

state budgetary scientific institution (FSBSI) «All-Russian Scientific Research veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapeutics»; house 114B, Lomonosov str., Voronezh city, Russian Federation.

Parshin Paul Andreevich, D. Sc. in Veterinary Medicine, Head of the Department of Veterinary-sanitary Examination of Federal state budgetary educational institution (FSBEI) of higher education (HE) «Voronezh State Agrarian University named after Emperor Peter I»; house 1, Michurina str., Voronezh city, Russian Federation, 394087; phone: 8 (473) 2539182; e-mail: doktor.57@mail.ru.

Suleymanov Suleyman Muhitdinovich, D. Sc. in Veterinary Medicine, Professor of the Department of Anatomy and Surgery of Federal state budgetary educational institution (FSBEI) of higher education (HE) «Voronezh State Agrarian University named after Emperor Peter I»; house 1, Michurina str., Voronezh city, Russian Federation, 394087; phone: 8 (473) 2558302; e-mail: Suleimanov@List.ru

Kotova Yulia Viktorovna, Graduate student of the Department of Veterinary-sanitary Examination of Federal state budgetary educational institution (FSBEI) of higher education (HE) «Voronezh State Agrarian University named after Emperor Peter I»; Voronezh city, Russian Federation.

Sapozhkova Olga Aleksandrovna, Ph. D. in Veterinary Medicine, Associate Professor of Veterinary-sanitary Examination of Federal state budgetary educational institution (FSBEI) of higher professional education (HPE) «Voronezh State Agrarian University named after Emperor Peter I»; Voronezh city, Russian Federation.

Mosgovaya Elena Ivanovna, Senior Lecturer of the Department of Anatomy and Surgery of Federal state budgetary educational institution (FSBEI) of higher education (HE) «Voronezh State Agrarian University named after Emperor Peter I»; house 1, Michurina str., Voronezh city, Russian Federation.

УДК 57.575

Вакуленко М. Ю.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Ключевые слова: онкомаркеры, рак молочной железы собак и кошек, протоонкогены и онкогены (CDK, SATB1 ERBB2, EGFR1, IGF1, IGF2, рецептор эстрогена), супрессоры опухоли (BRCA1, BRCA2, p53) и факторы роста опухоли (PCNA, Ki67)

Резюме: В обзоре представлены сведения о некоторых аспектах экологии возбудителя холеры. Холерные вибрионы вместе с другими представителями флоры и фауны заселяют морские и речные водоемы, как экваториальных стран, так и северных – вплоть до Ледовитого океана. Обсуждается связь холерных вибрионов со всеми компонентами водной гидробиоты. В поясах умеренного климата, так же как и на эндемичных по холере территориях, представители зоо- и фитопланктона являются одной из экологических ниш для холерных вибрионов, в том числе в зимний период, и могут служить факторами персистенции этих микроорганизмов во внешней среде, формируя возможные вторичные очаги при заносе возбуд

В современной медицине для диагностики и мониторинга лечения онкологических заболеваний широко используются различные онкомаркеры. В ветеринарной практике использование онкомаркеров

пока находится на стадии разработки, но, несмотря на недостаточное внимание, которое уделяется данной проблеме, изучение онкомаркеров у домашних животных, является крайне перспективным. Домаш-

ние животные живут вместе с человеком и, следовательно, подвергаются схожим факторам риска при развитии рака. Возникновение и развитие раковых опухолей у собак и кошек во многом схоже с онкогенезом у людей. Например, наблюдаются схожая гистопатология и различные прогностические аспекты такие как: местоположение, размер, метастазирование в лимфатические узлы, а также схож и ответ организма на противораковую терапию [1]. Поэтому изучение онкомаркеров у домашних животных важно не только для улучшения понимания природы рака, но и дает возможность использовать рак домашних животных как модель для изучения рака человека. Можно предположить, что тестирование новых лекарств от рака на домашних животных может значительно снизить сроки внедрения новых лекарственных препаратов в производство и понизит стоимость их разработки [2].

Как и у женщин, рак молочной железы у мелких домашних животных занимает одно из первых мест по частоте возникновения среди других видов рака. В 50 % случаев речь идет о злокачественном новообразовании и, следовательно, ведет к летальному исходу [1]. В последние годы увеличилось число исследований, которые проливают свет на молекулярные основы канцерогенеза молочной железы у собак и кошек. В частности, изучается роль специфических онкомаркеров таких как: супрессоры опухоли, регуляторы апоптоза, факторы репарации ДНК, пролиферативный индекс и факторы, влияющие на циркуляцию раковых клеток. [3]. Онкомаркеры представляют собой соединения, синтезируемые в аномальных опухолевых клетках, и практически не встречающиеся в тканях здоровых взрослых животных. Их концентрация в сыворотке крови, определяемая иммуноферментными или иммунофлюоресцентными методами, коррелируется с наличием опухоли, степенью ее распространения и регрессией в результате лечения [4]. В данной статье мы остановимся на характеристике и диагностической ценности основных онкомаркеров, используемых при изучении рака молочной железы домашних животных – протоонкогены и онкогены (CDK, SATB1, ERBB2, EGFR1, IGF1, IGF2, рецептор эстрогена), супрессоры опухоли (BRCA1, BRCA2, p53) и факторы роста опухоли (PCNA, Ki67) [5].

Факторы роста опухоли: PCNA, Ki67

Факторы роста опухоли – это группа веществ полипептидной природы с моле-

кулярной массой от 5 до 50 кДа, которые регулируют рост опухоли. Действие данных факторов можно сравнить с работой гормонов. Подобно гормонам, эти факторы обладают широким спектром биологического действия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис и дифференцировку. В отличие от гормонов, факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Большинство полипептидных факторов роста действует по паракринному или аутокринному типу. Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобный фактор роста (IGF) способны оказывать эндокринное действие. На сегодняшний день механизм неконтролируемого деления клеток в опухолях молочной железы у собак и кошек пока недостаточно изучен, но можно с уверенностью утверждать, что увеличение клеточного роста является неотъемлемым признаком злокачественных клеток. Для определения пролиферативной активности в некоторых исследованиях раковых клеток были использованы PCNA и Ki67 [3]. PCNA находится в ядре и является кофактором δ ДНК полимеразы, соответственно, увеличивает ДНК репликацию. Кроме того, PCNA играет роль в RAD 6 – зависимой ДНК репарации и ингибировании апоптоза путем регулирования стабильности тирозин киназы c-abl [6]. Увеличение концентрации PCNA наблюдается в G1 и S фазах клеточного цикла, но из-за того, что его период жизни длится от 8 до 20 часов, PCNA может находиться в клетках, которые недавно завершили M фазу [7]. А из-за того, что PCNA участвует в ДНК репарации, PCNA может определяться и в неделящихся клетках. Ki67 является гетеродимерным протеином с пиком экспрессии, приходящимся на M фазу клеточного цикла, обычно определяется с помощью MIB1 антител [8]. Продолжительность жизни менее часа редко позволяет определение Ki67 в неделящихся клетках, а также в злокачественных клетках с аномальной экспрессией в течении G0 и в клетках с увеличенным временем прохождения фазы G1 или G2 [8, 9]. PCNA и Ki67 могут быть использованы, как маркеры, показывающие соотношение пораженных раком клеток к общему количеству здоровых и больных клеток. Благодаря различным проявлениям изучаемых протеинов, оба маркера могут быть использованы как одновремен-

но, так и отдельно друг от друга. Однако существуют противоречия, относящиеся к корреляции между PCNA и Ki67 и раком молочной железы у собак. Одни исследования показали достоверную связь со злокачественностью, в то время как другие исследования показали взаимосвязь обоих индикаторов с доброкачественными опухолями и дисплазиями, но не со злокачественными опухолями. Взаимосвязь между PCNA и Ki67 и другими факторами роста отличается в различных исследованиях и в разных типах рака молочной железы, но во всех исследованиях PCNA индекс показал достоверную взаимосвязь с митотическим индексом [10]. Важно отметить, что PCNA и Ki67 имеют обратную корреляцию с экспрессией α рецепторов эстрогена [11]. Еще одной важной особенностью использования этих онкомаркеров является связь между ростом PCNA индекса и послеоперационной выживаемостью. Как индекс PCNA, так и Ki67 индекс были достоверно различными между доброкачественной дисплазией и злокачественной опухолью. В твердых карциномах индекс был выше по сравнению с протоковыми карциномами. В серии, состоящей из 60 интраэпителиальных поражений молочной железы, увеличение Ki67 индекса наблюдалось вместе с прогрессированием стадии рака, с увеличением индекса на последних стадиях карциномы. Высокие значения Ki67 индекса также были связаны с некоторыми клиническими и гистологическими изменениями, такими как размер лимфоузлов и вовлечение их в метастазирование. И, как следствие, время выживания значительно уменьшалось у собак с высоким уровнем Ki67 индекса. Однако индексы PCNA и Ki67 не были связаны с породой, размером собак, какими-то репродуктивными изменениями, темпом роста или изъязвлением [12, 13, 14, 15].

Протоонкогены и онкогены

На сегодняшний день механизмы канцерогенеза активно изучаются во всем мире, но что именно запускает процесс возникновения рака молочной железы у домашних животных до сих пор недостаточно ясно. С уверенностью можно сказать, что неопластическая ткань молочной железы характеризуется увеличением клеточной пролиферации, поэтому раковые клетки молочной железы должны проявлять повышение уровня экспрессии протоонкогенов (growth-promotion генов) и понижение уровня экспрессии супрессоров опухоли (growth-inhibiting генов). Про-

тоонкогены это обычные гены, кодирующие белки, которые регулируют клеточный рост и дифференцировку, например, циклин-зависимые киназы (CDK), а также белки, косвенно участвующие в регуляции клеточного цикла, например, белки рецепторы на поверхности мембраны. Для диагностики рака молочной железы у собак могут быть использованы циклин А и циклин Д, уровень экспрессии которых повышается в злокачественных раковых клетках молочной железы у собак [16]. SATB1 – глобальный организатор хроматина и фактор транскрипции, один из ключевых факторов возникновения и развития рака груди у женщин. Повышенная экспрессия SATB1 в человеческой медицине связана с неблагоприятным прогнозом течения болезни. У собак экспрессия SATB1 проявляет прямо противоположное поведение, и при анализе образцов аденом и метастазированных опухолей молочной железы у собак было выявлено понижение экспрессии SATB1. Поведение экспрессии SATB1 является одним из немногих примеров различий между раком молочной железы у собак и раком груди у женщин [17]. Протоонкоген HER-2(ERBB2) кодирует трансмембранную рецепторную протеинкиназу, которая является рецептором эпидермального фактора роста. В 25 % рака груди у женщин наблюдается повышенная экспрессия ERBB2, и это связано с неблагоприятным прогнозом течения болезни [18]. В ряде исследований была предпринята попытка выявить схожую зависимость у собак. Но результаты были крайне неоднозначны и не оправдали ожидания [19, 20]. У кошек в 55 % образцах опухолей молочной железы подтвердилась гиперэкспрессия ERBB2, и были выявлены 5 полиморфизмов данного гена, 2 из которых, возможно, связаны с возникновением и развитием рака молочной железы. Повышение экспрессии ERBB2 у кошек достоверно связано с неблагоприятным прогнозом течения болезни [1]. Эпидермальный фактор роста EGFR1 широко применяется в человеческой медицине, прежде всего для оценки эффективности противораковой терапии. Но у собак, больных раком молочной железы, связь экспрессии эпидермального фактора EGFR1 с какими-либо клинико-патологическими параметрами пока не выявлена [21]. Очень большое значение в развитии рака груди у женщин играет IGF1 и IGF2 [22]. Инсулиноподобный фактор роста, это белок по структуре и функциям похожий на инсулин. В его функции

входит эндокринная, аутокринная и паракринная регуляция процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Схожее поведение IGF1 и IGF2 показали и в раке молочной железы у собак, возможно, это связано с тем, что прогестины стимулируют выработку гормона роста [23], а гормон роста, наряду со стимуляцией роста эпителия молочной железы, стимулирует выработку IGF1 [24]. Образцы злокачественных опухолей молочной железы у собак содержали повышенный уровень IGF1 по сравнению с образцами доброкачественных опухолей [25]. Активность рецептора эстрогена еще один мощный фактор, влияющий на пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы [24]. Возможно, излишняя стимуляция эстрогеном этих рецепторов или нарушения структуры белков, входящих в состав рецептора, влияют на рост и клинические проявления рака молочной железы у собак. Общепризнанное предположение о том, что стероидные рецепторы влияют на возникновение рака молочной железы у собак, основано на том, что у стерилизованных и молодых сук рак молочной железы встречается крайне редко [26, 27]. Однако некоторые исследования показали, что с увеличением степени злокачественности рака, уменьшается экспрессия рецепторов эстрогена по сравнению со здоровой тканью, так что, развитие раковой опухоли может сопровождаться возрастанием резистентности к пролиферативной стимуляции [28, 29, 30]. Поэтому, поведение стероидных рецепторов при появлении и развитии рака молочной железы у собак не может быть использовано как независимый фактор диагностики и мониторинга онкологии молочной железы [31].

Супрессоры опухоли

BRCA1 и BRCA2. Геномная нестабильность является основным условием возникновения раковых клеток. В процессе жизнедеятельности самые различные факторы могут привести к повреждению генома и накоплению поврежденной ДНК, поэтому в организме животных существуют определенные механизмы защиты. Например, гены BRCA1 и BRCA2 кодируют ферменты, необходимые для репарационных процессов в клетке и регуляции клеточного цикла, при накоплении большого количества повреждений ДНК. Поэтому, уровень экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 является важным фактором для предотвращения онкогенеза, и клетки с высокой экспрессией BRCA1 и BRCA2 прояв-

ляют более высокую устойчивость к агентам, которые вызывают разрушение ДНК. BRCA1 был первым геном, для которого было показано явное участие в этиологии семейных форм рака молочной железы у женщин (Johnson N. et al., 2007). Снижение экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 в образцах опухолей молочной железы является возможным механизмом, объясняющим развитие опухоли молочной железы у собак и кошек. Но в отличие от человеческой медицины, взаимосвязь между полиморфизмом генов BRCA1 и BRCA2 и развитием рака молочной железы у собак и кошек пока недостаточно изучена [32, 33]. Хотя, уже установлены отдельные нуклеотидные полиморфизмы в последовательности генов BRCA1 и BRCA2 в раковых клетках по сравнению со здоровой тканью молочной железы, но клинического подтверждения взаимосвязи между наличием этих мутаций и возникновением рака молочной железы пока нет. По имеющимся на сегодняшний день данным в мировой литературе можно сказать, что у собак было отмечено достоверное снижение экспрессии BRCA1 и BRCA2 во всех образцах опухолей молочной железы по сравнению со здоровой тканью. В будущем измерение экспрессии BRCA1 и BRCA2 генов у домашних животных может стать важным информативным параметром при диагностике ранних стадий рака молочной железы, а также, стать удобным параметром для оценки успешности проведения терапии и формирования прогноза продолжительности жизни больного животного [3, 34]. Еще один протеин, участвующий в идентификации и репарации поврежденной ДНК, называется супрессор опухоли p53. Супрессор опухоли p53 является транскрипционным фактором регуляции клеточного цикла. P53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, соответственно ген TP53 является антионкогеном. P53 активируется после идентификации повреждения ДНК и индуцирует остановку клеточного цикла и репликацию ДНК. Если повреждение ДНК слишком серьезные, запускается процесс апоптоза, в обратном случае запускается процесс репарации. За репарацию ДНК отвечают такие гены как CADD45, RAD17, RAD21, RPD21, RPA, SMC1A и TOPBP1. В случае необходимости репарации ДНК экспрессия этих генов возрастает. Активация систем репарации была проанализирована с помощью микрочипов в образцах тканей, метастазированных кар-

цином, нематастатизированных карцином и в образцах здоровой ткани молочной железы, полученных от нескольких собак. Полученные результаты не показали существенных различий в экспрессии протеинов, связанных с репарацией ДНК. Но так как процессы репарации запускаются после обнаружения геномной нестабильности, причины которой нам не известны, это может быть и гипоксия, и репликационный стресс, вызванный нарушениями клеточного деления, или просто длительное накопление множественных мутаций, экспрессия p53 может рассматриваться, только как подходящий параметр оценки степени повреждения ДНК. В ближайшем будущем должны быть идентифицированы мутации в последовательности генома раковых клеток молочной железы собак в генах, отвечающих за репарацию ДНК, так как схожие мутации, ведущие к развитию рака груди, уже обнаружены у женщин [3, 35].

Выводы и заключение

Несмотря на то, что ветеринарная онкология только начинает развиваться и очень сильно отстает от человеческой онкологии, на основании опубликованных данных по раку молочной железы собак и кошек уже можно обозначить перспективы использования онкомаркеров для диагностики и мониторинга лечения опухолей молочной железы у мелких домашних животных. Такие факторы роста, как PCNA и Ki67, у собак могут быть использованы как маркеры, показывающие соотношение пораженных раком клеток к общему количеству здоровых и больных клеток. Также наблюдается достоверная взаимосвязь PCNA индекса с митотическим индексом, а высокий уровень Ki67 сопряжен с уменьшением времени выживания больных собак. Для диагностики рака молочной железы у собак могут быть использованы ЦиклинА и ЦиклинВ, уровень которых повышается в злокачественных раковых клетках. Для дифференциации злокачественных новообразований от доброкачественных возможно использование инсулиноподобного фактора роста (IGF), уровень которого повышается в образцах злока-

чественных опухолей по сравнению с доброкачественными опухолями молочной железы у собак. Для ранней диагностики рака молочной железы возможно использование генов BRCA1 и BRCA2, экспрессия которых достоверно снижается во всех исследованных образцах опухолей молочной железы по сравнению со здоровой тканью. У кошек область онкомаркеров еще менее изучена. На сегодняшний день существуют исследования, которые показали, что повышение экспрессии протоонкогена ERBB2 наблюдается в 55 % опухолей молочной железы, и повышение экспрессии данного гена связано с неблагоприятным прогнозом течения болезни. Также в некоторых работах, отмечено снижение экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 в большинстве образцов опухолей молочной железы.

Некоторые онкомаркеры показали поведение отличное от онкомаркеров используемых в человеческой медицине, поэтому возможность их применения пока остается неясной. Например, протоонкогены ERBB2 и SATB1 у собак не показали повышения экспрессии в раковых опухолях и не могут быть использованы в ветеринарной онкологии так, как они используются в человеческой. Также не подходит для использования в качестве онкомаркера протеин P53, который отражает степень повреждения ДНК, которое может быть следствием различных факторов и не обязательно ведет к канцерогенезу. Уровень активности рецептора эстрогена также не может быть использован, как независимый фактор диагностики и мониторинга онкологии молочной железы, так как с увеличением злокачественности возрастает резистентность опухоли к пролиферативной стимуляции.

В заключение можно предположить, что изучение активности генов, отвечающих за репарацию ДНК (CADD45, RAD17, RAD21, RPD21, RPA, SMC1A и TOPBP1), может быть крайне перспективным, так как в человеческой онкологии уже выявлены мутации, ведущие к нарушению репарации ДНК и возникновению рака. Осталось выявить схожие мутации в геноме собак и кошек.

Библиографический список:

1. Santos S. Sequence Variants and Haplotype Analysis of Cat ERBB2 Gene A Survey on Spontaneous Cat Mammary Neoplastic and Non – Neoplastic Lesions / S. Santos, E. Bastos, C. S. Baptista, D. Sa, C. Caloustian, H. Guedes-Pinto, F. Gärtner, I. V. Gut, R. Chaves // International Journal of Molecular Sciences. – 2012. – № 13. – P. 2783-2800.
2. Santos S. ERBB2 in Cat Mammary Neoplasias Disclosed a Positive Correlation between RNA and Protein Low Expression Levels A Model for erbB-

- 2 Negative Human Breast cancer / S. Santos, C. S. Baptista, M.V. Abreu Rui, E. Bastos, I. Amorim, I. G. Gut, F. Gärtner, R. Chaves // PLOS ONE – 2013. – № 8 (12). – e83673.
3. Klopffleisch R. Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors News From an Old Disease / R. Klopffleisch, H. von Euler, G. Sarli, S. S. Pinho, F. Gärtner, A. D. Gruber // Veterinary Pathology. – 2011. – № 48 (1). – P. 98-116.
4. Фатех-Могхадам А. Рациональное использование опухолевых маркеров / А. Фатех-Могхадам, П. Стиебер // – М: Roche-Diagnostics, 1993. – 54 с.
5. Пальцева М. А. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / М. А. Пальцева, Д. В. Залетаева // – М: Медицина, 2009. – 384с.
6. He X. Proliferating cell nuclear antigen destabilizes c-Abl tyrosine kinase and regulates cell apoptosis in response to DNA damage. / X. He, C. Wei, T. Song, J. Yuan, Y. Zhang, Q. Ma, W. Shi, H. Zhong // Apoptosis. – 2009. – № 14. – P. 268-275.
7. Moldovan G. L. PCNA, the maestro of the replication fork / G. L. Moldovan, B. Pfander, S. Jentsch // Cell. – 2007. – № 129. – P. 665-679.
8. Gerdes J. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation / J. Gerdes, U. Schwab, H. Lemke, and H. Stein // Int. J. Cancer. – 1983. – № 31. – P. 13-20.
9. Yerushalmi R. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential / R. Yerushalmi, R. Woods, P. M. Ravdin, M. M. Hayes, K. A. Gelmon // Lancet Oncol. – 2010. – № 11. – P. 174-183.
10. Zacchetti A. Validation of the use of proliferation markers in canine neoplastic and non-neoplastic tissues: comparison of Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression versus in vivo bromodeoxyuridine labelling by immunohistochemistry / A. Zacchetti, E. van Garderen, E. Teske, H. Nederbragt, J. H. Dierendonck, G. R. Rutteman // APMIS. – 2003 – № 111. – P. 430-438.
11. Gerales M. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours / M. Gerales, F. Gartner, F. Schmitt // Vet. Rec. – 2000. – № 146. – P. 403-406.
12. Löhr C. V. Characterization of the proliferation state in canine mammary tumors by the standardized AgNOR method with postfixation and immunohistologic detection of Ki-67 and PCNA / C. V. Löhr, J. P. Teifke, K. Failing, E. Weiss // Veterinary Pathology. – 1997. – № 34. – P. 212-221.
13. Penã L. L. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables / L. L. Penã, A. I. Nieto, D. Perez-Alenza, P. Cuesta, M. Castaño // J. Vet. Diagn. Invest. – 1998. – № 10. – P. 237-246.
14. Preziosi R. Detection of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in canine and feline mammary tumours / R. Preziosi, G. Sarli, C. Benazzi, P. S. Marcato // J. Comp. Pathol. – 1995. – № 113. – P. 301-313.
15. Sarli G. Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors / G. Sarli, R. Preziosi, C. Benazzi, P. S. Marcato // J. Vet. Diagn. Invest. – 2002. – № 14. – P. 25-34.
16. Murakami Y. Immunohistochemical analysis of cyclin A, cyclin D1 and P53 in mammary tumors, squamous cell carcinomas and basal cell tumors of dogs and cats / Y. Murakami, S. Tateyama, A. Rungtipipat, K. Uchida, R. Yamaguchi // J. Vet. Med. Sci. – 2000. – № 62. – P. 743-750.
17. Klopffleisch R. The combined expression pattern of BMP2, LTBP4, and DERL1 discriminates malignant from benign canine mammary tumors / R. Klopffleisch, P. Klose, A. D. Gruber // Veterinary Pathology. – 2010. – № 47. – P. 446-454.
18. Ferretti G. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend / G. Ferretti, A. Felici, P. Papaldo, A. Fabi, F. Cognetti // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2007. – № 19. – P. 56-62.
19. Gama A. Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: application of the human classification / A. Gama, A. Alves, F. Schmitt // Virchows Arch. – 2008. – № 453. – P. 123-132.
20. Hsu W. L. Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene / W. L. Hsu, H. M. Huang, J. W. Liao, M. L. Wong, S. C. Chang // Vet. J. – 2009. – № 180. – P. 116-123.
21. Gama A. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in canine mammary tissues / A. Gama, F. Gartner, A. Alves, F. Schmitt // Res. Vet. Sci. – 2009. – № 87. – P. 432-437.
22. Werner H. The insulin-like growth factor-I receptor as an oncogene / H. Werner, I. Bruchim // Arch Physiol. Biochem. – 2009. – № 115. – P. 58-71.
23. Mol J. A. Mammary growth hormone and tumorigenesis: lessons from the dog / J. A. Mol, I. S. Lantinga-van Leeuwen, E. van Garderen, P. J. Selman, M. A. Oosterlaken-Dijksterhuis, J. A. Schalken, A. Rijnberk // Vet. Q. – 1999. – № 21. P. 111-115.
24. Mol J. A. The role of progestins, insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review / J. A. Mol, P. J. Selman, E. P. Sprang, J. W. van Neck, M. A. Oosterlaken-Dijksterhuis // J. Reprod Fertil. Suppl. – 1997. – № 51. – P. 339-344.
25. Queiroga F. L. Crosstalk between GH/IGF-I axis and steroid hormones (progesterone, 17beta-estradiol) in canine mammary tumours / F. L. Queiroga, M. D. Perez-Alenza, G. Silvan, L. Peña, C. S. Lopes, J. C. Illera // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2008. – № 110. – P. 76-82.
26. Schneider R. Factor's influencing canine mammary cancer development and posturgical survival / R. Schneider, C. R. Dorn, D. O. Taylor // J. Natl. Cancer Inst. – 1969. – № 43. – P. 1249-1261.
27. Sorenmo K. U. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma / K. U. Sorenmo, F. S. Shofer, M. H. Goldschmidt // J. Vet. Intern. Med. – 2000. – № 14. – P. 266-270.
28. Chang C. C. Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors / C. C. Chang, M. H. Tsai, J. W. Liao, J. P. Chan, M. L. Wong, S. C. Chang // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2009. – № 235. – P. 391-396.
29. De Las Mulas J. M. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog / J. M. de Las Mulas, Y. Millan, R. Dios // Veterinary Pathology. – 2005. – № 42. – P. 200-212.
30. Millanta F. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues / F. Millanta, M. Calandrella, G. Bari, M. Niccolini, I. Vannozzi, A. Poli // Res. Vet. Sci. – 2005. – № 79. – P. 225-232.
31. Martin P. M. Animal models for hormone-dependent human breast cancer: relationship between steroid receptor profiles in canine and feline mammary tumors and survival rate / P. M. Martin, M. Cotard, J. P. Mialot, and F. André, J. P. Raynaud // Cancer Chemother Pharmacol. – 1984. – № 12. – P. 13-17.
32. Klopffleisch R. Increased expression of BRCA2 and RAD51 in lymph node metastases of canine mammary adenocarcinomas / R. Klopffleisch, A. D. Gruber // Veterinary Pathology. – 2009. – № 46. – P. 416-422.

33. Rivera P. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2 / P. Rivera, M. Melin, T. Biagi, T. Fall, J. Häggström, K. Lindblad-Toh, H. von Euler // *Cancer Res.* – 2009. – № 69. – P. 8770-8774.
34. Yoshikawa Y. Reduced canine BRCA2 expression levels in mammary gland tumors / Y. Yoshikawa, M. Morimatsu, K. Ochiai, T. Ishiguro-Oonuma, S. Wada, K. Orino, K. Watanabe // *BMC Vet. Res.* – 2015. – № 23. – P. 11-159.
35. Klopffleisch R. Metastatic canine mammary carcinomas can be identified by a gene expression profile that partly overlaps with human breast cancer profiles / R. Klopffleisch, D. Lenze, M. Hummel et al. // *BMC Cancer*, 2010. 10.618.

References:

- 1.-3. Vide supra.
4. Fatekh-Mogkhadam A. Ratsionalnoye ispolzovaniye opukholevykh markerov [Rational use of tumor markers] / A. Fatekh-Mogkhadam. P. Stiyeber // – M: Roche-Diagnostics. 1993. – 54 s.
5. Paltseva M. A. Sistemy geneticheskikh i epigeneticheskikh markerov v diagnostike onkologicheskikh zabolevaniy [Systems of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of cancer] / M. A. Paltseva. D. V. Zaletayeva // – M: Meditsina. 2009. – 384s.
- 6.-35. Vide supra.

Vakulenko M. Yu.

PERSPECTIVE OF USING OF TUMOR MARKERS IN VETERINARY ONCOLOGY

Key Words: tumor markers, mammary gland cancer of dogs and cats, proto-oncogenes and oncogenes (CDK, SATB1 ERBB2, EGFR1, IGF1, IGF2, estrogen receptor), tumor suppressors (BRCA1, BRCA2, p53) and tumor growth factors (PCNA, Ki67)

Abstract: Data on some tumor markers studied in mammary gland cancer in dogs and cats are given. The purpose of the article was to analyze the use of tumor markers in veterinary medicine. It can be assumed that the expression of PCNA, Ki67, IGF, VRCA1 and BRCA2 genes may be useful parameter for the diagnosis and monitoring of mammary gland cancer in dogs, and ERBB2 expression, VRCA1 and BRCA2 – in cats. But proto-oncogenes ERBB2 and SATB1 in dogs did not show increasing expression of in cancerous tumors and can not be used in veterinary oncology, as they are used in human one. Also does not fit for use as a tumor the marker protein P53 as it reflects the degree of DNA damage that may be caused by various factors and does not necessarily result to carcinogenesis. Estrogen receptor activity also can not be used, since in increase in tumor malignancy grows resistance to proliferative stimulation. In conclusion, it can be assumed that the study of the activity of genes responsible for DNA repair (CADD45, RAD17, RAD21, RPD21, RPA, SMC1A and TOPBP1), can be promising, as in human cancer have been identified mutations leading to DNA repair violation and the emergence of cancer already. It remains to reveal similar mutations in dog and cat genome.

Сведения об авторе:

Вакуленко Майя Юрьевна, аспирант кафедры генетики, Академии биологии и биотехнологии ЮФУ; д. 194\1, проспект Стачки, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344090; тел. + 7(951) 5059125; e-mail: Nikdentella-22@yandex.ru

Author affiliation:

Vakoulenko Maia Yur'evna, Post-graduate student of the Department of Genetics of the Academy of biology and biotechnology of Southern Federal University; house 194\1, Avenue Strikes, Rostov-on-Don city, Russia, 344090; phone: + 7 (951) 5059125; e-mail: Nikdentella-22@yandex.ru

