплазматического отношения установлен в медулярной карциноме ($p=0,000$), наименьший — в солидной карциноме ($p=0,000$). Диаметр сосудов солидной карциномы превышает показатели в сравнении с тубулярной ($p=0,000$) и медулярной ($p=0,000$), а показатели диаметра сосудов тубулярной карциномы незначительно больше медулярной ($p=0,001$).

Обсуждение и заключение. Все исследуемые гистологические типы опухолей имели статистически значимые различия, что делает возможным их дифференцировку при исследовании морфометрических параметров ткани. При этом не все сформированные группы морфометрических критериев продемонстрировали наличие статистической значимости и требуют дальнейшего исследования. Стромально-паренхиматозная группа морфометрических параметров имела наименее эффективные дифференциальные свойства. Клеточная и ядерная группа показала наибольшую критериальную ценность благодаря наличию специфических различий среди всех типов опухоли. Наиболее значимыми морфометрическими параметрами из данной группы оказались площадь ядра и ядерно-цитоплазматическое отношение. Группа сосудистых параметров оказалась высокоспецифичной и, следовательно, второй диагностически значимой группой морфометрических критериев. Среди данных показателей наибольшая диагностическая ценность была выявлена при анализе диаметра сосудов.

Ключевые слова: морфометрические критерии, ядерно-цитоплазматическое отношение, стромально-паренхиматозное отношение, индекс васкуляризации

© Галустян Д.Б., Дилекова О.В., 2024

Для цитирования. Галустян Д.Б., Дилекова О.В. Морфометрические параметры опухоли молочной железы как новые критерии в дифференцировке гистологических типов у собак. *Ветеринарная патология*. 2024;24(4):37–44. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-4-37-44>

Original Empirical Research

Morphometric Parameters as the New Differentiation Criteria of Histological Types of Mammary Gland Tumour in Dogs

Dmitry B. Galustyan , Olga V. Dilekova 

Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russian Federation

✉ Noobitoys@gmail.com

Abstract

Introduction. Canine mammary gland tumour is a widespread pathology registered in 20–30% of all the cases admitted to the veterinary clinics. Malignant mammary gland neoplasms cause the specific structural changes in the tissue, with the specific morphological transformations of the cellular, nuclear, parenchymatous-stromal and vascular components. However, currently, in the world there are no extensive and in-depth studies in this field, therefore the laboratory diagnostics of tumours using the examination of the morphometric parameters is difficult or impossible. The aim of the present research is to establish the significant morphometric parameters enabling differentiation of the histological types of canine mammary gland tumours in the course of diagnostics.

Materials and Methods. The research was conducted from 2022 to 2023 and based on investigation of the excisional biopsy specimens (n=15) obtained after unilateral mastectomy in dogs. The review specimens demonstrated the signs of three main histological types of tumour, which formed the respective groups: tubular (n=5), medullary (n=5) and solid (n=5). The sample of the studied histological types represented by three groups was subdivided into the main categories of morphometric parameters – cellular and nuclear (tubular (n=995), medullary (n=995), solid (n=995)), parenchymatous-stromal (tubular (n=154), medullary (n=154), solid (n=154)) and vascular (tubular (n=1233), medullary (n=1233), solid (n=1233)). To establish the statistically significant differences among the studied parameters, a single-factor analysis of variance and its non-parametric analogue — the Kruskal-Wallis test, were used. The obtained results were analysed by interpretation of the calculated F-test.

Results. The area of the medullary carcinoma nuclei was larger compared to the tubular ($p<0.01$) and solid ($p=0.000$), the size of tubular carcinoma nuclei was larger than that of the solid ($p=0.000$). The highest nuclear-cytoplasmic ratio was determined in medullary carcinoma ($p=0.000$), the lowest — in solid carcinoma ($p=0.000$). The diameter of solid carcinoma vessels exceeded that of tubular ($p=0.000$) and medullary ($p=0.000$), and the diameter of tubular carcinoma vessels was slightly larger than that of medullary ($p=0.001$).

Discussion and Conclusion. All the studied histological types of tumours had statistically significant differences, which makes it possible to differentiate them when examining the morphometric parameters of the tissue. However, not all of the formed categories of morphometric parameters had demonstrated the statistical significance and require further study. The parenchymatous-stromal category of morphometric parameters had the least efficient differential properties. The cellular and nuclear category showed the greatest differential value due to availability of the specific differences distinguishable among all other tumour types. The most significant morphometric parameters in this group were the area of the nucleus and the nuclear-cytoplasmic ratio. The vascular category of parameters turned out to be highly specific and, therefore, the second diagnostically significant category of morphometric parameters. In this category of parameters, the vessel diameter proved to be of the greatest diagnostic value.

Keywords: morphometric criteria, nuclear-cytoplasmic ratio, parenchymatous-stromal ratio, vascularization index

For Citation. Galustyan DB, Dilekova OV. Morphometric Parameters as the New Differentiation Criteria of Histological Types of Mammary Gland Tumour in Dogs. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2024;24(4):37–44. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-4-37-44>

Введение. Опухоли молочных желёз у собак встречаются в 20–30 % случаев и составляют 1/4 от всех патологий, регистрируемых в ветеринарных клиниках, что красноречиво свидетельствует о важности исследований в этом направлении. Salas Y. с соавторами на базе мексиканских клиник установили, что опухоли молочных желёз встречаются в 16,8 % случаев от всех патологий у собак [1]. По

данным Rodríguez J., количество случаев опухолей молочных желёз за период с 2003 по 2020 гг. увеличилось с 13,6 % до 26,9 % соответственно [2]. Varney D. установил, что за 2016 г. в Соединенном Королевстве 1340,7 случаев опухолей приходилось на 100 000 собак [3]. В Таиланде с 2012 по 2019 гг. 24,5 % всех отобранных биопсий выявили опухоли молочных желёз [4]. В России отсутствует регистр

онкологических заболеваний у собак, однако, по частным данным о локальной распространённости, регистрируется около 24 % опухолей.

Процесс малигнизации опухолей молочных желёз ведёт к специфическим изменениям структуры ткани, что позволяет определять гистологическую идентичность типов опухолей. Микроскопически можно обнаружить изменения на тканевом и клеточном уровне. Часто ключевую роль, связанную с озлокачиванием в патогенезе опухолей, играет усиленный рост соединительной ткани, изменяющий соотношение стромального и паренхиматозного компонентов [5]. Также наблюдаются изменения в форме и размерах клеток и ядер, что свидетельствует об активных синтетических и миграционных свойствах клеток, характерных для малигнизированных новообразований [6, 7]. Увеличивается сосудистый компонент, характеризующий усиление васкуляризации, как правило, обнаруживаемое при злокачественных опухолях [8, 9].

Данные параметры исследуются количественным путём [10], что минимизирует субъективность при постановке диагноза, который нередко может оказаться неверным ввиду большой доли человеческого фактора. Так, Andrew A. Renshaw с соавторами обнаружил, что среди 1131 установленных диагнозов 2 % были ложноотрицательными [11], а Yamaguchi R. с соавторами установил, что среди 5693 случаев цитологических исследований 20 % диагнозов были интерпретированы неверно [7]. Тем не менее важность обнаружения количественных изменений перечисленных компонентов опухолевой ткани была частично подтверждена рядом авторов. Так, Conner S. с соавторами, проводя исследования над клеточными линиями, установил, что наибольшей онкогенностью обладают клетки неправильной и продолговатой формы, о чём может свидетельствовать изменение эксцентриситета, но размеры клеток не оказывали сильного влияния на результаты исследования [6]. Zhao J. с соавторами обнаружил, что ядерный и клеточный эксцентриситет, форма, размеры клетки и ядра в нейроэндокринных опухолях имеют соответствия между определёнными морфометрическими параметрами и степенью злокачественности [13]. Авторы в данных исследованиях делали упор на детальное изучение морфометрических особенностей клетки и ядра, что с учётом ранее обозначенных процессов в опухолевом очаге, затрагивающих большую часть структурных элементов ткани, не учитывает комплексность факторов, также влияющих на формирование опухоли. Таким образом, необходима проверка гипотезы о том, что измерение морфометрических параметров тканевых, клеточных и сосудистых компонентов является диагностически значимым для дифференцировки различных гистологических типов опухолей.

Целью данного исследования является установление значимых морфометрических параметров для дифференцировки гистологических типов опухолей молочной железы у собак при постановке диагноза.

Материалы и методы. Исследование было проведено в период с 2022 по 2023 гг. на кафедре паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии имени профессора С.Н. Никольского и на базе Научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», а также в клиниках г. Ставрополя: ИП Шаламова Е.В., ветеринарная клиника «Колибри», ИП Заиченко И.В., Ветеринарный центр им. Пирогова, ИП Идея В.С., ветеринарная клиника «Вет Семья».

Материалом для исследования служили эксцизионные биоптаты ($n=15$), полученные после унилатеральной мастэктомии у собак. Опытные образцы после проведения хирургической операции в течение 30 минут подвергались гистологической вырезке в области опухолевого очага с захватом окружающих здоровых тканей в радиусе 1 см. Полученный материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (Биовитрум®, Россия) в течение 48 часов, после чего образцы подвергались рутинной гистологической проводке и заливке в вакуумном гистологическом процессоре Tissue-Tek® VIP 5 Jr и модульной системе заливки парафином Tissue-Tek® TEC 5 (Sakura, Япония). Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм получали с помощью ротационного микротомы Accu-Cut SRM 200 (Sakura, Япония) на автоматизированном микротомном столе Microtome Bench (Bio Optica, Италия). Для обзорного исследования препараты окрашивали гематоксилином и эозином с помощью автостейнера Tissue-Tek Prisma (Sakura, Япония), а также по методу Маллори для выявления стромального компонента («Биовитрум», Россия).

Микроскопические исследования осуществляли на микроскопе Olympus BX53 (Япония), при увеличении 4×, 10×, 60×, оцифровывание препаратов было проведено с помощью встроенной цифровой камеры Olympus SC50 (Япония) в программной среде для микроскопической съёмки Olympus Cellsens Entry (Япония).

Обзорные препараты были разделены на три основных гистологических типа опухолей, из которых были сформированы группы: тубулярная ($n=5$), для которой характерна тубулярная структура с низкой митотической активностью и редким ядерным полиморфизмом; солидная ($n=5$), характеризующаяся кластерами клеток, расположенными в стромах; и медуллярная ($n=5$), для которой характерны солидный рост с чётко отграниченными краями, высокая митотическая активность, наличие крупных клеток, содержащих большое количество цитоплазмы, округлых клеток, плеоморфных везикулярных ядер, содержащих обычно до нескольких ядрышек [13].

Морфометрические измерения ядерного и клеточного эксцентриситета через фокусное расстояние, площади ядра и клетки, диаметра и площади кровеносных сосудов, площади паренхиматозного и стромального компонента ткани, проводили с помощью программ Морфотест 5.1 («ВидеоТест-Морфология», Россия) и QuPath 0.4.4

(Qupath, Шотландия), с расширением в виде математической модели для автоматического измерения ядер и клеток StarDist (MISCAI, Испания).

Из полученных морфометрических данных высчитывались ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), стромально-паренхиматозное отношение (СПО), процентная доля стромы и паренхимы на единицу площади среза, индекс васкуляризации (ИБ), представляющий собой процентное отношение совокупности площади кровеносных сосудов на единицу площади среза и плотность кровеносных сосудов на единицу площади среза.

Статистический анализ полученных данных проводился в программной среде IBM SPSS Statistics 27 (IBM Incorporation, США). Выборка исследуемых гистологических типов, представленная тремя группами, была подразделена на основные категории морфометрических параметров: клеточных и ядерных (тубулярная (n=995), медуллярная (n=995), солидная (n=995)); стромально-паренхиматозных (тубулярная (n=154), медуллярная (n=154), солидная (n=154)); и сосудистых (тубулярная (n=1233), медуллярная (n=1233), солидная (n=1233)).

Статистический анализ площади и эксцентриситета клетки и ядра, процентное содержание стромального и паренхиматозного компонента на единицу площади

среза проводили двухсторонним однофакторным дисперсионным анализом с множественными повторными измерениями по Стьюденту-Ньюману-Кеулсу (СНК) и Т2 Тамхейну в случае неравенства дисперсий. Полученные данные считали статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Статистический анализ ЯЦО, СПО, ИБ, плотность сосудов на единицу площади среза, площадь и диаметр сосудов проводился с помощью анализа Краскела-Воллеса, повторные множественные измерения проводились по методу сравнения двух средних Стьюдента с поправкой Бонферрони. Полученные данные считали статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. По результатам статистических анализов были выявлены значимые различия в группах всех клеточных и ядерных морфометрических параметров (таблица 1).

Множественные сравнения гистологических типов выявили значимые различия в соответствии с тем или иным морфометрическим параметром. Так, в среднем площадь клетки при солидном типе карциномы больше в сравнении с медуллярным и тубулярным типами ($p=0,000$). При этом площади клеток тубулярной и медуллярной карцином статистически не отличаются друг от друга ($p=0,308$) (таблица 2).

Таблица 1

Статистическая сводка дисперсионного и рангового анализа

Клеточные и ядерные морфометрические критерии				
Площадь клетки	Площадь ядра	Клеточный эксцентриситет	Ядерный эксцентриситет	ЯЦО
<0,01*	<0,01*	0,05*	<0,01*	0,000*
Стромально-паренхиматозные морфометрические критерии				
Процент содержания паренхимы на единицу площади среза		Процент содержания стромы на единицу площади среза		СПО
0,88		<0,01*		0,04*
Сосудистые морфометрические критерии				
Площадь сосудов на единицу площади среза	Диаметр сосудов		Плотность сосудов на единицу площади среза	ИБ
<0,01*	0,000*		<0,01*	<0,01*

Примечание: * — статистически достоверный уровень значимости.

Таблица 2

Статистическая сводка множественных сравнений морфометрических критериев

Морфометрический критерий	Гистологический тип опухоли		
	M ± SD		
	Тубулярный	Медуллярный	Солидный
Площадь клетки	60,28 ± 20,05 [#]	58,62 ± 27,53 [~]	74,12 ± 21,55 ^{#~}
Площадь ядра	34,01 ± 13,46 ^{#~}	39,27 ± 17,22 ^{*~}	28,6 ± 9,97 ^{#~}
Клеточный эксцентриситет	0,7 ± 0,11	0,69 ± 0,11	0,69 ± 0,9
Ядерный эксцентриситет	0,7 ± 0,14 [#]	0,69 ± 0,13 [~]	0,66 ± 0,13 ^{#~}
	Mdn (IQR)		
ЯЦО	1,35 (1,217) ^{*#}	2,49 (1,892) ^{*~}	0,62 (0,317) ^{#~}

Примечание: * — статистически значимая разница между первой и второй группой;

— статистически значимая разница между первой и третьей группой;

~ — статистически значимая разница между второй и третьей группой.

Наибольший показатель площади ядра регистрировался у медуллярной карциномы, а наименьший — у солидной. Значения площади ядер медуллярной карциномы больше в сравнении с тубулярной ($p < 0,01$) и солидной ($p = 0,000$), при этом размеры ядер тубулярной карциномы больше солидной ($p = 0,000$). Согласно статистическому анализу, площадь ядра является более значимым морфометрическим критерием, чем площадь клетки, позволяя провести точную дифференцировку данных гистологических типов между собой (рис. 1).

Согласно полученным данным, клеточный эксцентриситет в сравнении с площадью ядра имеет наименьшую критериальную значимость, несмотря на то что дисперсионный анализ демонстрирует наличие слабых пограничных различий между группами внутри данного критерия, множественные сравнения, однако, не выявляют каких-либо значимых различий между гистологическими типами опухоли. Данная картина также подтверждается при вычислении величины эффекта эта-

квадрат равной 0,002. Ядерный эксцентриситет с наибольшим показателем отклонения формы ядра от окружности был выявлен у солидной карциномы ($p = 0,05$), при этом различий между тубулярной и медуллярной карциномой не было обнаружено.

Вторым наиболее значимым критерием в дифференцировке представленных гистотипов является ЯЦО, при котором наибольший показатель установлен в медуллярной карциноме ($p = 0,000$), что, в свою очередь, отражает ранее представленные данные о площади ядра и клетки в отношении друг друга. Таким образом, медуллярная карцинома в основном представлена маленькими клетками с крупными ядрами. Наименьший показатель ЯЦО был выявлен в солидной карциноме ($p = 0,000$), что, наоборот, демонстрирует у данного типа опухоли мелкие ядра и крупные клетки. Тубулярная карцинома имеет промежуточное положение между значениями медуллярной и солидной карциномы ($p = 0,000$) (рис. 2).

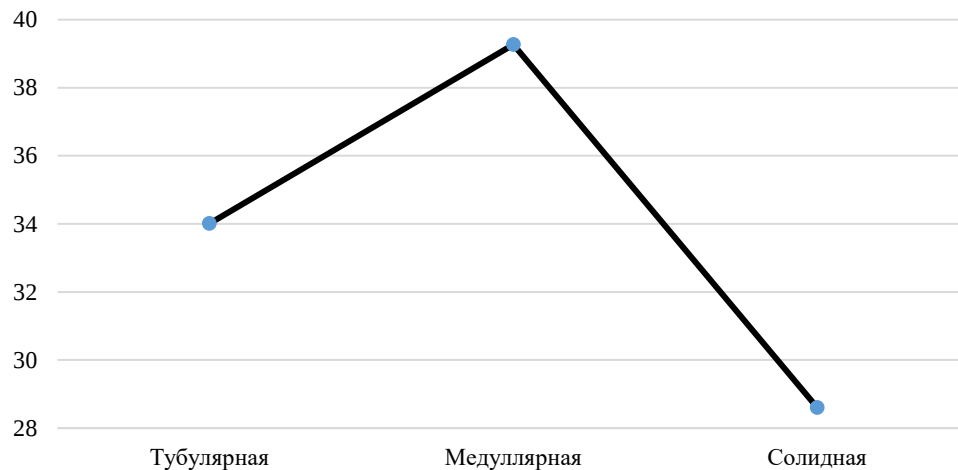


Рис. 1. Средние значения площади ядра исследуемых гистотипов опухолей молочной железы у собак

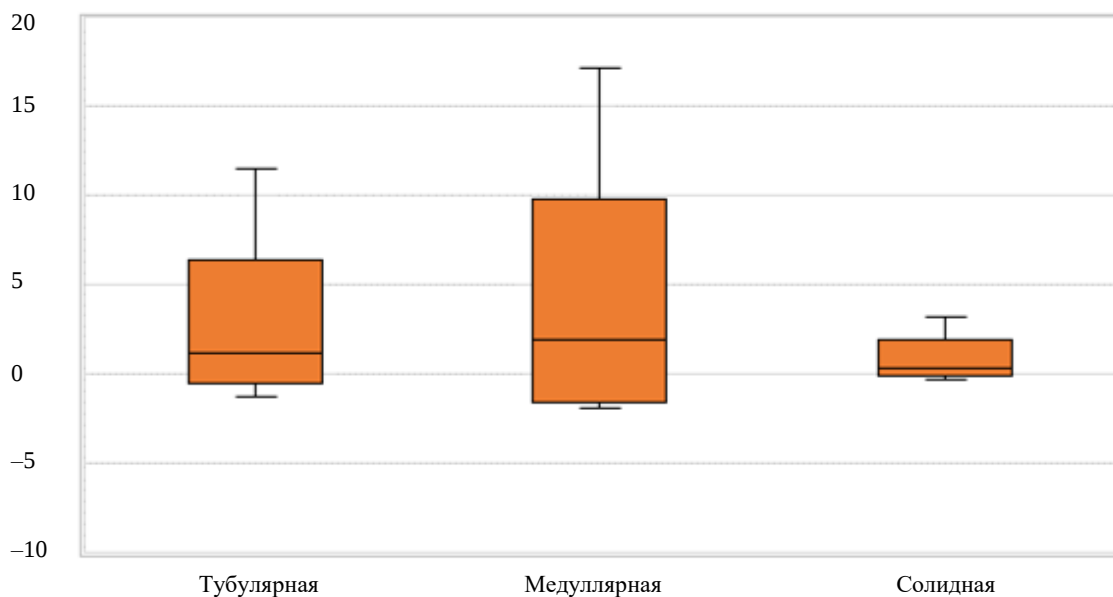


Рис. 2. Межквартильные интервалы значений ЯЦО исследуемых гистотипов опухолей молочной железы у собак

Статистический анализ стромально-паренхиматозных морфометрических параметров показал достоверные различия внутри групп, однако паренхиматозные параметры, в частности процент содержания паренхимы на единицу площади, оказался незначимым критерием (таблица 1).

Стромальный компонент ткани, наоборот, является значимым критерием при дифференцировке опухолей. Наибольший процент стромы наблюдался в тубулярной карциноме ($p=0,002$) (таблица 3). В солидной карциноме процентная доля стромы больше в сравнении с медуллярной карциномой, которая имела наименьшее количество этого компонента ($p=0,012$). Тем не менее не было обнаружено каких-либо достоверных отличий

процентного содержания стромального компонента в тубулярной и солидной карциномах.

Статистический анализ критериев сосудистого компонента, как и группа клеточных и ядерных параметров, показала значимую ценность исследуемых показателей, продемонстрировав наличие различий среди полученных значений в каждой исследуемой группе (таблица 1).

Согласно полученным данным, солидная карцинома имеет наибольшие показатели площади сосудов гистологического среза, в сравнении с тубулярной ($p=0,000$) и медуллярной карциномами ($p=0,000$). Статистически значимой разницы между тубулярной и медуллярной карциномами не обнаружено (таблица 4).

Таблица 3

Статистическая сводка множественных сравнений морфометрических критериев

Морфометрический критерий	Гистологический тип опухоли		
	M (SD)		
	Тубулярный	Медуллярный	Солидный
Процент содержания паренхимы на единицу площади среза	39,6 ± 18,74	43,1 ± 21,32	44,03 ± 17,29
Процент содержания стромы на единицу площади среза	35,06 ± 15,38*	28,16 ± 19,13*~	34,11 ± 11,9~
	Mdn (IQR)		
СПО	0,86 (1,27)*	0,63 (0,92)*	0,81 (0,84)

Примечание: * — статистически значимая разница между первой и второй группой;

— статистически значимая разница между первой и третьей группой;

~ — статистически значимая разница между второй и третьей группой.

Таблица 4

Статистическая сводка множественных сравнений морфометрических критериев

Морфометрический критерий	Гистологический тип опухоли		
	Mdn (IQR)		
	Тубулярный	Медуллярный	Солидный
Площадь сосудов на единицу площади среза	132,44 (288,23) #	134,16 (235,04) ~	213,41 (553,250) #~
Диаметр сосудов	16,98 (20,61) **	15,16 (13,36) *~	24,10 (41,47) #~
Плотность сосудов на единицу площади среза	0,55 (0,71) **	0,42 (0,61) *	0,39 (0,36) #
ИБ	0,23 (0,68) **	0,87 (4,16) *	2,1 (5,44) #

Примечание: * — статистически значимая разница между первой и второй группой;

— статистически значимая разница между первой и третьей группой;

~ — статистически значимая разница между второй и третьей группой.

Диаметр сосудов в сравнении с такими морфометрическими критериями, как площадь ядра и ЯЦО, демонстрирует высокую диагностическую значимость, показывая наличие статистически достоверных различий среди всех гистологических типов. Так, диаметр сосудов солидной карциномы значительно превышает показатели в сравнении с тубулярной ($p=0,000$) и медуллярной ($p=0,000$), а показатели диаметра сосудов тубулярной карциномы незначительно больше медуллярной ($p=0,001$).

Плотность сосудов на единицу площади среза ткани не имеет выраженной критериальной значимости, тем не менее содержит ценную информацию о характере васкуляризации различных опухолей. Таким образом, тубулярная карцинома имела наибольший показатель плотности

сосудов в сравнении с медуллярной ($p=0,005$) и солидной ($p=0,003$). Было установлено, что отсутствуют различия между показателями плотности в медуллярных и солидных карциномах.

ИБ оказался более достоверным и диагностически значимым критерием, демонстрирующим степень васкуляризации в зависимости от площади исследуемой ткани, тем самым позволяя исключить неточности в измерениях, как в случае с площадью сосудов. Из полученных результатов видно, что данные показатели солидной карциномы больше, чем в тубулярной ($p=0,000$), также ИБ тубулярной карциномы больше, чем в медуллярной ($p=0,000$). Между солидной и медуллярной карциномами не было выявлено статистически значимых различий.

Обсуждение и заключение. В ходе исследования статистически значимые морфометрические показатели были обнаружены в трех группах критериев: клеточных и ядерных, стромально-паренхиматозных и сосудистых. Полученные нами данные частично сходятся с выводами зарубежных коллег об онкогенности клеточных линий [6, 12].

Наиболее значимыми критериальными показателями оказались площадь ядра и ЯЦО, демонстрирующие высокоспецифические особенности, возникающие при формировании исследуемых гистологических типов. Клеточный эксцентриситет при этом не показал каких-либо специфических особенностей, предположительно вследствие затруднения адекватного обнаружения клеточной плазмолеммы, что не всегда позволяло правильно определять границы клетки. По всей видимости, для получения более достоверных сведений по данному критериальному параметру необходимо использовать специфические методы исследования для более четкого обнаружения клеточной мембраны. Ядерный эксцентриситет демонстрирует слабовыраженную диагностическую ценность: по нашему мнению, данный параметр будет более характерным для установления степени злокачественности, поэтому необходимо допол-

нительно провести регрессионный анализ для установления коррелятивных отношений.

Стромально-паренхиматозный компонент оказался наименее выраженным диагностическим параметром среди всех исследуемых. Мы предполагаем, что данный критерий имеет слабые различия, и для их выявления необходимо увеличить выборку исследуемых образцов.

Сосудистый компонент опухоли у собак является наиболее диагностически значимым при дифференцировке исследуемых гистологических типов. Данная картина может свидетельствовать о степени выраженности сосудистых изменений в процессе формирования опухоли у собак. Также представленная критериальная группа оказалась наиболее многочисленной по выборке, что также могло отразиться на более явных статистически значимых различиях.

Полученные данные позволяют установить, какие критерии более значимы для дифференцировки различных гистологических типов опухоли. Помимо прочего, в данном исследовании рассматривались лишь три основных типа. Вероятнее всего, критериальные параметры, не продемонстрировавшие какую-либо статистическую ценность, могут оказаться наиболее значимыми для других типов опухоли молочной железы.

Список литературы / References

1. Salas Y, Márquez A, Diaz D, Romero L. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002–2012: A Growing Animal Health Problem. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127381. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>
 2. Rodríguez J, Santana Á, Herráez P, Killick DR, de los Monteros AE. Epidemiology of Canine Mammary Tumours on the Canary Archipelago in Spain. *BMC Veterinary Research*. 2022;18:268. <http://doi.org/10.1186/s12917-022-03363-9>
 3. Varney D, O'Neill D, O'Neill M, Church D, Stell A, Beck S, et al. Epidemiology of Mammary Tumours in Bitches under Veterinary Care in the UK in 2016. *The Veterinary Record*. 2023;193(5):e3054. <http://doi.org/10.1002/vetr.3054>
 4. Srisawat W, Pringproa K, Prachasilchai Worapat, Thongtharb A, Sthitmatee N. Epidemiology and Classification for Canine and Feline Mammary Gland Tumors: A Histopathological Survey of 437 Mammary Gland Tumor Biopsies Performed in a Secondary Care Hospital in Chiang Mai, Thailand from 2012 to 2019. *PeerJ*. 2024;12:e17077. <https://doi.org/10.7717/peerj.17077>
 5. Hasebe T. Tumor–Stromal Interactions in Breast Tumor Progression – Significance of Histological Heterogeneity of Tumor–Stromal Fibroblasts. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2013;17(4):449–460. <http://doi.org/10.1517/14728222.2013.757305>
 6. Conner SJ, Guarin JR, Le TT, Fatherree JP, Kelley C, Payne SL, et al. Cell Morphology Best Predicts Tumorigenicity and Metastasis in Vivo Across Multiple TNBC Cell Lines of Different Metastatic Potential. *Breast Cancer Research*. 2024;26(1):43. <http://doi.org/10.1186/s13058-024-01796-8>
 7. Yamaguchi R, Tsuchiya S, Koshikawa T, Yokoyama T, Mibuchi K, Nonaka Y, et al. Evaluation of Inadequate, Indeterminate, False-Negative and False-Positive Cases in Cytological Examination for Breast Cancer According to Histological Type. *Diagnostic Pathology*. 2012;7:53. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-7-53>
 8. Hari Prasad Dhakal, Bjørn Naume, Synnøstvedt M, Borgen E, Kaarsen R, Schlichting E, et al. Vascularization in Primary Breast Carcinomas: Its Prognostic Significance and Relationship with Tumor Cell Dissemination. *Clinical cancer research*. 2008;14(8):2341–2350. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4214>
 9. Heimann R, Ferguson D, Gray S, Hellman S. Assessment of Intratumoral Vascularization (Angiogenesis) in Breast Cancer Prognosis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1998;52:147–158. <http://doi.org/10.1023/a:1006123520603>
 10. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: учебное пособие для слушателей системы последилового образования. Москва: Медицина; 2002. 237 с.
- Avtandilov GG. *Fundamentals of Quantitative Pathological Anatomy: A Textbook for Students of the Postgraduate Education*. Moscow: Meditsina; 2002. 237 p. (In Russ.)

11. Renshaw AA, Gould EW. Reducing False-Negative and False-Positive Diagnoses in Anatomic Pathology Consultation Material. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2013;137(12):1770–1773. <http://doi.org/10.5858/arpa.2013-0012-OA>
12. Zhao J, Ji C, Cheng H, Ye Z, Yao B, Shen M, et al. Digital Image Analysis Allows Objective Stratification of Patients with Silent PIT1-Lineage Pituitary Neuroendocrine Tumors. *The Journal of Pathology Clinical Research*. 2023;9(6):488–497. <http://doi.org/10.1002/cjp2.340>
13. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Eds.). *WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th Edition, Volume 4*. WHO Press: Lyon, France; 2012.

Об авторах:

Дмитрий Беникович Галустян, аспирант кафедры паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии им. профессора С.Н. Никольского Ставропольского государственного аграрного университета (357070, Российская Федерация, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12), [ORCID](#), Noobitoys@gmail.com

Ольга Владимировна Дилекова, доктор биологических наук, доцент кафедры паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии им. профессора С.Н. Никольского Ставропольского государственного аграрного университета (357070, Российская Федерация, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12), [SPIN-код](#), [ORCID](#), Dilekova2009@yandex.ru

Заявленный вклад авторов:

Д.Б. Галустян: осуществление научно-исследовательского процесса, включая выполнение экспериментов и сбор данных. Создание и подготовка рукописи: визуализация результатов исследования и полученных данных.

О.В. Дилекова: формулирование идеи исследования, целей и задач.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Dmitry B. Galustyan, PhD Student of the Parasitology and Veterinary Medicine, Veterinary-Sanitary Examination, Anatomy and Pathoanatomy Department Named after Professor S.N. Nikolsky, Stavropol State Agrarian University (12, Zootechnical Lane, Stavropol, 357070, Russian Federation), [ORCID](#), Noobitoys@gmail.com

Olga V. Dilekova, Dr.Sci. (Biology), Associate Professor of the Parasitology and Veterinary Medicine, Veterinary-Sanitary Examination, Anatomy and Pathoanatomy Department Named after Professor S.N. Nikolsky, Stavropol State Agrarian University (12, Zootechnical Lane, Stavropol, 357070, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), Dilekova2009@yandex.ru

Claimed Contributorship:

DB Galustyan: conducting the research process, including performing the experiments and data collection. Creating and preparing the manuscript: visual presentation of the research results and retrieved data.

OV Dilekova: formulating the idea of the research, its aim and objectives.

Conflict of Interest Statement: the authors declare no conflict of interest.

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 15.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2024

Принята к публикации / Accepted 18.09.2024