

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

ГАЗИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ
СЕМЕННИКОВ У СОБАК**

Специальность: 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология,
фармакология и токсикология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук,
профессор Ватников Ю.А.

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. Обзор литературы.....	10
2.1. Морфоструктурная характеристика семенников у собак.....	10
2.2. Цитологическое исследование семенников в норме	19
2.3. Классификация патологий семенников.....	21
2.4. Характеристика опухолей семенников.....	27
2.4.1. Характеристика опухолей полового тяжа	28
2.4.2. Характеристика герминогенных опухолей.....	34
2.4.3. Характеристика смешанных опухолей семенников	37
2.4.4. Характеристика других новообразований семенников.....	37
2.5. Методы диагностики опухолей семенников у собак	38
2.6. Заключение по обзору литературы	40
3. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ	42
3.1. Материалы и методы	42
3.2. Результаты собственных исследований и их обсуждение	47
3.2.1. Мониторинг распространения опухолей семенников.....	47
3.2.2. Общая характеристика популяции собак в выборке	52
опухолей семенников.....	52
3.2.3. Клиническая характеристика групп опухолей семенников.....	59
3.2.4. Патогистологическая оценка опухолей семенников	74
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
Итоги выполненного исследования.....	104
РЕКОМЕНДАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	106
Список сокращений и условных обозначений.....	108
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Клинико-морфологический анализ новообразований является основой своевременной постановки диагноза и лежит в основе эффективности отдельных клинических и морфологических методов, обеспечивающих верификацию опухоли семенников, и предоставляет объективный прогноз эффективности выбора метода лечения. При этом существуют множество вопросов об эффективности отдельных клинических и морфологических методов диагностики опухолей семенников, которые обеспечивают верификацию опухоли и предоставляют объективный прогноз эффективности выбора метода лечения (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019; Meuten D.J., 2020).

Новообразования семенников занимают первое место по распространенности опухолей репродуктивной системы у самцов семейства Canidae и занимают до 90% всех новообразований в данной системе органов (Господинова А.И, 2020; Зотова Е.М., Марьин Е.М. с соавт., 2021; Перлецкая О.В., Конопельцев И.Г, 2021; Авдеенко В.С., 2022; Гречко В.В., Овчинников Д.К., 2022; Peters M.A.J., de Jong F.H. et al., 2000; Dobson J.M., Jane M. et al., 2011; Baioni E., Scanziani E. et al., 2017). Кроме того, у данного вида животных неоплазия семенников занимают третье место по распространенности среди всех новообразований (Авдеенко В.С., 2022; Baioni E., Scanziani E. et al., 2017).

Причины опухолей разнообразны и противоречивы, большое количество научной литературы посвящено различным их проявлениям и породной предрасположенности (Смотренко Е.М., Бобрик Д.И., 2021; Гречко В.В., Овчинников Д.К., 2022; Меликова Ю.Н., Сотникова Л.Ф., 2022; Dobson J.M., Jane M. et al., 2011; Khan F.A., Gartley C.J. et al., 2018; Meuten D.J., 2020; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019). Вместе с этим, остаются вопросы, связанные с классификацией новообразований, особенностями их морфологической диагностики и прогнозом исхода заболевания (Седегов С.В., 2014; Илиеш В.Д., Макарова И.А., 2022; Grieco V., Riccardi E. et al., 2007; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et

al., 2012; Hohšteter M., Artuković B. et al., 2014; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019; Meuten D.J., 2020).

Следует отметить, что несмотря на доброкачественное поведение опухолей семенников, такие опухоли как семиномы и сертолиомы метастазируют в 15% случаев (Якунина М.Н., 2012; Соколов С.А., Краснов А.А., 2014; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019; Meuten D.J., 2020), что представляет собой важный прогностический аспект их верификации (Togni A., Rütten M. et al., 2015; Canadas A., Romão P. et al., 2016; Kudo T., Kamiie J. et al., 2019).

Таким образом, клинический опыт, сведения из научной литературы, говорят о необходимости совершенствования методов контроля опухолевых процессов в семенниках, а также скрупулезному анализу эпидемиологических данных, причин развития и исходов данного заболевания (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009; Manuali E., Forte C. et al., 2020; Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022).

Степень разработанности.

При поисковом запросе в системе национальной библиотеки медицины Национального центра биотехнологической информации PubMed по ключевым словам «canine testicular tumors» (перевод – «опухоли семенников собак») выявляется около 342 работ в период с 1945 по 2023 года. Кроме того, при поиске в научной электронной библиотеке по запросу «опухоли семенников у собак» представляется 19 научных работ с 2012 по 2023 года. Изучение опухолей семенников занимается ряд ученых, которые опубликовали ретроспективные исследования, основываясь на данных определенных лечебных заведений, расположенных на различных территориях, что позволило оценить распространенность различных типов опухолей семенников, а также оценить популяцию собак, подверженных данным патологиям. Так Grieco V., Riccardi E. et al. 2008; Manuali E., Forte C. et al. и Nascimento H.H.L., Santos A. et al. в 2020 годах провели независимые исследования в Италии и Бразилии соответственно, а Liao

А.Т., Chu P.Y. et al. в 2009 году в Таиланде. В Российской Федерации была проведена единственное исследование Седеговым С. В. в 2014 году в г. Пермь. Клиническая презентация опухолей семенников описана в различных источниках, однако не было изучено их влияние на гематологические и биохимические показатели крови пораженных собак и не были выявлены статистически часто встречаемые морфологические признаки неоплазий (Алымова Т.М., 2018; Якунина М.Н., 2012; Силкин И.И., 2020; Зотова Е.М., Марьин Е.М. с соавт., 2021; Перлецкая О.В., Конопельцев И.Г, 2021; Гречко В.В., Овчинников Д.К., 2022; Spugnini E.P., 2000; Sanpera N., Mascot N. et al., 2002; Banco B., Giudice C. et al., 2015; Dugat D.R., Medici E.L. et al., 2015; Togni A., Rütten M. et al., 2015; Khosravifarsani M., Bahadoram M. et al., 2018; Marshall H., 2018; DeForge T.L., 2020; Nascimento H.N.L., Santos A. et al., 2020).

Наличие работ по данной тематике как в иностранных, так и в российских базах данных говорит об активном исследовании данного вопроса, однако на данный момент нет исследований с большой выборкой животных из России, в том числе Московского региона, которые бы представили свои данные, кроме того, нет подробного описания различных морфологических особенностей гистологического строения опухолей семенников у собак, включая выявления характерных особенностей для каждого типа новообразования.

Цель исследования: на основе анализа характеристик опухолей семенников у собак, усовершенствовать методы их клинико-морфологической диагностики.

Задачи исследования:

1. Провести анализ распространения и первичной диагностики опухолей семенников, дать характеристику собакам, подверженной данной патологии;
2. Определить характерные морфологические признаки различных типов новообразований семенников;
3. Представить сравнительную патогистологическую характеристику;
4. Разработать рекомендации для ветеринарной патоморфологии по диагностике и микроскопическому описанию опухолевых поражений семенников.

Научная новизна. Впервые получены данные о распространении опухолей семенников у собак в Московском регионе, выявлен средний возраст - $10,39 \pm 2,27$ лет (диапазон 2 – 15 лет); распространенные породы: метисы (28,9%), йоркширские терьеры (22,2%), золотистые ретриверы (13,3%), лабрадоры ретриверы (15,6%) и чихуахуа (8,9%). Достоверно установлено, что новообразования семенников выявлялись случайно во время ультразвукографии (64,6%; $p < 0,05$), реже их выявляли самостоятельно владельцы (24,7%) и совсем редко врачи при клиническом осмотре (11,5%). Впервые разработана схема отбора собак, которым рекомендовано ультразвукографическое исследование семенников для ранней диагностики опухолевого процесса, доказана необходимость ультразвукографического исследования семенников у самцов собак с 9-летнего возраста, а также предрасположенных к новообразованиям семенников и крипторхизму животных

Впервые установлено, что лейдигомы (53,13%) являются самыми распространенными новообразованиями семенников, семиномы (27,5%) занимают второе место, третье место – сертолиома (13,75%), а самыми редкими в исследовании были смешанные опухоли (5,63%). В крипторхических семенниках чаще встречались семиномы (60%), реже сертолиома (35%) и самыми редкими были смешанные опухоли (5%); лейдигомы же не были выявлены в нескротальных семенниках. Уни- и билатеральное опухолевые поражения семенников встречаются в 6,65 раза чаще, чем два новообразования одновременно в левом или правом семеннике ($p < 0,05$). При биохимическом исследовании сыворотки крови у собак с опухолями семенников впервые было выявлено повышение сывороточных аланинаминотрансферазы (ALT) в 1,07 – 1,4 раза, щелочной фосфатазы (ALP) в 1,6 – 3,19 раз у всех новообразований, а также аспаратаминотрансферазы (AST) в 1,06 раза только у семиноме.

Патогистологическая оценка выявила характерные морфологические признаки, свойственные различным типам новообразований. Лейдигомы достоверно в 2,5 раза чаще имеют умеренный анизоцитоз и анизокариоз, а также

впервые описан «адипоцитоподобный» тип. Сертолиомы в 10 раз чаще обладают низким количеством митозов. Семиномы имеют в 6,3 раза чаще выраженный анизокариоз и в 21 раз чаще высокое количество митозов, а также в около половине случаев имели лимфоплазмоцитарные инфильтраты. При сравнительном изучении опухолей семенников выявлено, что лейдигомы имеют геморрагии в 16 раз и кисты в 27 раз чаще, чем другие опухоли семенников; только семиномы имеют лимфоцитарную инфильтрацию, а также в 1,73 раза чаще по сравнению с лейдигомами и в 19 раз чаще по сравнению с сертолиомами выраженный анизокариоз и в 21 раз чаще высокое количество митозов по сравнению с другими опухолями семенников.

Теоретическая и практическая значимость работы. Представлен мониторинг опухолей семенников по Московскому региону, что позволяет оценивать риск развития данного процесса у собак. Клинико-морфологическое исследование опухолей семенников позволит обосновать ультразвукографическое исследование семенников у собак, в частности пожилого возраста и предрасположенных к опухолям данного органа и крипторхизму животных; а также обращать внимание на повышение биохимических показателей аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы и возможную их связь с опухолями семенников, а также включать новообразования семенников в списки дифференциальных диагнозов этиологических причин повышения описанных биохимических показателей. Представленные гистологические характеристики опухолей семенников позволят проводить более точную дифференциальную диагностику, в том числе предложенный стандарт микроскопического описания создаст единую патогистологическую систему диагностики данных новообразований у собак. На основе полученных результатов исследований, разработаны методические рекомендации «Дифференциальная диагностика опухолей семенников у собак» и «Микроскопическое описание опухолей семенников у собак», утвержденные на заседании Ученого совета Аграрно-технологического института РУДН № 2021-08/4 от 18.11.2020.

Методология и методы исследования. Изучались собаки с новообразованиями семенников за период 2018 – 2023 года. Ультрасонографическое исследование, общеклинический анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови, а также все этапы патогистологической подготовки материала и микропрепаратов, включая микроскопическую оценку, были проведены на современном лабораторном оборудовании.

При проведении исследований, включенных в диссертационную работу, использовались методы анализа, синтеза, учета классификации, дедукции, индукции, а также статистические методы анализа полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Анализ подверженных опухолям семенников собак и биохимические изменения крови у собак с опухолями семенников;
2. Обоснование необходимости ультрасонографического исследования для диагностики опухолей семенников у кобелей;
3. Морфологические критерии для классификации и дифференциальной диагностики тестикулярных новообразований у собак.

Степень достоверности и апробации результатов исследования.

Достоверность представленных результатов проведенных исследований, основных положений работы, выводы, предложения и рекомендации обоснованы достаточным количеством животных, участвующих в диссертационной работе, изучение обильного объема отечественных и иностранных научных источников информации по темам исследования. Представленное заключение и рекомендации обоснованы данными, которые представлены в таблицах и приложениях диссертации. Оборудование, используемое в рамках научной работы, является современным и сертифицированным. Полученные данные были внедрены в учебный процесс в учебный процесс ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)». Материалы исследований

внедрены в практическую деятельность отделения патоморфологической диагностики ветеринарного онкологического научного центра – ветеринарной клиники «Биоконтроль», г. Москва.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на заседаниях и отчетных собраниях ученого совета Департамента ветеринарной медицины АТИ РУДН и АТИ РУДН (2018 – 2023 года), на Национальной ветеринарной конференции на секции «Лабораторная диагностика + Патоморфология» (28 ноября 2020 года); на внутренней конференции ветеринарного онкологического научного центра – ветеринарной клиники «Биоконтроль», г. Москва (20 декабря 2020 года); на XVI Всероссийской конференции по онкологии мелких домашних животных (11 марта 2021 года); на Международных научно-практических конференциях: «Приоритетные направления научных исследований. Анализ, управление, перспективы» (21 февраля 2023 года); «Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки» (9 февраля 2023 года) и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Интеллектуальный потенциал России» (6 февраля 2023 года).

Публикации. Основные положения диссертационной работы изложены в 8 научных работах: 3 рецензируемые в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК и РУДН, 1 работа в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа содержит 123 страницы компьютерного текста, содержит введение, обзор литературы, результаты и обсуждение исследования, заключение, практические предложения и перспективы дальнейшей разработки темы и приложение. Научная работа включает 9 таблиц, 28 рисунков, включающих 60 микрофотографий, 9 графиков и 1 схему. Список литературы содержит 142 источника, в том числе 115 от иностранных авторов.

2. Обзор литературы

2.1. Морфоструктурная характеристика семенников у собак

Репродуктивная система самцов является критичной системой, которая необходима для сохранения вида. У сельскохозяйственных животных здоровье данной системы обеспечивает производства животной продукции, когда как у собак позволяет формировать и поддерживать генетически здоровое поголовье породистых животных (Богданова С.С., Стекольников А.А. с соавт., 2019; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022). Репродуктивная система самцов состоит из семенников, придатков семенника, семяпроводов, семенникового мешка, а также мочеполового канала, полового члена и препуция. Парными органами в данной системе являются семенники, их придатки, а также семяпроводы (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022).

Семенники (*testis, orchis*) являются главной половой железой самцов, в которых происходит синтез и секреция основной массы мужских половых гормонов, а также созревание спермиев (Авдеенко В.С., 2022; Васильев Ю.Г., 2022; Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Дюльгер Г.П., 2023). Семенники включают в себя эндокринный и экзокринный компоненты, заключенный в соединительнотканную капсулу (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009; McEntee M., 2012; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022).

При эмбриогенезе зачатки семенников закладываются в брюшной полости медиально от промежуточной почки, где происходит их основное развитие (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022). Позднее совместно с придатками семенника они мигрируют и спускаются через паховые каналы в мошонку (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009). Мошонка является специализированной структурой для правильного функционирования семенников, а также обеспечивают защиту (McEntee M., 2012; Orsini J.A., Grenager N.S. et al., 2021; Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022), т.к. семенники включают в себя эндокринный и экзокринный компоненты, заключенный в

соединительнотканную капсулу. Эндокринный компонент в мужских гаметях функционирует в пределах нормальной температуры тела животного, но у большинства млекопитающих производства мужских гамет требует температуру ниже, чем в брюшной полости, что и обеспечивается локализацией их в мошонке (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009).

Семенники имеют округлую или эллипсоидную форму, размер которых не имеет фиксированную пропорциональность к телу: например, у котят семенники имеют маленький размер, тогда как крупные семенники выявляются обычно у баранов и козлов (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009; Авдеенко В.С., 2022, Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022). Паренхима семенников располагается в мошонке под умеренным напряжением, что объясняет их выпадение после разреза капсулы (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009).

Внешняя поверхность каждого семенника гладко за счет прямого наложения листка брюшины, за исключением полюсов семенников и одного края, где происходит крепление придатка семенника. Брюшина покрывает толстую капсулу – белочную оболочку (*tunica albuginea*), которая, в основном, состоит из плотной соединительной ткани, в которой иногда выявляются участки гладкомышечной мускулатуры (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009; Johnston S.A., Tobias K.M., 2017; Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022). Кроме того, в ней также можно выявить небольшое количество эластических волокон и миофибробласты (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013). Крупные ветви тестикулярных артерий и вен проходят через капсулу (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009). Белочная оболочка семенников формирует септы и трабекулы соединительной ткани, которая делит паренхиму органов на дольки. Каждая долька состоит от 1 до 4 семенных канальцев, которые постепенно соединяются в средостении семенника, где расположены протоки сети семенника (*rete testis*), крупные кровеносные и лимфатические сосуды (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022; Дюльгер Г.П., 2023). Септы не всегда выявляются гистологически, но у видов животных (в том числе собак), у которых

они развиты, расширяются и формируют строму средостения семенника (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009).

Мягкая, желтоватая или коричневатая паренхима состоит из семенных канальцев и интерстициальной ткани. Большая часть паренхимы семенника состоит из канальцев, имеющих сильно извитую форму, а также петлю, которая позволяет обоим концам открываться в сеть семенника (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009). Канальца имеют диаметр примерно 150 – 300 мкм и состоят из трех компонентов: собственной пластинки, клеток Сертоли (или соматические клетки) и сперматогенного (герминогенного) эпителия (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Johnston S.A., Tobias K.M., 2017; Барсуков Н.П., 2023). Собственная пластинка окружает семенной канатик, кроме того, ее внутренний слой является базальной мембраной. Базальная мембрана связана коллагеновыми и эластическими волокнами с перитубулярными клетками, которые формируют от 1 до 5 слоев (в зависимости от вида животного). Данные клетки при рождении морфологически схожи с мезенхимальными клетками, но после рождения дифференцируются в миоциты или миофибробласты. Перитубулярные клетки участвуют в транспортной активности канальцев и в спермиации, т. е. высвобождением сперматозоидов в просвет канальцев (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013).

Клетки Сертоли выстилают семенные канальца, имеют вытянутую форму с овальным или грушевидным ядром. Они расположены непосредственно на базальной мембране и формирует с ней гемидесмосомы, но цитоплазматические выросты направлены в сторону его просвета. Латеральные и апикальные цитоплазматические выросты клеток Сертоли заполняют пространство между прилежащими сперматогенными клетками. Клеточная морфология соматических клеток адаптируется к сперматогенезу. Кроме того, данные клетки также участвуют в процессе спермиации из-за наличия временных клеточных контактов с ними (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023). Клетки Сертоли обладают поддерживающей, питательной и защитной функциями для сперматогенного эпителия. Также данные клетки обладают способностью к

фагоцитозу дегенерированных сперматогенных клеток, а также клеточного детрита после сперматогенеза (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023).

Клетки Сертоли соединены между собой прочными связями, которые делят базальный компартмент от адлюминального (апикального), тем самым формируя диффузионный барьер, называемый гематотестикулярный барьер. Данный барьер обладает селективностью, тем самым предотвращает попадание некоторых субстанций в адлюминальный компартмент, где происходит активный сперматогенез. Кроме того, данный гематотестикулярный барьер предотвращает аутоиммунный ответ организма на постсперматогональные герминогенные клетки (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023).

Гематотестикулярный барьер является главным барьером, которые расположен между сперматогенным эпителием и интерстицием семенников. Фактически, данный барьер расположен на уровне внутриклеточных соединений клеток Сертоли, тем самым интерстиций является зоной, которая презентуется иммунной системой и где аутоиммунные реакции в норме не возникают. Тестостерон и клетки Лейдига также принимают участие в поддержании гематотестикулярного барьера, являясь посредниками между эндотелиальными, дендритными, перитубулярными клетками, мастоцитами и клетками диффузной эндокринной системы, располагающейся в семеннике (Stanton J.B., Zachary J.F., 2022). Между клетками Сертоли в семенных канальцах выявляются в обильном количестве различные сперматогенные клетки на разных стадия развития и дифференцировки. Они под воздействием различных факторов подвергаются развитию из сперматогонии в сперматозоиды (сперматогенез). Процесс сперматогенеза делится на три фазы:

- 1) сперматоцитогенез – процесс митотического деления сперматогоний и формирования первичных сперматоцитов;

- 2) мейоза со созреванием сперматоцитов в сперматиды с уменьшенным (гаплоидным) набором хромосом;

3) спермиогенез – процесс трансформации сперматид в сперматозоиды (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023).

Среднее время сперматогенеза у собак составляет около 55 дней (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023).

У большинства домашних животных извитые семенные канальца заканчиваются прямыми семенными канальцами, которые непосредственно переходят в сеть семенника. Данные прямые канальца короткие, выстланы однослойным плоским или цилиндрическим эпителием. Интраэпителиально в данной области выявляются макрофаги и лимфоциты (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013). Сеть семенника состоит из анастомозирующих каналов, окруженных рыхлой соединительной тканью. Данная структура располагается в средостение семенника. Сеть выстлана однослойным плоским или цилиндрическим эпителием, под эпителиальной выстилкой располагаются эластические волокна и сократительные клетки. Большинство тестикулярной жидкости продуцируется в данной области (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Барсуков Н.П., 2023; Дюльгер Г.П., 2023; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022)

Интерстиций семенника сформирован рыхлой соединительной тканью, в которой выявляются кровеносные и лимфатические сосуды, фиброциты, свободные мононуклеарные клетки крови и интерстициальные клетки (клетки Лейдига) (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023; Дюльгер Г.П., 2023). Клетки Лейдига имеют крупную полиморфную цитоплазму иногда с жировыми включениями и с округлым ядром. Гладкий эндоплазматический ретикулум является доминирующей органеллой в цитоплазме и содержит все необходимые ферменты для синтеза стероидов (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022). Клетки Лейдига являются эндокринными клетками и продуцируют, в основном, стероидные андрогенные гормоны (в основном, тестостерон) (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009; Dobson J.M., Jane M. et al., 2011; Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023). Считается, что более 90% всех андрогенов у мужских особей производятся именно

данными клетками. Тестостерон жизненно необходим для формирования мужской особи, в частности регулирует половое поведение (либидо), работы и функционирования полового члена, добавочных половых желез, формированию вторичных половых признаков и контролирует совместно с фолликулостимулирующим гормоном сперматогенез (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022; Барсуков Н.П., 2023; Дюльгер Г.П., 2023). Эндокринная функция семенников обеспечивается клетками Лейдига, которые секретируют андрогены, а также клетками Сертоли, которые продуцируют ингибин. Данные клетки могут независимо выполнять свою секреторную функцию, но также находятся под контролем гонадотропинов (лютеинизирующим и фолликулостимулирующим гормонами соответственно), которые продуцируются в гипофизе (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009; Васильев Ю.Г., 2022; Дюльгер Г.П., 2023). Несмотря на низкую стероидогенную функцию клеток Сертоли, опухоли из данных клеток могут продуцировать большое количество эстрогенов, приводя к феминизации животного (Sanpera N., Mascot N. et al., 2002; Sontas H.B., Dokuzeylu B. et al., 2009; Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Withers S.S., Lawson C.M. et al., 2016; Marshall H., 2018). Сперматогенез в семенниках обладает уникальным циклом: перед тем как заканчивается один цикл, несколько (обычно около 4) новых сперматогенных поколений начинают свое развитие в семенных канальцах. Поскольку все клетки от каждой В-сперматогонии развиваются синхронно, каждое новое поколения клеток сменяют друг друга с циклической регулярностью, двигаясь от периферии к центру семенных канальцев, что называется семенным эпителиальным циклом (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013).

Семенник и их придатки у большинства млекопитающих расположены в семенниковом мешке (*saccus testiculatis*) – специализированном выпячивании брюшной стенки. Данный мешок состоит из трех оболочек, которые разделены фасциями:

- 1) Мошонки, которая состоит из кожи с волосами типичного строения для вида животного, а также подкожного слоя;

- 2) Мышечной оболочки (наружный подниматель семенника);
- 3) Общей влагалищной оболочки, состоящей из наружного фиброзного и внутреннего серозного листков (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022).

Мошонка (*scrotum*) является производным кожи с волосами. Кожа мошонки является достаточно тонкой, однако охватывает весь семенниковый мешок. У хищных и мелких жвачных кожа в данной локализации может иметь выраженный волосяной покров (Авдеенко В.С., 2022; Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Дюльгер Г.П., 2023). Расположение семенников в мошонке также может варьировать: у собак они расположены обычно горизонтально, а у кошек и свиней наклонены к анальному отверстию. Данное различие объясняется с расположением мошонки, которая у травоядных располагается ниже каудальной части живота, в промежности у кошек и свиней и занимает промежуточное положение у собак (Dyce K.M., Sack W.O. et al., 2009; Дюльгер Г.П., 2023).

Мышечная оболочка (*tunica dartos*) формируется из подкожного слоя и фасции, в которой выявляется обильно количество гладкомышечной мускулатуры. Данная оболочка очень просто соединена с кожей, что макроскопически создает впечатление о единой оболочке. Кроме того, мышечная оболочка формирует перегородку мошонки, которая делит полость мошонки на две части (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Дюльгер Г.П., 2023).

Наружный подниматель семенника (*musculus cremaster externus*) представлен слоем поперечнополосатой мускулатуры, покрывающий полностью глубже лежащую влагалищную оболочку, с которой тесно связан. В свою очередь поднимать покрыт фасцией, которая плохо скреплена с внутренней стенкой мошонки, кроме места расположения связки придатка семенника, что позволяет семенникам приподниматься из мошонки в паховый канал или паховую область (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Дюльгер Г.П., 2023).

Общая влагалищная оболочка (*tunica vaginalis communis*) включает в себя две пластики: наружной, состоящей из плотной соединительной ткани, и внутренней, состоящей из серозы. Данная оболочка формируют мешкообразную влагалищную

полость. Наружная пластинка является продолжением поперечной брюшной фасции, когда как внутренняя – париетального листа брюшины. Сформированная влагалищная полость переходит в паховый или влагалищный канал, которая сообщается в полость брюшины через влагалищное отверстие (Авдеенко В.С., 2022; Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022). Собственная влагалищная оболочка (*tunica vaginalis propria*) является висцеральным листком брюшины, охватывает семенники с придатком и при переходе с придатка семенника в серозный листок общей влагалищной оболочки образует брыжейку семенника, в которой проходит связка семенника. Паховой связкой принято называть участок связки семенника от хвоста придатка к общей влагалищной оболочке (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022). Придаток семенника является дополнительным мужским органом, входящим в репродуктивную систему. Данный орган состоит из выносящих протоков и длинного, извитого протока придатка. Макроскопически принято делить на головку, тело и хвост. Он окружен толстой белочной оболочкой, состоящей из плотной соединительной ткани (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Авдеенко В.С., 2022; Васильев Ю.Г., 2022; Дюльгер Г.П., 2023).

Выносящие протоки различного диаметра соединяются со сетью семенника и ведут непосредственно в придаток семенника. Гистологически выявляется резкая смена эпителия сети семенника на эпителий протока, который имеет цилиндрическую форму, а также делится на реснитчатый и нереснитчатый. Множественные разбросанные моноклеарные клетки, располагающиеся интраэпителиально, могут быть приняты за герминативные клетки. Реснитчатый эпителий помогает сперматозоидам двигаться по направлению к протоку придатка. Нереснитчатые клетки (базально расположенные ядра) имеют на апикальной поверхности микроворсинки, а также способны к активному движению жидкости через свою цитоплазму. Данные клетки создают осмотическое движение жидкости за счет трансклеточного транспорта ионов. Иногда можно визуализировать клетки, имеющие форму промежуточных между реснитчатыми и нереснитчатыми. Соотношение реснитчатых и нереснитчатых клеток различно на всей длине

протоков, однако, чем ближе выносящие протоки к протоку придатка, тем больше реснитчатых клеток. Снаружи выносящие протоки окружены от 3 до 7 слоев миофибробластов и соединительной тканью. Данные протоки и начало протока придатка формируют головку придатка семенника (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022).

Проток семенника имеет очень извитую форму. Длина данной структуры варьируется между различными видами животных, но, несмотря на данные различия, транспортировка спермы через придаток занимает 10–15 дней у большинства млекопитающих. Проток семенника выстлан псевдомногослойным цилиндрическим эпителием, а окружен небольшим количеством рыхлой соединительной ткани и циркулярными пучками гладких миоцитов. У большинства млекопитающих выделяют цилиндрические и базальные клетки, иногда могут выделять дополнительный тип клеток, такие как апикальные и светлые (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Васильев Ю.Г., 2022). Цилиндрические клетки обычно содержат на апикальной поверхности стереоцилии, длина которых уменьшается по мере продвижения эпителия в сторону хвоста придатка. Более 90% жидкости, которая покидает семенник, реабсорбируется непосредственно в проксимальной части протока придатка. Андроген-связывающий протеин и ингибин, которые секретируются клетками Сертоли, также реабсорбируются в данной структуре. Кроме реабсорбции, в протоке придатка также секретируются различные вещества: глицерофосфорилхолин, гликопротеины, гликозидаза и т.д. (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013).

Проксимальные части протоков придатка (головка и тело) вовлечены в процесс созревания сперматозоидов. Хвост придатка является главным местом их хранения. Сперматозоиды покидают семенник неподвижными и не способными к оплодотворению, тогда как сперматозоиды, которые покидают придаток, способны к выполнению функции размножения и движению. В период их нахождения в придатке они подвергаются серии морфологических и функциональных изменений, которые приводят к способности оплодотворять ко времени

достижения ими хвоста придатка. Изменения функций отражается в развитии прогрессивного движения, модификации метаболизма, изменения поверхностно-связанных молекул (необходимые для распознавания клеток), стабилизация клеточной мембраны, а также избавление от остатков сперматидных структур (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Барсуков Н.П., 2023). Каждый семенник в мошонке имеет свой семенной канатик (*funiculus spermaticus*), который включает в себя нервы, внутреннюю семенную артерию, вену и семяпровод, именуемые в совокупности лозовидным сплетением (*plexus pampiniformis*). Канатик имеет конусовидную форму, имеет в своем строении также пучки гладкомышечной мускулатуры, закреплен на придатке семенника и направлен в сторону пахового канала (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013; Авдеенко В.С., 2022; Дюльгер Г.П., 2023).

Семяпровод (*ductus deferens*) является производным мезонефрального протока, является тубулярной структурой, имеющей слизистую, мышечную и серозную оболочки. Данный проток выходит из хвоста придатка и в составе семенного канатика направляется в брюшную полость. Дорсально от мочевого пузыря из-за своего сильного развития слизистых желез в его толще он веретенообразно расширяется в ампулу семяпровода (Климов А.Ф., Акаевский А.И., 2022; Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В. с соавт., 2022; Дюльгер Г.П., 2023).

2.2. Цитологическое исследование семенников в норме

При изучении цитологического материала нормальных семенников у собак выявляется высокая клеточность мазков с преобладанием разрушенных клеток и линейных нитей ядерного материала. Хроматин становится грубым, а нуклеолы становятся очень хорошо видимыми в разрушенных клетках. Герминогенные клетки обычно имеют округлую форму, небольшое – умеренное количество базофильной цитоплазмы, грубый хроматин и единичную, крупную выраженную нуклеолу. В норме в цитограмме могут выявляться многоядерные клетки, которые являются результатом несовершенного клеточного деления (*cytodieresis imperfecta*) и морфологически характеризуется неполным разделением герминогенных клеток

при делении. Так как большую часть материала представляют сперматогенные герминогенные клетки, то для них характерно наличие большое количество фигур митозов. Более поздние и зрелые формы развития сперматозоидов имеют уже вытянутое овальное ядро с более бледным окрашиванием, а также может выявляться формирование хвоста (Burton A.G., 2012; Dunn J., 2014; Barger A.M., MacNeill A., 2016; Ressel L., 2017; Valenciano A.C., Cowell R.L., 2019; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021).

В целом, в цитологических мазках выявляются сперматозоиды на разных стадиях развития, в том числе выявляется постепенная дифференцировка клеток с преобладанием более поздних форм над ранними. Сперматогонии имеют крупный размер и округлую форму, бледно базофильную цитоплазму и крупное овальное ядро, которое часто содержит серповидно конденсированный хроматин. Спермациты чуть больше сперматогоний и имеют округлую умеренную светло базофильную цитоплазму, ядра крупные и округлых, а хроматин имеет веретеновидный паттерн, напоминающий фигуры митозы в стадии профазы деления. Сперматиды немного меньше сперматогоний и намного меньше сперматоцитов. Данная форма сперматогенного эпителия делится на четыре выявляемые морфологически стадиями созревания: фаза Гольджи, фаза головки, акросомальная фаза и фаза созревания. Ранние сперматиды в фазу Гольджи имеют округлую форму и небольшую светло базофильную цитоплазму, в которой выявляются небольшие выраженные оптически прозрачные цитоплазматические вакуоли, а ядра имеют округлую форму с грубым зернистым хроматином, нередко данные клетки двухядерные. В период фазы головки цитоплазма сперматид становится бледнее и имеет менее четкие границы, ядро принимают форму колокола с вытягиванием одного конца в сторону, где формируется хвост. На данной стадии визуализируется серповидная светлая зона (головка), которая «накрывает» округлую зону ядра на противоположной стороне от формирующего хвоста. Поздние сперматиды в акросомальную фазу и фазу созревания морфологически схожи со сперматозоидами, но имеют небольшое количество

белдно базофильной цитоплазмы у основания ядра в зоне, где формирование хвост. В период данных фаз ядро становится меньше, плотнее и принимает более овальную форму. В конце созревания сперматозоиды имеют небольшой размер, практически не выявляемую микроскопически цитоплазму и овальное ядро с гиперхромным хроматином, а также имеет тонкий длинный хвост (Barger A.M., MacNeill A., 2016).

Иногда при изучении цитологического материала нормального семенника у собаки могут быть представлены небольшие группы цилиндрических клеток с плохо различимыми границами цитоплазмы и крупным округлым ядром – клетки Сертоли. Также могут визуализироваться разрозненные клетки Лейдига, которые имеют вакуолизированную цитоплазму, иногда содержащую голубоватые гранулы липофусцина, а также имеющие округлое ядро (Burton A.G., 2012; Dunn J., 2014; Barger A.M., MacNeill A., 2016; Ressel L., 2017; Valenciano A.C., Cowell R.L., 2019; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021).

2.3. Классификация патологий семенников

В современной классификации патологические процессы в семенниках принято разделять на:

1. Нарушения полового развития.

В данный раздел входят различные патологии, связанные с врожденными аномалиями развития репродуктивной системы: крипторхизм, тестикулярная гипоплазия, нарушения мезонефральных и парамезонефральных структура и т. д. (Buijtelts J., de Gier J. et al. 2012; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Dianovský J., Holečková B. et al., 2013; Del Carro A.P., Rosset E. et al., 2014; Szczerbal I., Nowacka-Woszuk J. et al., 2016; Cicirelli V., Aiudi G.G. et al., 2021; Schwartz R., Sugai N.J. et al., 2022; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022; Rifici C., D'Anza E. et al., 2023; Cicirelli V., Burgio M. et al., 2023).

Крипторхизм характеризуется неполным опущением семенников и ассоциированных структур. Данная патология является часто встречаемой у собак,

у некоторых пород из которых может наблюдаться аутосомально рецессивное наследование. Кроме того, крипторхизм у собак является предрасполагающим фактором к развитию некоторых опухолей семенников (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Johnston S.A., Tobias K.M., 2017; Khan F.A., Gartley C.J. et al., 2018; Nelson R.W., Couto C.G., 2019; Stekolni Афанасьева М.С., 2023). Неопущение семенника является самым часто встречаемой патологией нарушения полового развития самцов (Hernández-Jardón N., Rojas-Castañeda J.C. et al., 2022). Обычно пациенты с крипторхизмом не имеют выраженных клинических признаков, однако они появляются с развитием каких-либо патологических процессов в семенниках или семенных канатиках (Monnet E., 2023). Крипторхизм также оказывает влияние на гистологическое строение мужских гонад (Merz S.E., Klopfleisch R. et al., 2019).

Крипторхизм у собак может быть как уни-, так и билатеральным, в том числе описывается, что правый семенник чаще подвержен данной патологии. Хотя у собак не описаны негенетические нарушения, приводящие к неопущению семенников, не исключается, что, как и у людей, нарушение внутрибрюшного давления, а также воспалительных процессах в данной области, а также пуповине, могут оказать влияние на развитие крипторхизма (Johnston S.A., Tobias K.M., 2017; Khan F.A., Gartley C.J. et al., 2018; Nelson R.W., Couto C.G., 2019; Monnet E., 2023).

Предрасположенными породами к развитию крипторхизма являются той-пудели, померанские шпицы, йоркширские терьеры, миниатюрные таксы, керн-терьеры, чихуахуа, боксеры, пекинесы, английские бульдоги, миниатюрные пудели, миниатюрные шнауцеры, староанглийские овчарки, миниатюрные пудели, цвергшнауцеры, шотландские овчарки, сибирский хаски и стандартные пудели, когда как следующие породы имеют пониженный риск: бигли, лабрадор-ретриверы, золотистые ретриверы, сенбернары, немецкие доги и английские сеттеры (Monnet E., 2023).

На данный момент является перспективной темой исследования использование иммуногистохимического метода для диагностики предопухолевых состояний в крипторхических семенниках (Pecile A., Gropetti D. et al., 2021).

Тестикулярная гипоплазия может возникать из-за нарушений в половых хромосом, при крипторхизме и т.д.. Данный процесс характеризуется нарушением роста семенников до их условного нормального размера. Считается, что у около 6% собак выявляется гипоплазия, которая проявляется азооспермией (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022; Haynes J.S., 2023). Морфологически затруднительно дифференцировать гипоплазию от тестикулярной атрофии, т. к. два этих патологических процесса могут возникнуть вторично или быть компонентами другой патологии. В некоторых случаях гипоплазию семенников можно связать с низким поступлением макро- и микронутриентов, дефицитом цинка, эндокринными или цитогенетическими аномалиями (Stanton J.B., Zachary J.F., 2022). К нарушениям мезонефральной и парамезонефральных структур относят сегментарную аплазию мезонефрального протока, которая характеризуется отсутствием хвоста придатка семенника, что приводит к спермостазию, расширением канальцев и протоков и формированию сперматогенной гранулемы (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Haynes J.S., 2023). Кроме того, выявляется множество различных кистозных образований, которые входят в данную категорию. Данные кисты могут формироваться во всех структурах семенника и его придатка, а также в добавочных половых железах. Реминанты парамезонефрального протока включают в себя слепой отросток семенника, «мужскую матку» (лат. *uteri masculinum*) и в некоторых случаях полностенный парамезонефральный проток, располагающийся рядом с семенником (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Park E.J., Lee S.H. et al., 2017; Kyllar M., Čížek P., 2020; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022).

2. Изменения в размере семенников.

Дневной выброс сперматозоидов коррелирует с размером семенников, поэтому изменение в объеме семенников могут приводить как в гипертрофии (увеличении объема), так и к гипоплазии (уменьшении объема). Дифференцировка атрофированного и гипоплазированного семенника у животных является тяжелой и проблематичной из-за того, что с течением времени в семенниках происходят

дегенеративные изменения, приводящие к гипоплазии (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012).

Тестикулярная дегенерация характеризуется наличием клиническим и патологоанатомическим уменьшением в объеме семенника, его минерализацией и фиброзом. Причинами дегенеративных изменений могут служить возраст, химические воздействия (химиотерапия, металлы и т. д.), воспалительные процессы семенника или его придатка, повышение местной температуры, гормоны (дексаметазон, эстроген, тестостерон и др.), опухоли, нарушение баланса микро- и макронутриентов, отравления растениями, радиация, травматические процессы и т. д. (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022; Haynes J.S., 2023).

Тестикулярная гипертрофия может возникать вторично или компенсаторно к патологическому процессу, возникающим в контралатеральном семеннике. Данный процесс может возникать на фоне гипоплазии, крипторхизма или атрофии второго семенника. Кроме того, кистозные реминанты также могут вызывать, а также клинически быть схожими с тестикулярной гипертрофией (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022).

3. Воспалительные патологии семенников.

Общие принципы развития воспалительного процесса в семенниках схожи с теми, что выявляются во всех системах организма, однако уникальным для мужских гонад является воспалительный процесс, возникающий на сперматозоидах. Сперматозоиды и герминогенные (сперматогенные) клетки расположены за пределами гематотестикулярного барьера, поэтому иммунная система реагирует на них как на инородный антигенный материал, кроме того, сходная реакция возникает и на семенную жидкость. Сперматозоиды имеют антигены, которые привлекают иммунные клетки, а также неспецифически связываются с антителами. Реакция антиген – антитело в данном случае имеет минимальный тканевый эффект, однако вызывает либо агглютинацию мужских половых клеток, либо опсонизацию. В некоторых случаях данный эффект может

иметь выраженный характер и вызвать тяжелый аутоимунный воспалительный ответ, возникая в местах, где тканево-сперматозоидный барьер наиболее ослаблен. Прямое повреждение паренхимы семенника обычно вызывает гранулематозное воспаление, которое локализовано преимущественно вокруг семенных канальцев, однако, если сперматозоиды попали в интерстиций, то воспалительный ответ также начинает распространяться на окружающие ткани (Stanton J.B., Zachary J.F., 2022).

Воспалительные процессы в семенниках называются орхитами. Первичные орхиты являются тяжелым воспалительным процессом, который ранее чаще ассоциировали с бруцеллезом и туберкулезом. В настоящее время данные инфекционные агенты являются редкими причинами возникновения орхитов, хотя полностью не исключены (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Sykes J.E, 2013; Egloff S., Schneeberger M. et al., 2018; Camargo-Castañeda A.M., Stranahan L.W. et al. 2021; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022; Haynes J.S., 2023). Кроме того, орхиты могут возникать на фоне сперматогенных гранулем (Pérez-Marín C.C., López R. et al., 2006; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022).

Орхиты классически выделяют на три категории: интерстициальные, интратубулярные (внутриканальцевые) или гранулематозные и некротически (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Haynes J.S., 2023). Интерстициальные орхиты обычно характеризуются лимфоцитарной инфильтрацией стромы с возможным развитием фиброза. Кроме того, лимфоидные агрегаты могут обнаруживать в норме у некоторых пород собак (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Davidson A.P., von Dehn B.J. et al., 2015; Goericke-Pesch S., Reifarth L. et al., 2022).

Интратубулярные орхиты локализуются непосредственно в семенных канальцах, хотя нарушение их целостности могут также вовлекать строму. Данная категория орхитов чаще связана с восходящей инфекцией, но также возможно связана с нарушением гематотестикулярного барьера. При интратубулярных орхитах возникает гранулематозная или пиогранулематозная реакция, хотя иногда

возможна исключительно лимфоплазмоцитарная инфильтрация (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Авдеенко В.С., 2022).

Некротизирующие орхиты более характерны для бруцеллеза, однако могут возникать на фоне других инфекций, травматических процессов или ишемии семенников (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Camargo-Castañeda A.M., Stranahan L.W. et al. 2021; Авдеенко В.С., 2022; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022). Тяжелой периорхит может нарушать ток крови к семеннику, что приведет к некрозу органа (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Авдеенко В.С., 2022).

У собак причинами орхитов могут являться вирус чумы плотоядных, бактериальные инфекции, вызванные *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* или другими колиформными патогенами. При остром процессе обычно выявляется нейтрофильно-некротическое воспаление с формированием абсцессов, при длительном процессе возникает фиброз и тип воспалительного ответа сменяется на лимфоплазмоцитарный (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Sykes J.E, 2013; Johnston S.A., Tobias K.M., 2017; Egloff S., Schneeberger M. et al., 2018; Газин А.А., Лисицкая К.В. и др., 2021; Camargo-Castañeda A.M., Stranahan L.W. et al. 2021; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022; Haynes J.S., 2023).

4. Сосудистые патологии.

Семенная артерия имеет длинный размер, в том числе извивается в лозовидном сплетении. Тестикулярный кровоток низкий из-за особенностей метаболизма, поэтому гипоксия и оксидативный стресс развиваются быстро при увеличении локальной температуры или нарушения кровотока. К данной категории патологий относят тромбозы, васкулиты, окклюзии артерий, перекрыты семенников, а также геморрагии, вызванные травматическими процессами или некрозами (Hecht S., King R. et al., 2004; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Johnston S.A., Tobias K.M., 2017; Nelson R.W., Couto C.G., 2019).

5. Опухоли семенников.

Опухоли семенников являются достаточно распространенными у собак, в том числе самыми распространенными являются семинома, сертолима и лейдигома, но кроме них описаны и другие новообразования (Radi Z.A., Miller D.L. et al., 2004; Vascellari M., Carminato A. et al., 2011; Dobson J.M., Jane M. et al., 2011; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; McEntee M., 2012; Пономарьков В.И., 1972; Родина Ю.А., Ларионова М.М., 2014; Son N.V., Chambers J.K. et al., 2018; Господинова А.И., 2020; Namazi F., Tabrizi A.S. et al., 2020; Meuten D.J., 2020; Перлецкая О.В., Конопельцев И.Г., 2021; Rifici C., Quartuccio M. et al., 2021; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022). Кроме того, опухоли семенников также описаны у других различных видов животных (Osawa T., Miura M. et al., 2013; Schindewolf L., Dierks C. et al., 2015; Vissiennon T., Freick M. et al., 2016; Turner P.V., Brash M.L. et al., 2017; Leidinger E., Springlen G. et al., 2018; Fiddes K.R., Murray J. et al., 2020; Roxon C., Slack J.A. et al., 2023).

2.4. Характеристика опухолей семенников

По современной классификации опухоли семенников принято делить на следующие категории:

- 1) Опухоли полового тяжа (лейдигомы и сертолиомы);
- 2) Герминогенные опухоли (семинома, тератома, эмбриональная карцинома);
- 3) Смешанные опухоли (включающие себя комбинацию из двух различных опухолей полового тяжа и/или герминогенного эпителия, имеющие общий рост);
- 4) Другие новообразования (мезотелиома, аденома и аденокарцинома сети семенника, а также метастатические опухоли) (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Meuten D.J., 2020; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Haynes J.S., 2023).

2.4.1. Характеристика опухолей полового тяжа

Сертолиома. Сертолиома семенника берет начало из поддерживающих клеток в семенных канальцах – клеток Сертоли. Данное новообразование является часто встречаемым у собак, в особенности в крипторхическом семеннике. Чаще встречается у собак пожилого возраста. Высокая инцидентность новообразования выявлена у цвергшнауцеров со синдромом персистирующего мюллерового протока. Собаки с данным синдромом могут быть крипторхами, иметь сертолиому и гнойный эндометрит. Сертолиомы обычно имеют унилатеральное поражение, однако также описано и билатеральное. Инцидентность сертолиом в 20 раз больше в крипторхическом семеннике, чем в скротальном (Meuten D.J., 2020). Также описаны случаи возникновения данного новообразования в экстраэпидидимальных областях, в том числе *de novo* в мошонке, в области операционного шва, а также семенного канатика (Doxsee A.L., Yager J.A. et al., 2006). Данная локализация объясняется возможной эмбриональной эктопией, хирургической или травматической трансплантации опухолевых клеток (Doxsee A.L., Yager J.A. et al., 2006).

Около 25% собак с сертолиомами могут иметь признаки гиперэстрогенизма, который характеризуется одним или несколькими признаками: феминизацией, гинекомастией, атрофией контрлатерального семенника, плоскоклеточной метаплазией простаты, нередко с нейтрофильный простатитом, аллопецией и атрофией красного костного мозга. Нет четких данных о том, что только эстроген вызывает данные изменения, кроме того, у некоторых таких собак уровень концентрации эстрогенов может не повышаться. Возможное объяснение данного процесса заключается в нарушении секреции эстрогенов, возможными эпизодическими выбросам их в кровь или выделении других стероидных гормонов, которые не улавливаются тест-системами. Другие продукты секреции сертолиомы, такие как ингибин, также могут принимать участие в развитии гиперэстрогенизма. Ингибин уменьшает продукцию тестостерона через ингибирование трофических гормонов надпочечника. Феминизация собак с сертолиомой может выявиться как

повышение привлекательности других мужских особей, вялость, потеря либидо, атрофия полового члена и перераспределение жировой клетчатки. Супрессия красного костного мозга при гиперэстрогенизме может быть тяжелой, в том числе с развитием анемии, лейкопении и тромбоцитопении (Withers S.S., Lawson C.M. et al., 2016; Meuten D.J., 2020).

Изменение шерстного покрова у собак с гиперэстрогенизмом проявляется билатеральной симметричной аллопецией, атрофией эпидермиса схожей с другими кожными проявлениями эндокринопатий (например, как при синдроме Кушинга или гипотиреозидизме). Выявляется также выраженная атрофия аднексальных структур, истончение эпидермиса и атрофия волосяных фолликулов в пораженных участках кожи. Выраженная плоскоклеточная метаплазия цилиндрического эпителия, выстилающего протоки, а также предстательной железы, может возникать у некоторых собак с сертолиомой. Кератинизация плоского эпителия может быть выраженной, что приводит к развитию нейтрофильного простатита. Гинекомастия, особенно каудальных парамолочных желез, может проявляться удлинением сосков с или без увеличения самих молочных пакетов. Описанные признаки гиперэстрогенизма пропадают с течением времени после кастрации, если сертолиома не успела метастазировать (Dobson J.M., Jane M. et al., 2011; Meuten D.J., 2020).

Сертолиомы при патологоанатомической вырезке обычно плотные, характеризуется единичным узлом или могут быть многодольчатые с обычно четкими границами с непораженными участками семенника. Они могут иметь достаточно большой размер, из-за чего нарушать форму и строение пораженного органа. Большинство сертолиом располагаются непосредственно в семеннике, только крупные злокачественные формы новообразования могут распространяться в прилежащие структуры: белочную оболочку, придаток или семенной канатик. На разрезе новообразование имеет белый или серый цвет, редко может иметь участки желтоватого цвета, которые обычно коррелируются с участками геморрагий.

Сертолиммы на разрезе значительно плотнее семиномы, лейдигомы и других новообразований семенников (Meuten D.J., 2020).

При цитологическом исследовании сертолиомы обычно выявляются крупные плеоморфные клетки с выраженной обильной цитоплазмой, нередко с крупными или мелкими вакуолями. Иногда клетки могут формировать небольшие группы с формированием Колл-Экснеровских телец или палисадников. Колл-Экснеровские тельца – это псевдорозетки, которые характеризуются вытянутыми клетками, окружающие аморфный, эозинофильный и внеклеточный плотный материал. Данные тельца также встречаются в гранулезоклеточных опухолях яичников, являющимся аналогом сертолиомы в яичниках. Цитоплазма иногда плохо выявляется, но чаще имеет округлую или цилиндрическую форму. Опухолевые клетки образуют группы, гнезда и корды. Фон на цитологических препаратах может содержать аморфный зернистый материал, а иногда небольшое количество эритроцитов. В некоторых случаях выявляется слияние цитоплазмы и формирования палисадников. Ядра имеют нежный зернистый хроматин и редко визуализируемые нуклеолы. Цитологически в сертолиомах могут выявляться небольшое количество атипичных митозов (Masserdotti C., Bonfanti U. et al., 2005; Burton A.G., 2012; Dunn J., 2014; Barger A.M., MacNeill A., 2016; Valenciano A.C., Cowell R.L., 2019; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021).

При гистологическом исследовании сертолиомы могут иметь интратубулярную и диффузную формы роста. Новообразование сформировано островками и трубочками, разделенные выраженной стромой, состоящей из плотной зрелой фиброзной ткани. Опухолевые клетки имеют вакуолизированную или эозинофильную цитоплазму, в которой выявляется округлое или вытянутое мелкие ядро. При интратубулярной форме роста, опухоль состоит из хорошо сформированных трубочек, выстланных несколькими слоями опухолевых клеток Сертоли. Данные клетки обычно расположены перпендикулярно к базальной мембране. При диффузной форме роста уже нарушается типичная тубулярная

архитектоника, опухолевые клетки формируют пласты или островки, разделенные фиброзной стромой, а сами имеют уже полиморфную цитоплазму (Meuten D.J., 2020; Зотова Е.М., Марьин Е.М. с соавт., 2021).

Незрелые клетки Сертоли в семенниках и опухолевые клетки Сертоли в опухолях равномерно окрашиваются иммуногистохимически на антимюллеровский гормон. Опухоли из клеток Сертоли также выражено метятся антителами на фактор транскрипции (GATA-4), как и лейдигомы, но не семиномы. Антитела на виментин и ингибин-альфа также окрашивают сертолиома, но данная опухоль является десмин и цитокератин отрицательными (Meuten D.J., 2020; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020). Кроме того, есть данные о высокой диагностической эффективности в отношении данного новообразования маркера SOX9 (Banco V., Palmieri C. et al., 2016). Также на данный момент перспективным является изучение антимюллерова гормона, так как некоторые исследования показали его значимость при диагностике сертолиома у собак (Holst B.S., Dreimanis U., 2015; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020).

Биологическое поведение большинства сертолиом доброкачественное, однако метастазирование может выявляться до 10 - 15% случаях. Частыми местами метастазирования являются регионарные лимфатические узлы, а также внутренние органы (Withers S.S., Lawson C.M. et al., 2016; Meuten D.J., 2020; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021).

Лейдигома. Лейдигомы формируются из интерстициальных клеток Лейдига. Данное новообразование также является часто встречаемым у собак, но также описано и у других видов животных. По мимо опухолевого поражения, данные клетки также могут формировать небольшие гиперпластическое узлы, которые затруднительно дифференцировать от новообразований. Считается, что если узел виден только микроскопически, то данное образование следует трактовать как гиперплазию из клеток лейдига (McEntee M., 2012; Meuten D.J., 2020). Также, как и у сертолиом, лейдигомы могут иметь экстрастестикакулярные очаги возникновения, например, в коже мошонке, семенном канатике и в области операционного

вмешательства (Doxsee A.L., Yager J.A. et al., 2006). Представленные возможные нетестиккулярные локализации могут возникать из-за остатков эмбриональных зачатков в данных областях или из-за хирургического или травматического заноса опухолевой ткани (Doxsee A.L., Yager J.A. et al., 2006).

Лейдигомы чаще возникают у пожилых животных, могут быть уни- и билатеральными, а также могут быть множественными. Хотя клетки Лейдига имеют эндокринную активность, опухоль исключительно редко обладает гормональной активностью. Макроскопически лейдигомы обычно мягкие, желоватого или коричневатого оттенка, хорошо отграничены от прилежащей паренхимы, а также могут иметь множественные кисты и геморрагии (Meuten D.J., 2020).

Морфологическая картина при цитологическом исследовании лейдигом будет соотноситься с той, что выявляется при гистологии. Клеточность цитологических препаратов лейдигом может очень варьироваться. Клетки в цитологических препаратах часто формируют периваскулярные скопления, что характеризуется близким их прилеганием к различным капиллярным структурам, которые представлены вытянутыми эндотелиоцитами. Опухолевые клетки в большинстве случаев ассоциированы с гемоделицией, редко может выявляться аморфный зернистый материал. Клетки имеют округлую цитоплазму, редко веретеновидную форму, часто с небольшими и редко с крупными вакуолями. Ядра от округлой до овальной формы, имеют часто нежный и реже грубый зернистый хроматин. Также могут выявляться внутриядерные включения. Нуклеолы могут быть крупными, в том числе иметь неправильную форму, однако данная морфология встречается редко. Атипичные митозы также могут визуализироваться, но в небольшом количестве случаев (Masserdotti C., Bonfanti U. et al., 2005; Burton A.G., 2012; Dunn J., 2014; Barger A.M., MacNeill A., 2016; Valenciano A.C., Cowell R.L., 2019; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021).

При гистологическом исследовании опухолевые клетки имеют округлую или полигональную форму с обильной эозинофильной цитоплазмой различной зернистости и степенью вакуолизации. Ядра обычно мелки, округлые, митозы единичные. Опухолевые клетки лейдигомы формируют пласты или ацинарные структуры, поддерживаемые нежной фиброваскулярной стромой. Кистозные структуры, если выявляются, выстланы опухолевыми клетками (Meuten D.J., 2020). Кроме того, есть исследования, что клеточная морфология лейдигом может значительно варьировать, однако она не связана с возможным злокачественным поведением (Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020; Газин А.А., Ватников Ю.А. и др., 2022).

Лейдигомы стабильно метятся антителами к CD117 (c-kit), когда как только некоторые сертолиммы и семиномы могут иметь положительное мечение к данному антителу (Meuten D.J., 2020; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020). Кроме того, возможно использование антитела к ингибину – α , чья экспрессия характерна для нормальных и опухолевых клеток лейдига (Canadas A., Romão P. et al., 2016; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020). Возможно использование различных антител при иммуногистохимическом исследовании для уточнения продуктов секреции различных опухолей семенников, однако в клинической практике данный метод исследования используется исключительно редко ввиду того, что продукты секреции различных опухолей в данной локализации могут совпадать, а также из-за достаточности гистологического исследования для установки дефинитивного диагноза (Meuten D.J., 2020).

Биологическое поведение лейдигом обычно доброкачественное, хотя в научной литературе описаны исключительно редкие случаи агрессивного поведения данных новообразований (Togni A., Rütten M. et al., 2015; Canadas A., Romão P. et al., 2016; Kudo T., Kamiie J. et al., 2019). Кроме того, на данный момент не существует четких гистологических критериев для дифференцировки доброкачественной и злокачественной лейдигомы (Kudo T., Kamiie J. et al., 2019; Meuten D.J., 2020).

2.4.2. Характеристика герминогенных опухолей

Семинома. Семинома является новообразованием, которое формируется из сперматогенного герминогенного эпителия семенных канальцев. Данное новообразование входит в группу часто встречаемых у собак в семенниках (Господинова А.И., 2020; Meuten D.J., 2020). Крипторхизм является предрасполагающим фактором для развития как семином, так и сертолиом (Dugat D.R., Medici E.L. et al., 2015; Господинова А.И., 2020; Meuten D.J., 2020). Данное новообразование чаще встречается в пожилом возрасте (Господинова А.И., 2020; Meuten D.J., 2020).

В гуманитарной медицине принято делить семиномы на классическую и сперматоцитарную. Классическая семинома встречается у молодых мужчин, развиваются быстро. Сперматоцитарная семинома, которая возникает у мужчин среднего и пожилого возраста, имеет более медленное развитие. У собак же большинство семином напоминают человеческие сперматоцитарные семиномы, в том числе и менее агрессивные (Kim J.H., Yu C.H. et al., 2010; Hohšteter M., Artuković B. et al., 2014; Meuten D.J., 2020). Классическая семинома у собак характеризуется наличием в опухолевых клетках положение мечение PLAP и обильного количества положительно окрашиваемых по ШИК (PAS) гранул, которые считаются преципитатами гликогена, которые возникают в опухолевых клетках при фиксации формалином. Кроме того, выдвигается теория о значимости определения мечении c-kit (CD117) при иммуногистохимическом исследование семином, т. к. выраженность мечения данного антитела может быть связана с биологическим поведением семином у собак (McEntee M., 2012; Hohšteter M., Artuković B. et al., 2014). Оба данных типа семином могут возникать в пожилом возрасте у собак (Grieco V., Riccardi E. et al., 2007). В настоящий момент нет четких данных о клинической значимости классификации собачьих семином на классические и сперматоцитарные (Kim J.H., Yu C.H. et al., 2010; Meuten D.J., 2020).

Семиномы могут иметь уни- или билатеральный рост, формировать единичные или множественные узлы. Опухоли имеют различных размер, в том

числе выявляются особо крупные семиномы. Обычно на разрезе мягкие, имеют блестящую поверхность серого или белого цвета, сходного с прилежащей паренхимой. В некоторых опухолях могут выявляться бледные участки, которые часто ассоциируются с некрозами (Meuten D.J., 2020).

Цитопатологическая дифференцировка семином от других тестикулярных неоплазий может быть затруднительна, т. к. нередко при изучении цитологических мазков от семином часто выявляется большое количество лизированных клеток и свободнолежащих ядер. При цитологическом исследовании семенном выявляются пласты округлых клеток, которые часто имеют базофильную цитоплазму и умеренное – высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. Ядра имеют крупный размер и округлую форму, иногда зазубренную кариолемму. Хроматин зернистый или грубый глыбчатый. В большинстве случаев выявляются выраженные нуклеолы, обычно более 1 в ядре. Обычно выявляется умеренный анизокариоз и анизоцитоз, кроме того, часто визуализируются двух- и многоядерные клетки. Также при цитологическом исследовании часто выявляется лимфоцитарная инфильтрация, состоящая из малых лимфоцитов (Masserdotti C., Bonfanti U. et al., 2005; Burton A.G., 2012; Dunn J., 2014; Barger A.M., MacNeill A., 2016; Valenciano A.C., Cowell R.L., 2019; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021).

Исторически семиному разделяли на интратубулярную и диффузные формы из-за их различного гистологического роста. Интратубулярную форму считали ранней формой семиномы, состоящей из агрегатов герминативных клеток, которые заполняют просвет пораженных семенных канальцев, замещая нормальный клеточный состав. Опухолевые клетки имеют крупные округлые клетки с четкими границами с крупными ядрами и выраженными нуклеолами, имеющие небольшую цитоплазму. Митотическая активность высокая, часто встречаются неправильные фигуры митозов. Многоочагово могут выявляться лимфоцитарные агрегаты. Диффузная форма характеризуется нарушением тубулярной архитектоники и формированием пластов опухолевыми клетками. Многоочагово могут выявлять

единичные некротические клетки, которые формируют гистологическую картину т.н. «звездного неба» (Meuten D.J., 2020).

Несмотря на отсутствие выраженных сосудов при гистологическом исследовании, семиномы способны в опухолевому ангиогенезу, кроме того, было показано, что возрастание микроваскулярной плотности увеличивается у опухолей с потенциалом для васкулярной инвазии (Restucci V., Maiolino P. et al., 2003; Kim J.H., Yu C.H. et al., 2010).

Биологическое поведение семином сходно с сертолиомами – обычно доброкачественное, однако до 10 - 15% случаев могут иметь метастазы (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Якунина М.Н., 2012; Dugat D.R., Medici E.L. et al., 2015; Господинова А.И., 2020; Meuten D.J., 2020). Выявление васкулярной инвазии или прилежащих к семеннику тканей, таких как белочная оболочка, придаток или семенной канатик – является признаками возможного злокачественного биологического поведения. Метастазы обычно выявляются в регионарных лимфатических узлах, однако может также развиваться и диссеминированная форма, в том числе с поражением кожного покрова (Spugnini E.P., 2000; Lucas X., Rodenas C. et al., 2012; Dugat D.R., Medici E.L. et al., 2015; Господинова А.И., 2020; Meuten D.J., 2020).

Редкие герминогенные опухоли. Тератомы и карциномы желточного мешка являются очень редкими новообразованиями, которые формируются из герминогенных клеток (McEntee M., 2012; Meuten D.J., 2020).

Тератомы обычно характеризуются наличием участков из двух и более нормальных структур хряща, кости, жировой ткани, волос и т. д. в семеннике. Данное новообразование обладает доброкачественным биологическим поведением, хотя описаны злокачественные формы (тератокарциномы) (McEntee M., 2012; Meuten D.J., 2020).

Эмбриональные карциномы формируются из недифференцированного эмбрионального эпителия. Данное новообразование гистологически затруднительно дифференцировать от сеиномы или карциномы сети семенника и

обычно требуется выполнение электронной микроскопии или иммуногистохимического исследования (McEntee M., 2012; Meuten D.J., 2020).

2.4.3. Характеристика смешанных опухолей семенников

Смешанные опухоли семенников характеризуется комбинацией из двух или более опухолей: сертолиммы, лейдигоммы и/или семиномы. Истинные смешанные опухоли должны формировать единый опухолевый узел, тем самым компоненты новообразования смешиваются друг с другом (Meuten D.J., 2020).

Эти новообразования обычно выявляются в крипторхических семенниках, могут быть как уни-, так и билатеральными. Биологическое поведение данных новообразование схоже с семиномой, сертолиомой и лейдигомой (Meuten D.J., 2020). При необходимости иммуногистохимического исследования могут быть использованы маркеры, которые характерны для моноопухолей семенников, однако зачастую доступные для ветеринарии иммуногистохимические маркеры имеют перекрестную реакцию в опухолях семенников (Owston M.A., Ramos-Vara J.A., 2007; Banco V., Giudice C. et al., 2015).

2.4.4. Характеристика других новообразований семенников

В данную группу ходят мезотелиома, аденома и аденокарцинома сети семенника, метастатические новообразования и другие новообразования. Опухоли из данной группы является редкими и описаны единичные случаи их выявления у собак. В данной локализации описаны метастатические поражение лимфомы и гемангиосаркомы (Radi Z.A., Miller D.L. et al., 2004; Vascellari M., Carminato A. et al., 2011; McEntee M., 2012; Son N.V., Chambers J.K. et al., 2018; Meuten D.J., 2020; Namazi F., Tabrizi A.S. et al., 2020; Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Haynes J.S., 2023).

2.5. Методы диагностики опухолей семенников у собак

Одним из важных этапов диагностики опухолей семенников является физикальный осмотр. Осмотр рекомендуется проводить всем некастрированным самцов, в особенности пожилого возраста, а также обязательно при пальпации оценивать состояние семенников. При необходимости возможно выполнение трансректальную пальпацию простаты, региональных лимфатических узлов и прианальную область. Собакам с симптомами гормональных нарушений рекомендуется измерение сывороточного тестостерона и эстрадиола-17 β , а также оценки тестостерон:эстрадиоловое соотношение. Важно помнить, что не все собаки с симптомами феминизации будут иметь абсолютное повышение эстрадиола-17 β , т.к. клиническое проявление данного синдрома больше связано с тестостерон:эстрадиоловое соотношением (Buijtelts J., de Gier J. et al. 2012; Burton A.G., 2012; Canadas A., Romão P. et al., 2016; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019).

Методом «золотого стандарта» для диагностики опухолей семенников является гистологическое исследование, хотя при выявлении неопластической массы в данном органе возможно выполнение цитологического исследования (Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019). Цитологическое исследование имеет большую чувствительность и специфичность и может быть использовано для первичной диагностики опухолевого процесса в семенниках у собак (Masserdotti C., Bonfanti U. et al., 2005).

Цитологический метод исследования является достаточно хорошим, простым и бюджетным методом морфологического исследования патологий семенников у собак, включая опухолевые процессы. Данный метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, а также характеризуется возможностью выполнения как тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ), так и мазков отпечатков с уже удаленных мужских гонад. ТИАБ является безопасным методом биопсии и обычно не вызывает острых и отсроченных осложнений.

Возможными осложнениями являются нарушения паренхимы, которое в данной локализации может привести к нарушению сперматогенеза. Кроме того, данный метод биопсии может быть выполнен без седации или общей анестезией, что обычно необходимо при выполнении других видов отбора материала. При выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии обычно используются иглы 20 – 25G, а объем шприца от 5 до 10 мл. Так как клетки семенников обладают достаточно хрупкими клеточными структурами, то некоторые авторы рекомендуют выполнение неаспирационной тонкоигольной биопсии, т. к. она позволяет исключить излишнюю травматизацию клеток путем исключения воздействия давления на них.

При распределении на стекла цитологического материала рекомендуется формировать тонкий монослой из клеток, однако без излишнего приложения усилий (Sharkey L.C., Radin M.J. et al., 2020; Raskin R.E., Meyer D. et al., 2021). Так как большинство собак, которые поступают с тестикулярными неоплазиями, имеют пожилой возраст или сопутствующие патологии, рекомендуется полное обследование пациента перед оперативным вмешательством. В данное обследование должны входить клинический анализ крови для оценки состояния кроветворной системы и выявления гематологических нарушений, биохимический анализ крови, анализ мочи, ультразвуковое исследование брюшной полости и рентгенографию грудной полости в две – три проекции. Коагулограмма, а также методы исследования глобального гемостаза (тромбоэластографи и тромбодинамика) могут быть рекомендованы при наличии у пациента анемии или признаков геморрагий (Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019; Wheeler L.R., Edwards T.H. et al., 2022; Wang W.H., Lynch A.M. et al., 2022; Buriko Y., Chalifoux N.V. et al., 2023; Dionne T.L., Ishak A.M. et al., 2023).

УЗИ является быстрым и удобным методом для базовой оценки состояния семенников, кроме того, данный метод исследования позволяет исключить необходимость седации пациента (Barr F., Gaschen L., 2011; Penninck D., d'Anjou M.A., 2015; Седегов С.В., Татарникова Н.А., 2012).

Ультразвуковое исследование брюшной полости помогает оценить наличие или отсутствие крипторхического семенника, оценить состояние внутренних органов, в том числе простаты, а также регионарных лимфатических узлов. Кроме того, УЗИ позволяет провести скрининг внутренних органов на оценки метастатического процесса (Barr F., Gaschen L., 2011; Penninck D., d'Anjou M.A., 2015; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019; Господинова А.И., 2020). Кроме того, УЗИ имеет высокую чувствительность выявления крипторхизма у собак (Penninck D., d'Anjou M.A., 2015). Непосредственная ультрасонография семенников может позволить в определенных случаях дифференцировать опухолевый процесс от воспалительных процессов или травматических процессов (Penninck D., d'Anjou M.A., 2015; Southard T., McDonough S.P., 2016; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019; Господинова А.И., 2020).

Некоторые исследования показали достаточно высокий уровень чувствительности данного метода при оценке кровяного тока методом Доплера с учетом цвета и силы, B-flow и контраст-усиленного УЗИ (Günzel-Apel A.R., Möhrke C. et al., 2001; Volta A., Manfredi S. et al., 2014; Orlandi R., Vallesi E. et al., 2022). Несмотря на все вышеперечисленное, УЗИ не способно достоверно дифференцировать типы новообразований семенников у собак (Penninck D., d'Anjou M.A., 2015).

2.6. Заключение по обзору литературы

Несмотря на большое количество накопленных знаний в сфере онкопатологии семенников у собак, доступные клинические и морфологические данные являются обобщенными, что усложняет дифференциальную диагностику как среди опухолей семенников, так и с другими патологиями. Некоторые авторы занимаются активным накоплением знаний по данной тематике в эпизоотологических рамках, которые не охватывают морфологическую часть (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009; Manuali E., Forte C. et al., 2020; Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022). Существующие на данный

момент методики и критерии клинической и морфологической диагностики имеют открытых тем, что затрудняет своевременную диагностику и постановку диагноза, кроме того, ветеринарные врачи вынуждены постоянно совершенствовать свои знания в данных целях. Решению данных актуальных проблем в онкопатологии собак посвящено наше исследование.

3. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

3.1. Материалы и методы

Исследование проводили в период 2018 – 2023 года на базе департамента ветеринарной медицины Аграрно-технологического института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и ветеринарной клиники – ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль», г. Москва. В представленном исследовании отобраны все случаи опухолей семенников у собак, поступивших в ветеринарную клинику – ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль», г. Москва. (ООО «Биоконтроль», ООО «Ветеринарный онкологический научный центр») в период 2019 – 2020 года. Всего за данный период с подозрением на опухоль семенников поступило 98 животных, у которых по результатам гистологического исследования обнаружили 160 опухолей.

Все животные, поступившие на прием в ветеринарную клинику «Биоконтроль» проходили стандартные процедуры первичного приема: опрос владельцев, изучение анамнеза, взвешивание, а также обзорное ультразвукографическое исследование, которое в большинстве случаев проводилось в стенах клиник и на аппарате Philips Affiniti70. При выполнении измерения с помощью УЗИ в исследовании использовалось наибольшее значение размера опухолевого узла. Если у владельцев имелись жалобы при поступлении, то врач приема проводил необходимые манипуляции для оценки. Выявлением новообразования/ий владельцем считалось, если владелец поступал на прием с жалобой на новообразование семенников у питомца, которое он заметил сам; врачом, если новообразование выявилось во время приема без использования продвинутых методов диагностики; на УЗИ, если новообразования впервые выявилось во время ультразвукографии. У 98 собак, участвующих в исследовании, по результатам физикального осмотра и/или УЗИ были обнаружены показания к

хирургическому вмешательству – скротуморхифуниколоэктомии или при крипторхизме – орхифуникулоэктомии.

Перед оперативным вмешательством всем пациентам выполняли исследования общего и биохимического анализов крови. В большинстве случаев данные исследования проводились в ветеринарной клинике «Биоконтроль» на гематологическом анализаторе Idexx ProCyte Dx и на биохимическом анализаторе Idexx Catalyst One или EOS BRAVO v.200. При изучении биохимических данных сывороток крови от собак с опухолями семенниками брались во внимание следующие показатели: общий билирубин (TB), аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST), мочевины (UREA), глюкоза (GLU), щелочная фосфатаза (ALP), креатинин (CRE), общий белок (TP), альбумин (ALB). Кроме того, при наличии показаний животным также проводили исследование гемостаза, а именно коагулограмму на анализаторе Hospitex Clot Vet. При выявлении отклонений от норм пациенту проводилась терапия или брались во внимание анестезиологические риски, которые учитывались при формировании плана анестезиологического пособия.

Пациентам со скротальным расположением семенников проводили скротуморхифуниколоэктомию. Данное оперативное вмешательство выполнялось из дорсального положения животного. Операционное поле проходило стандартные этапы: бритье, обработка антисептическими растворами. После предоперационной подготовки и подготовки операционного поля выполнялся короткий окаймляющий разрез кожи по срединной линии мошонки. После чего кожа мошонки аккуратно отодвигается для лучшей визуализации семенников. Далее производился хирургический разрез подкожной клетчатки и сперматоцитарной фасции, затем они отодвигаются, и семенники высвобождаются. При выполнении полостной операции при крипторхическом семеннике выполняли разрез для получения доступа в данную область. Семенной канатик и семенник брались одной рукой, происходил разрез висцеральной влагалищной оболочки. Для профилактики кровотечения выполнялось лигирование артерии и вены *testicularis* обвивными и

прошивными лигатурами на двух уровнях (капрон №4). После чего происходило хирургическое удаление семенника. Данную процедуру проводили и со вторым семенником. Затем поэтапно выполняли ушивание паховых колец (капрон №4), проводили гемостаза и послойное ушивание операционной раны (капрон №3).

По окончании оперативного вмешательства в течение 15 минут материал поступал в отделение патоморфологической диагностики для первичной фиксации. Послеоперационный материал помещали в 10% нейтрально-буференный формалин на 24 часа, а если материал превышал размером более 1 см, то выполняли надрезы через каждые 0,5 – 1 см для лучшего проникновения фиксирующей жидкости. После суточной фиксации проводилась патологоанатомическая вырезка с изучением макроскопической картины, ее описанием и формированием гистологических кассет, которые содержали репрезентативные участки с патологиями в семенниках, выявленные при макроскопии. Оценка макроскопической картины производилась по общепринятым критериям (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Southard T., McDonough S.P., 2016). Каждому пациенту присваивали свой порядковый номер, согласно внутреннему стандарту операционных процедур отделения патоморфологической диагностики. После этапа вырезки материал помещали в новую порцию 10% нейтрально-буференного формалина для суточной фиксации.

После второй фиксации материал передавали в гистотехнический отдел, для дальнейшего гистотехнического процессинга. Вначале материал промывали в проточной воде комнатной температуры в течение 30 минут для удаления буферной системы, которая могла проникнуть во время фиксации. После промывки материал помещали в гистотехнологический процессор - проводку Hospitex. Проводка осуществлялась в течение 16 часов. Материал проходил этап дегидратации в 8 сменах изопропилового спирта суммарно в течение 8 часов 10 минут, затем материал автоматически переносился на этап инфильтрации парафина в 4 емкостях, нагретых до 60° С, суммарно в течение 4 часа 30 минут. Затем материал вынимали из аппарата проводки и переносили на этап заливки в

парафиновые блоки, после чего их нарезали на микротоме Hospitex с получением срезов толщиной 4 мкм. После вертикальной сушки стекол при комнатной температуре выполняли процесс окраски препаратов гематоксилин-эозином, с использованием гематоксилина Эрлиха и водно-спиртового раствора эозина (реагенты производства «Биовитрум», ООО «ЭргоПродакшн») с помощью автоматического аппарата окраски АФОМК-16-ПРО.

Сначала при окрашивании гематоксилин-эозином выполняли депарафинизацию срезов, которые помещали в три смены заменителя ксилола (Xylene Substitute, Leica) суммарно в течение 5 минут, затем проводили удаления остатков заменителя ксилола и дегидратацию срезов с использованием изопропилового спирта в 4 сменах суммарно в течение 1 минуты. После данных этапов производили окрашивание гематоксилином погружным методом в течение 5 минут, затем выполняли активное промывание стекол со срезами проточной водопроводной водой 3 минуты. Следующим производили окрашивание водно-спиртовым раствором эозина погружным методом в течение 10 секунд, промывку также осуществляли проточной водопроводной водой 3 минуты. После этапа окрашивания делали активную спиртовую отмывку эозина и дегидратацию в трех сменах спиртах: в первом спирте производили 20 окунаний, когда как во втором и третьем спиртах срезы выдерживались в течение 25 секунд. Последними этапами в окрашивании являлись удаление излишков спиртов в двух сменах заменителя ксилола в течение суммарно 1 минуты 30 секунд.

После окрашивания срезы помещали в раствор ксилола, а затем выполнялось заключение под покровное стекло с использованием монтирующей среды «Витрогель» (Биовитрум, ООО «Биовитрум»).

При гистологическом исследовании опухолей семенников использовали критерии и классификации, опубликованные в авторитетных работах (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Meuten D.J., 2020). Микроскопическое исследование проводили на микроскопе Olympus CX41 с камерой для микроскопа ADF STD16, широкопольными окулярами FN20 с увеличением x10 и с использованием

объективов с увеличениями $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Подсчет митозов производили в самых активноделящихся полях зрения суммарно на $2,37 \text{ мм}^2$ (на пересчет FN20 поле зрения размером $2,37 \text{ мм}^2$ равно 12 последовательным и не пересекающимся полям зрения при увеличении $\times 400$ или при FN22 – 10 полям зрения) (Meuten D.J., 2020). Полученные результаты количества митозов разделили на две группы: меньше 10 митозов и больше 10 митозов на 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. Анизоцитоз и анизокариоз оценивали по трем категориям: слабый – при незначительной вариации в размере цитоплазмы/ядра клетки; умеренный – при вариации в размере цитоплазмы/ядра клетки в менее, чем в 2 раза; выраженный – при вариации в размере цитоплазмы/ядра клетки в более, чем в 2 раза. Анизоцитоз и анизокариоз оценивали в 12 случайных полях зрения при увеличении $\times 400$.

Анализ картотеки пациентов проводили самостоятельно с формированием сборной таблицы с необходимой для анализа информацией. Все гистологические заключения перечитывали, а также пересматривали все без исключений гистологические стекла для оценки необходимых морфологических критериев. Результаты также заносили по форме в таблицы для подсчета.

Все данные оценивались на нормальность распределение с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для данных, которые имели ненормальное распределение, использовали непараметрические статистические методы обработки. При оценке количественных независимых данных, если сравнивали две группы, использовался критерий Манна-Уитни и Колгоморова-Смирнова, а при сравнении более двух групп использовался критерий Крускала-Уоллиса. При оценке качественных данных при сравнении двух несвязанных выборок использовали критерий хи-квадрат, а при необходимости сравнение более двух групп использовали также критерий хи-квадрат, но при выявлении достоверных различий оценка производилась попарно. При необходимости формировалась описательная статистика, в которой оценивались среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимум и максимум. Достоверность различных показателей и параметров считали значимой при $p < 0,05$. Весь статистический

анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы BioStat (AnalystSoft Inc., California, United States).

3.2. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.2.1. Мониторинг распространения опухолей семенников

В таблице 1 представлены суммарные данные по животным, полученные в ходе анализа данных картотеки. В данном случае внимание уделялось возрасту пациента, принадлежность к породе, наличие крипторхизма левого или правого семенника, а также типу новообразования и его локализации. Кроме того, учитывалось выявление новообразования владельцем, врачом или на УЗИ. Представленная таблица позволяет оценить количественно и качественно выборку собак, которая участвует в нашем исследовании.

Таблица 1. Суммарные данные, полученные в ходе анализа картотеки пациентов, участвующих в исследовании, распределенные по породам в алфавитном порядке. КРИП – крипторхическое расположенные семенников; С – семинома; Л – лейдигома; СЕРТ – сертолиома; СМЕШ – смешанная опухоль. Знаком плюс («+») отмечено наличие представленного патологического процесса у собаки.

№	Номер гистологии	Возраст, лет	КРИП		Левый семенник				Правый семенник				Выявлено		
			Левый	Правый	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	Хозяином	Врачом	УЗИ
Акиту-ину															
1	444	9			+										+
2	1401	9			+								+		
Американский питбультерьер															
3	668	6				+				+					+
4	1414	13				+			+	+			+		
Бассет-хаунд															
5	953	9						+					+		
Бельгийский гриффон															
6	881	10	+		+										+
Бигль															
7	833	13			+					+			+		

№	Номер гистологии	Возраст, лет	КРИП		Левый семенник				Правый семенник				Выявлено		
			Левый	Правый	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	Хозяином	Врачом	УЗИ
Бриар															
8	339	11					+				+				+
9	1800	8					+							+	
Брюссельский гриффон															
10	1308	9				+				+					+
11	713	11	+	+	+				+					+	
12	758	12		+	+						+				+
Бульмастиф															
13	843	5		+					+		+			+	
Вельш-корги															
14	1456	10							+						+
Вест-хайленд-уайт-терьер															
15	51	10								+				+	
16	350	12			+										+
Восточно-европейская овчарка															
17	558	11					+								+
18	1251	6			+										+
Далматин															
19	720	4				+				+					+
Джек-Рассел Терьер															
20	1747	11				+									+
Доберман															
21	1403	9				+				+					+
Золотистый ретривер															
22	638	11								+					+
23	1344	11				+				+					+
24	1349	11			+				+						+
25	1495	13					+				+				+
26	323	12			+	+			+				+		
27	1296	9	+		+		+						+		
28	1784	11				+							+		
Йоркширский терьер															
29	844	10				+				+			+		
30	268	12				+				+				+	
31	393	6	+		+		+						+		
32	759	13				+									+
33	1057	14								+					+
34	1094	7				+	+			+					+
35	1112	6		+					+						
36	1387	10		+							+		+		

№	Номер гистологии	Возраст, лет	КРИП		Левый семенник				Правый семенник				Выявлено		
			Левый	Правый	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	Хозяином	Врачом	УЗИ
37	1457	12		+								+	+		
38	1481	14							+						+
Кадебо															
39	147	9				+									+
Кане корсо															
40	548	11			+	+			+	+				+	
41	762	12				+				+					+
Керн-терьер															
42	1273	9			+	+				+					+
Китайская хохлатая															
43	1583	11							+						+
Лабрадор-ретривер															
44	94	6	+	+	+				+						+
45	650	13				+				+					+
46	1620	13				+	+								+
47	1721	10				+				+					+
48	1746	10				+									+
49	1821	9								+					+
Метис															
50	90	11				+			+				+		
51	363	11				+				+					+
52	661	12				+				+					+
53	1213	12							+			+	+		
54	1274	11				+				+					+
55	1478	11						+							+
56	161	13			+				+	+					+
57	357	8				+				+					+
58	814	12			+				+				+		
59	1083	11				+				+					+
60	1291	11					+				+				+
61	1352	13							+						+
62	1724	8				+									+
Миттельшнауцер															
63	1004	8				+				+					+
64	1437	11				+				+					+
Московский короткошерстный тойтерьер															
65	1156	12				+				+					+
Немецкая овчарка															
66	1250	7								+					+
Немецкий боксер															

№	Номер гистологии	Возраст, лет	КРИП		Левый семенник				Правый семенник				Выявлено			
			Левый	Правый	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	Хозяином	Врачом	УЗИ	
67	1627	13						+		+						+
Немецкий вольфшпиц																
68	617	12						+	+				+			
Немецкий шпиц																
69	204	9								+						+
Пекинес																
70	265	2		+							+		+			
Пинчер																
71	96	9				+										+
Померанский шпиц																
72	530	11	+	+	+				+							+
Пудель																
73	477	10								+			+			
Родезийский риджбек																
74	365	10							+				+			
75	284	13				+				+				+		
Сибирская хаски																
76	171	11			+							+				
77	762	8				+				+						+
Скайтерьер																
78	1618	12				+	+							+		
Среднеазиатская овчарка																
79	316	13							+						+	
Стаффордширский бультерьер																
80	785	9			+	+				+						+
81	1495	10				+	+			+			+			
Такса																
82	131	12								+				+		
83	1815	15				+				+						+
84	219	12		+							+					+
Фокстерьер жесткошерстный																
85	886	10				+				+						+
Французский бульдог																
86	799	10							+							+
87	1555	9				+				+						+
Хаски антарктическая																
88	1206	12						+								+
89	1243	11			+											+
90	1715	12						+								+
Цвергшнауцер																

№	Номер гистологии	Возраст, лет	КРИП		Левый семенник				Правый семенник				Выявлено		
			Левый	Правый	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	С	Л	СЕРТ	СМЕШ	Хозяином	Врачом	УЗИ
91	705	12				+				+			+		
Чихуахуа															
92	478	11								+			+		
93	391	13			+										+
94	454	12							+						+
95	574	10		+					+				+		
Ши-тцу															
96	1139	10				+				+			+		
Шнауцер															
97	1026	11			+								+		
Эрдельтерьер															
98	480	9									+				+

3.2.2. Общая характеристика популяции собак в выборке опухолей семенников

Всего в исследовании приняли участие 98 животных, у которых было выявлено 160 новообразований. Возраст животных варьировался от 2 до 15 лет, средний возраст составил $10,39 \pm 2,27$ лет (рисунок 1). Данный результат схож с теми, что были получены у *Liao A.T, Chu P.Y. et al., 2009*, *Grieco V., Riccardi E. et al., 2008*, *Manuali E., Forte C. et al., 2020*, *Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020* и *Седегов С.В., 2014*. Полученные данные могут говорить о том, что средний возраст собак, подверженных опухолям семенников, является схожим не зависимо от зоны проживания.

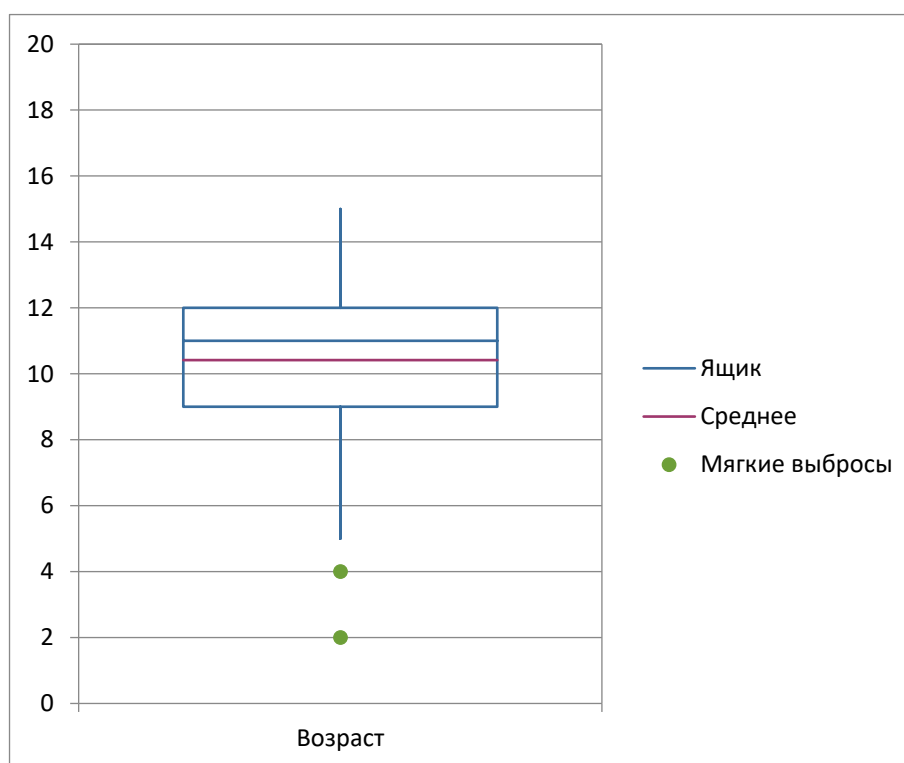


Рисунок 1. Диаграмма «ящик с усами», описывающая возраст собак с опухолями семенников.

Данные о породе были доступны у всех животных, по результату чего было выявлено 45 различных пород, участвующих в исследовании. Самыми распространенными породами являлись метисы (28,9%, 13/45), йоркширские терьеры (22,2%, 10/45), золотистые ретриверы (15,6%, 7/45), лабрадоры-ретриверы

(13,3%, 6/45) и чихуахуа (8,9%, 4/45). Также встретились 25 пород, которые представлены единичными животными в нашей выборке. Данные по породам и количеству различных новообразований указаны в рисунке 2.

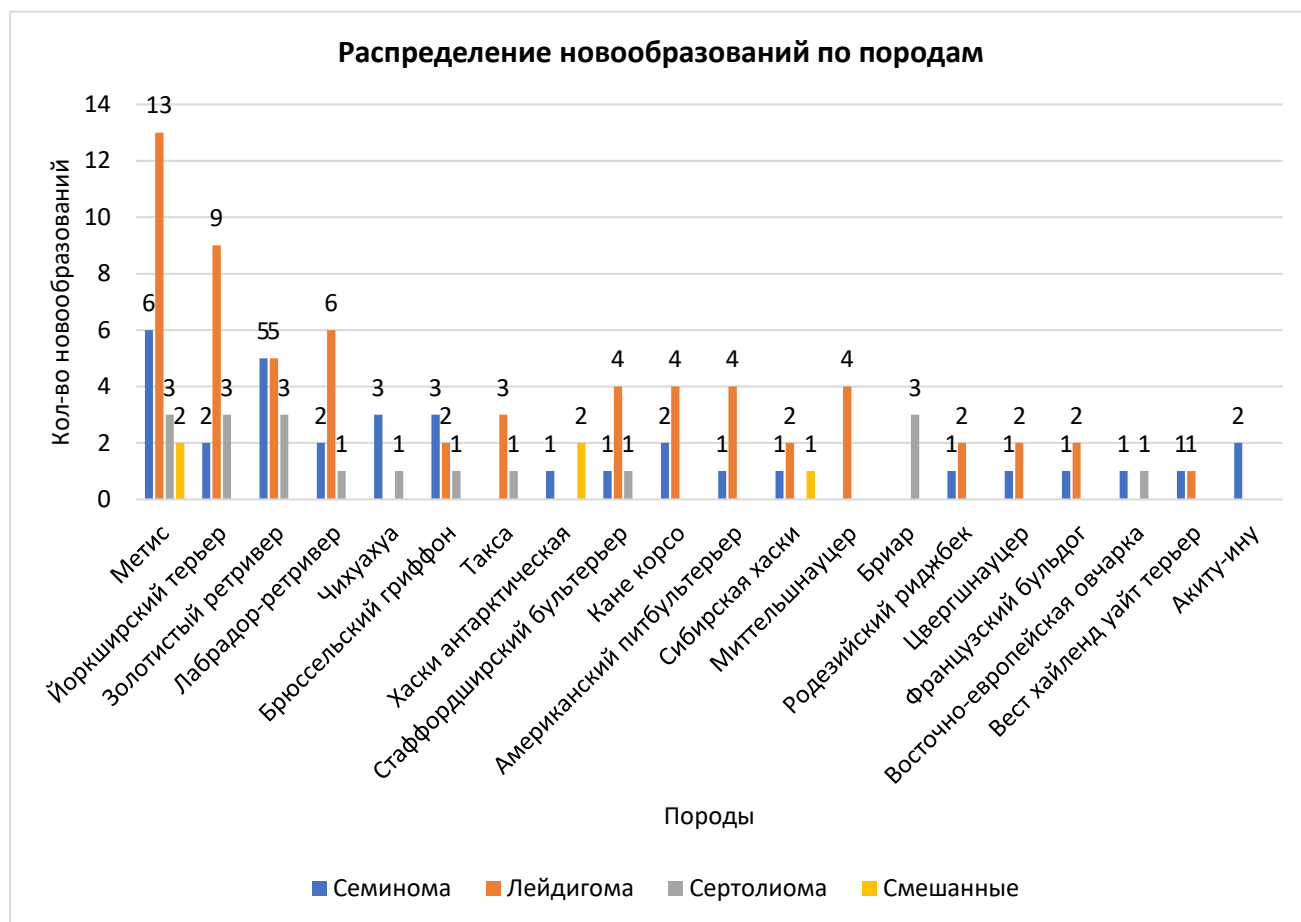


Рисунок 2. На графике показаны самые часто встречаемые породы и количество различных новообразований семенников. Породы распределены по количеству встречаемы новообразований, где слева указаны породы, имеющие самое маленькое количество новообразований (не менее 2).

При проведении сравнительного анализа с данными других исследователей, было обнаружены следующие преобладающие породы: золотистые ретриверы, эпаньель бретоны, джек-рассел-терьеры, английские кокер-спаниели, пудели, боксеры, немецкие овчарки, пинчеры, таксы, колли, йоркширские терьеры, ши-тцу, померанские шпицы (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009; Manuali E., Forte C. et al., 2020; Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020). Суммарные данные нашего и других исследований позволяют составить список пород, которым крайне рекомендуется проходить профилактический осмотр

репродуктивной системы, в частности мужских гонад, для ранней диагностики опухолевого поражения.

Информация о выявлении новообразования семенника/ов владельцем, врачом на приеме или при УЗИ была доступна для 96 животных. Владельцы выявляли новообразование семенников у своего животного в 24,7% случаях (23/96), врачи на приеме в 11,5% (11/96) и при УЗИ в 64,6% (62/96). При выполнении статистического попарного анализа с помощью таблицы сопряженности и критерия хи-квадрата Пирсона показали, что достоверно чаще новообразования семенников выявляются при ультразвукографическом исследовании, чем самими владельцами или ветеринарными врачами на приеме ($p < 0,05$). Это может быть связано с тем, что не все владельцы проводят пальпацию семенников для ранней диагностики опухолей данной локализации, а ориентируются только на зрительную оценку. Кроме того, стоит учитывать, что, возможно, некоторые ветеринарные специалисты не проводят рутинную пальпацию семенников у кобелей, а также не всегда данный метод приводит к выявлению опухолевых узлов в паренхиме семенников. Из-за чего следует вывод, что при первичном приеме и профилактических осмотрах целесообразно выполнять ультразвуковое исследование и включать в ультразвукографии брюшной полости у интактных самцов исследование семенников для ранней диагностики новообразований.

При изучении распространенности опухолей семенников выявили, что в 10,2% (10/98) случаев выявилось сразу два новообразования в левом семеннике, тогда как в 4,1% (4/98) были представлены два новообразования в правом семеннике. Унилатеральное поражение представлено в 45,9% (45/98), а билатеральное в 49% (48/98) случаях. При выполнении статистического анализа с помощью таблицы сопряженности и критерия хи-квадрата Пирсона показали, что унилатеральное и билатеральное поражения семенников встречается достоверно чаще в 6,65 раз, чем два новообразования в левом или правом семенниках ($p < 0,05$). Также не было выявлено статистически достоверной разницы между частотой

встречаемости унилатерального и билатерального поражение ($p > 0,05$). Данный результат позволяет констатировать, что опухоли семенников в равной степени могут возникать как в одном, так сразу в двух семенниках, что необходимо учитывать при проведение диагностически и хирургических мероприятий. Кроме того, редкими вариантами опухолевых поражений являются одномоментная презентация более одного опухолевого процесса в левом или правом семеннике.

Ультрасонографическое исследование выполнялось 94 из 98 животным. По результатам данного визуального метода исследования новообразования обнаружили в 86,6% случаях, когда как в 0,8% случаях был ложно предположен неопухолевый процесс, а в 12,6% новообразования не были выявлены. Данные расхождения могли возникнуть из-за того, что размеры новообразования варьировались в большом диапазоне (по УЗИ: 3 – 84 мм; при патологоанатомическом исследовании: 1 – 95 мм) и, более вероятно, связано с тем, что мелкие новообразования сложнее визуализировать и интерпретировать при ультрасонографии. Несмотря на наличие ложно положительных и ложно отрицательных случаях диагностики новообразований семенников у собак методом УЗИ, данное исследование является хорошим методом для первичной диагностики и выявления патологических процессов, что обосновывает его рутинное применение в практической ветеринарной деятельности при исследовании патологий мужских гонад у собак.

При измерении размеров новообразованием ультразвуковым методом выявили среднее значение $17,51 \pm 14,84$ мм (диапазон 3 – 84 мм). При оценивании новообразований, локализовавшихся в левом семеннике: среднее значение составило $16,48 \pm 16,11$ мм (диапазон 3 – 84 мм); в правом – $18,55 \pm 13,48$ мм (диапазон 5 – 65 мм). По результату статистического исследования не были выявлены достоверные различия между размерами новообразований в левом и в правом семенниках ($p \geq 0,05$). Полученные данные говорят о том, что при ультрасонографии выявляется значительная вариация в размере опухолей семенников у собак.

В таблице 2 указаны средние значения, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения общего клинического анализа крови у всех собак с опухолями семенников, участвующих в исследовании. Полученные данные говорят о том, что изучаемые неопластические патологии значительно не влияют на гематологические показатели, а именно не нарушают гематопозитические функции красного костного мозга.

Таблица 2. Показатели общего клинической анализа крови всех собак с опухолями семенников, участвующих в исследовании.

Показатели	Единицы измерения	Референсное значение	Среднее значение и стандартное отклонение	Минимум	Максимум
RBC	$\times 10^{12}/L$	5,65 - 8,87	$6,65 \pm 0,92$	2,84	9,21
HCT	%	37,30 - 61,70	$42,90 \pm 6,55$	18,70	59,50
HGB	g/dL	13,10 - 20,50	$15,23 \pm 2,33$	5,50	20,20
MCV	fL	61,6 - 73,5	$64,45 \pm 4,60$	40,70	75,80
MCH	pg	21,2 - 25,9	$22,92 \pm 1,72$	11,30	27,00
MCHC	g/dL	32,0 - 37,9	$35,47 \pm 1,59$	27,80	37,90
RDW	%	13,6 - 21,7	$17,22 \pm 2,74$	10,10	27,80
WBC	$\times 10^9/L$	5,05 - 16,76	$11,07 \pm 4,63$	3,90	34,49
NEU	$\times 10^9/L$	2,95 - 11,64	$8,03 \pm 4,18$	0,37	31,31
LYM	$\times 10^9/L$	1,05 - 5,10	$1,95 \pm 1,23$	0,27	10,01
MONO	$\times 10^9/L$	0,16 - 1,12	$0,73 \pm 0,87$	0,00	8,24
EOS	$\times 10^9/L$	0,06 - 1,23	$0,32 \pm 0,20$	0,00	0,88
BASO	$\times 10^9/L$	0,00 - 0,10	$0,04 \pm 0,05$	0,00	0,32
PLT	$K/\mu L$	148,0 - 484,0	$377,71 \pm 158,08$	0,00	954,00
MPV	fL	8,7 - 13,2	$11,79 \pm 2,30$	7,00	20,10
PDW	fL	9,1 - 19,4	$11,22 \pm 2,50$	6,60	17,90
Тромбокрит	%	0,14 - 0,46	$0,44 \pm 0,17$	0,05	1,05

В таблице 3 указаны средние значения, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значений биохимического анализа крови у всех собак с опухолями семенников, участвующих в исследовании. По результату исследования выявили отклонения показателей за референсные значения ALP в 2,73 раза, а также ALT в 1,3 раза. Согласно литературным источникам, увеличение

данных показателей в 2 – 3 раза является клинически значимым и является руководством к дальнейшему проведению диагностики для поиска причины повышения данных ферментов в сыворотке (Latimer K.S., 2011; Scott M.A., Stockham S.L., 2013; Villiers E., Ristić J., 2016).

Таблица 3. Показатели биохимического анализа крови всех собак с опухолями семенников, участвующих в исследовании. Звездой (*) обозначены показатели, которые вышли за рамки референсных значений.

Показатели	Единицы измерения	Референсное значение	Среднее значение и стандартное отклонение	Минимум	Максимум
Общий Билирубин (TB)	μmol/L	0,0 - 10,3	3,21 ± 4,87	1,10	46,00
Аланинаминотрансфераза (ALT)	U/L	8,20 - 57,30	74,17 ± 54,71 *	19,20	280,80
Аспартатамино-трансфераза (AST)	U/L	8,90 - 48,50	36,71 ± 45,76	15,20	408,00
Мочевина (UREA)	mmol/L	3,10 - 8,50	7,60 ± 8,12	0,06	77,06
Глюкоза (GLU)	mmol/L	3,80 - 7,00	5,61 ± 1,26	0,40	9,60
Щелочная фосфатаза (ALP)	U/L	0,00 - 75,00	204,59 ± 342,42 *	20,00	3276,00
Креатинин (CRE)	μmol/L	44,00 - 141,00	93,65 ± 35,38	40,00	337,00
Общий белок (TP)	g/L	55,00 - 75,00	71,03 ± 6,52	55,90	89,00
Альбумин (ALB)	g/L	28,00 - 40,00	35,00 ± 5,02	23,18	47,20

В нашем случае под данное определение подходит показатель щелочной фосфатазы, что может объясняться тем, что в структурах семенника содержится изофермент, который был исследован у людей, собак и крыс, в том числе было

изучено повышение данного фермента в тканях семенника и его придатка при различных патологических (Koshida K., Nishino A. et al., 1991; Ghosh P.K., York J.P., 1994; Khosravifarsani M., Bahadoram M. et al., 2018). Однако не были обнаружены исследования, которые бы включали в себя изучение повышения сывороточной щелочной фосфатазы у собак с новообразованиями семенников, что говорит о новизне данного открытия.

При интерпретации показателя щелочной фосфатазы в биохимическом анализе крови у собак следует обращать внимание, что у щенков значительное повышение данного фермента в сыворотке крови является нормальным, т. к. считается, что они могут получать его колострально или может увеличиваться его синтез из-за индукции поглощением молозива. Также у собак описан специфический изофермент ALP – кортикостероидный, которые повышается при применение кортикостероидных лекарственных средств или при повышении глюкокортикостероидных гормонов в крови. Помимо глюкокортикостероидов существует большое количество лекарственных препаратов, способных вызывать повышение щелочной фосфатазы в крови у собак. Представленное повышения связано с тем, что данные вещества увеличивают активность специфических генов в гепатоцитах собак, что приводит к активной секреции изофермента в кровь. Описаны особенные породные референсные значения данных показателей у собак, например, у шотландских терьеров (Latimer K.S., 2011; Scott M.A., Stockham S.L., 2013; Villiers E., Ristić J., 2016).

Представленная информация говорить о том, что показатель сывороточного щелочной фосфатазы может значимо повышаться у собак с опухолями семенников, поэтому это необходимо принимать во внимание при составлении списка дифференциальных этиологических причин повышения данного показателя у собак.

При патологоанатомической вырезке производилось измерение максимального размера новообразований, по результату которого среднее значение составило $14,97 \pm 14,82$ мм (диапазон 1–95 мм). В левом семеннике

средний размер опухолей составил $13,9 \pm 15,44$ мм (диапазон 1–95 мм), когда как в правом – $16,17 \pm 14,08$ мм (диапазон 1–75 мм). Данные результаты говорят о значительном варьировании размеров новообразований семенников, при могут наблюдаться как маленькие новообразования, которые клинически могут не выявляться, в том числе при пальпации, так и совсем крупные опухоли, которые могут быть обнаружены визуально.

Для анализа выживаемости была доступна информация от 48 (49%) собак. 30/48 (60,42%) собак пережили более 364 дней, когда как 19/48 (39,58%) погибли в течение данного времени. 13/19 (68,42%) собак были эутаназированы, когда как остальные погибли в результате прогрессирования патологического процесса. 10/19 (52,63%) собак погибли от заболевания, не связанного с опухолевым процессом в семенниках. Анализ выживаемости изображен на рисунке 3.

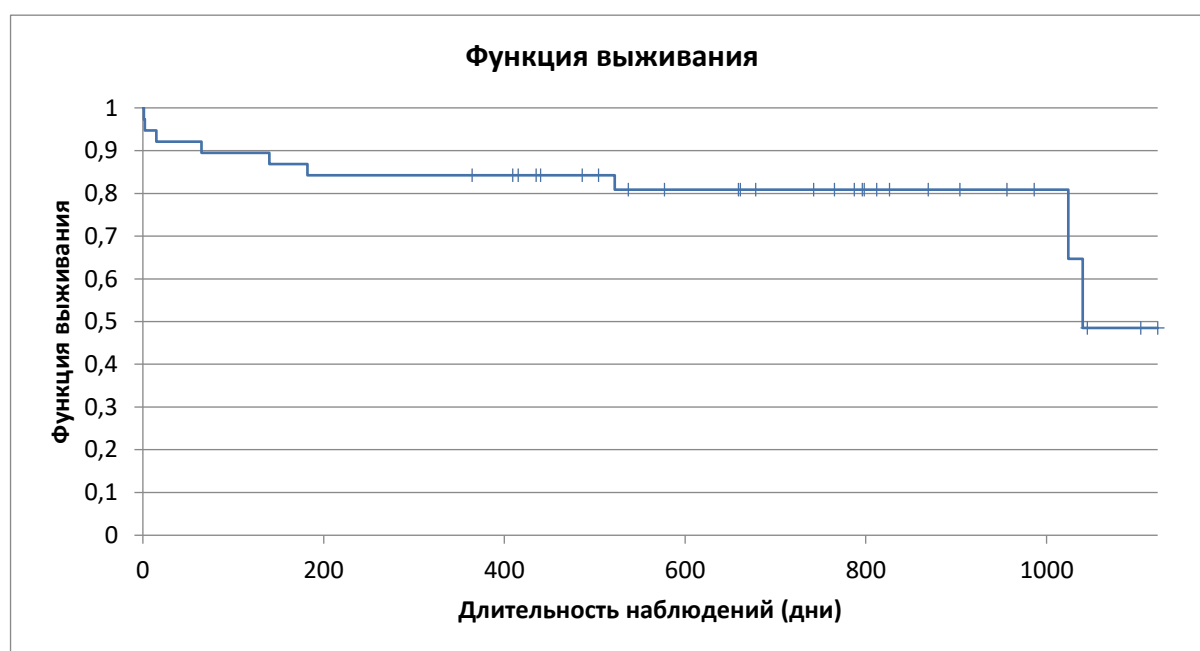


Рисунок 3. График выживаемости Каплан-Майера с доступными для исследования наблюдениями. В данном случае исключены смерти, не связанные с опухолями семенников, а цензурированные показатели – конечная дата наблюдения выжившей собаки.

3.2.3. Клиническая характеристика групп опухолей семенников

Всего у 98 собак выявили 160 опухолей. Самой часто встречаемой опухолью являлась лейдигома (53,13%, 85/160; $p < 0,05$), на втором месте по частоте

встречаемости была семинома (27,5%, 44/160), на третьем – сертолиома (13,75%, 22/160), а самыми редкими оказались смешанные опухоли (5,63%, 9/160). Тенденция частоты встречаемости представленных опухолей семенников сохраняется в левом и в правом семенниках. На рисунке 4 указано подробное распределение опухолей семенников в различных семенниках.

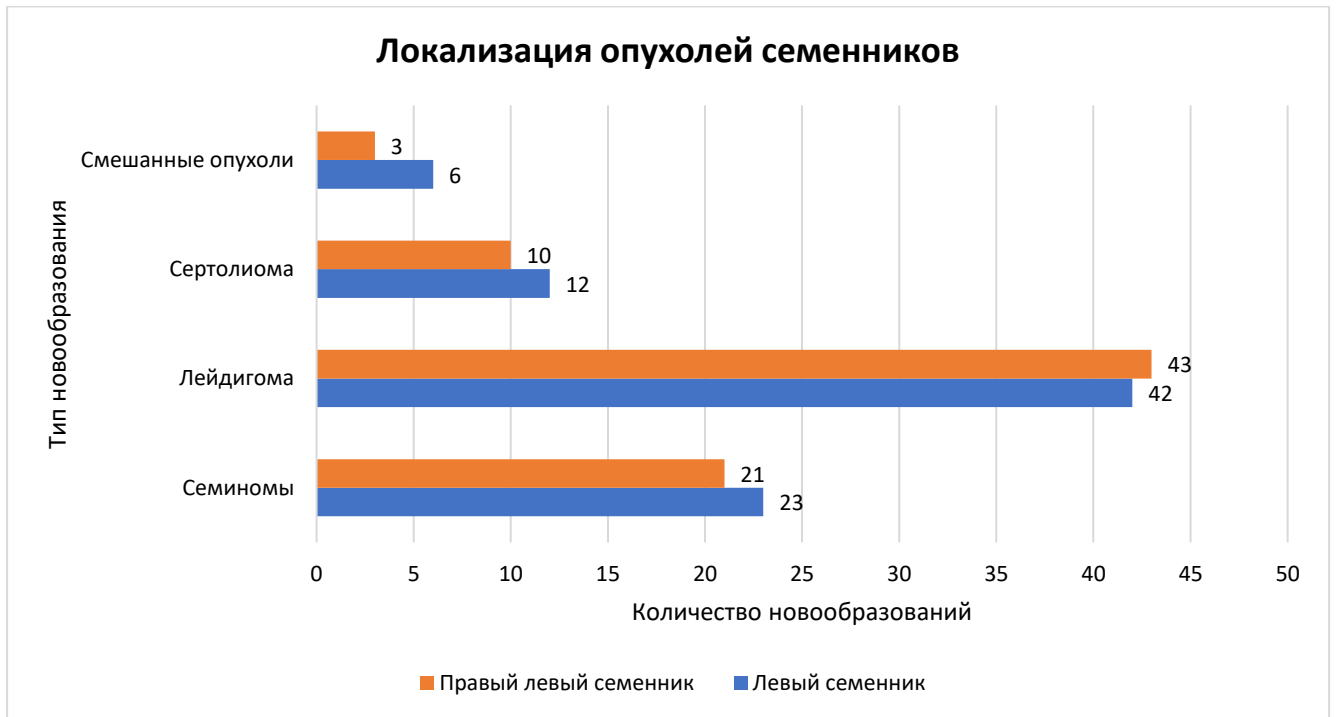


Рисунок 4. График, показывающий тип и количество опухолей выявляемые в левом и правом семенниках.

Данная картина распространенности различных типов опухолей семенников позволяет составлять верный список дифференциальных диагнозов, начиная его с самого вероятного диагноза, заканчивая самым менее вероятным. Полученная нами статистика позволяет при опухолях семенников у собак в первую очередь думать о лейдигоме, после чего о сеиноме, сертолиома и в меньшей степени о смешанной опухоли. Несмотря на полученные общие статистические данные, необходимо также учитывать расположение семенников: скротальное или крипторхическое, так как в зависимости от расположения семенников изменяется и статистика по распространенности опухолевых процессов в данном органе у собак.

В таблице 4 представлена визуализация результатов различных исследований, которые показывают распространенность новообразований семенников в различных исследованиях и регионах (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009; Седегов С.В., 2014; Manuali E., Forte C. et al., 2020; Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022). Полученные результаты позволяют констатировать, что лейдигомы, сертолиома, семинома и смешанные опухоли являются часто встречаемыми новообразованиями семенников у собак. Лейдигомы являются самыми распространенными в исследованиях Grieco V., Riccardi E. et al., 2008, Manuali E., Forte C. et al., 2020, Gazin A.A. et al., 2022 и также по результату нашего исследования.

Таблица 4. Количество новообразований семенников в различных исследованиях (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009; Седегов С.В., 2014; Manuali E., Forte C. et al., 2020; Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020; Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022). Звездой (*) отмечено значение количества новообразования, которое преобладало в исследовании.

Новообразования	Количество новообразований семенников у собак в различных исследованиях						
	<i>Grieco V., Riccardi E. et al., 2008</i>	<i>Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009</i>	<i>Manuali E., Forte C. et al., 2020</i>	<i>Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020</i>	<i>Седегов С.В., 2014</i>	<i>Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022</i>	Данные исследования
Лейдигомы	55*	25	194*	46	4	227*	85*
Сертолиомы	9	16	68	47	5	80	22
Семиномы	46	33*	113	60*	24*	107	44
Смешанные опухоли	19	22	13	7	0	33	9
Всего новообразований	129	96	388	160	33	447	160

В исследованиях Liao A.T. et al., 2009, Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020 и Седегова С. В., 2014 года самыми распространенным новообразованием считается семинома. Данное расхождение может быть связано с особенностью преобладания

пород, которые подвержены крипторхизму и в следствие имеют повышенный риск развития как семиномы, так и сертолиоомы. По результату данной информации можно сделать вывод, что распространенность определенных пород в различных регионах и странах значительно влияет на результаты распространенности определенных новообразований семенников, поэтому ветеринарным врачам необходимо брать во внимание данную особенность при составлении списка дифференциальных диагнозов, а также консультирования владельцев собак с новообразованиями семенников.

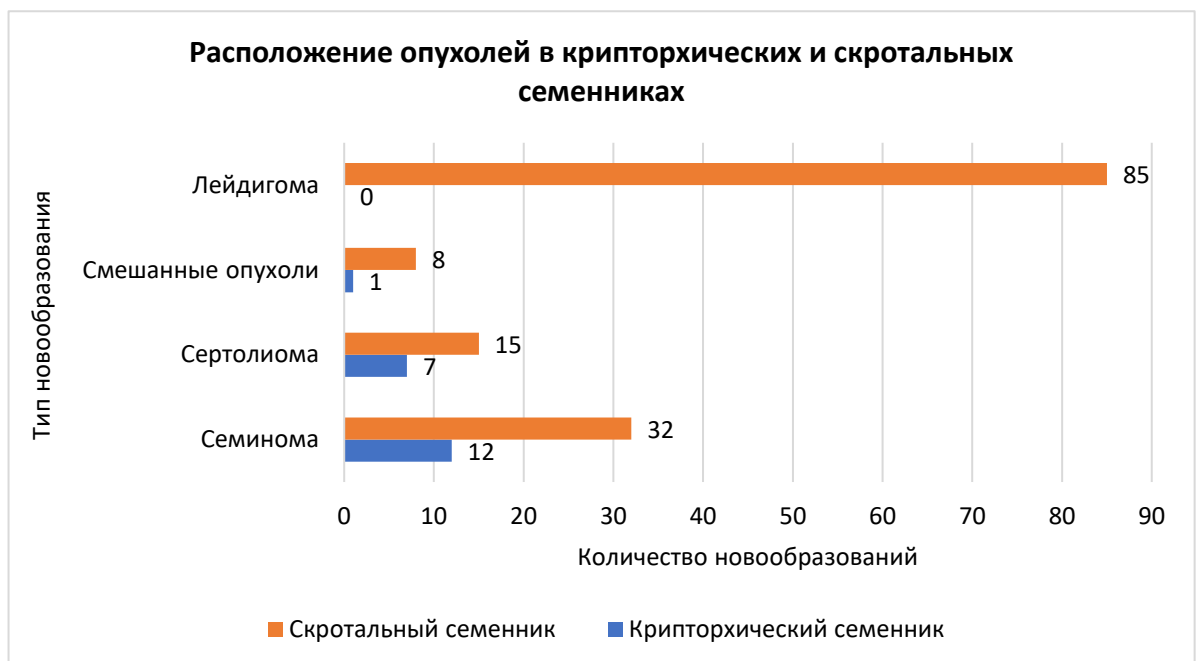


Рисунок 5. График, показывающий тип и количество опухолей выявляемые в левом и правом семенниках

Из 98 животных только 20 семенников с новообразованиями располагались крипторхически. Самой частой опухолью в крипторхических семенниках являлась семинома (60%, 12/20). Сертолиоомы встречались в 35% (7/20), смешанные опухоли в 5%, когда как лейдигомы не встречались в нашем исследовании в крипторхических семенниках. Подробная информация о расположении опухолей в скротальных и крипторхических семенниках показана на рисунке 5. При подробном анализе крипторхических семенников выявили, что семиномы встречались одинаково как в левом, так и в правом семенниках (50%, 6/12 и 50%,

6/12 соответственно), сертолиомы чаще встречались в правом семеннике (85,71%, 6/7), чем в левом (14,29%, 1/7), а единственная смешанная опухоль выявлена только в правом крипторхическом семеннике. Несмотря на выявление большего числа сертолиом в правом крипторхическом семеннике, нельзя достоверно говорить о предрасположенности данной локализации к развитию данной неоплазии.

В исследовании Liao A.T., Chu P.Y. et al, 2009 изучались новообразования в крипторхических семенниках, где было выявлено преобладание в них семиноме и смешанных опухолях, когда как в работе Nascimento H.H.L., Santos A., et al, 2020 преобладали семиномы и сертолиомы. В более современном исследовании Manuali E., Forte C. et al., 2020 преобладали сертолиомы. Несмотря на расхождения в преобладающем типе опухоли в крипторхических семенниках у собак, данные новообразования входят в список тех, которые встретились в нашем исследовании. Кроме того, все исследования доказывают, что лейдигомы исключительно редко встречаются в крипторхических семенниках, что позволяет при составлении списка дифференциальных диагнозов думать о данном новообразовании не в скротальных семенниках в последнюю очередь (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009; Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020; Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022; Haynes J.S., 2023).

При изучении возраста собак по различным новообразованиям выявили, что средний возраст собак с лейдигомами составил $10,53 \pm 2,16$ лет (диапазон 4 – 15 лет); с семиномами – $10,52 \pm 2,2$ лет (диапазон 5 – 13 лет); с сертолиомами – $9,88 \pm 2,93$ лет (диапазон 2 – 13 лет); со смешанными опухолями составил $10,38 \pm 2,2$ лет (диапазон 6 – 12 лет) (рисунок 6). При статистическом сравнении данных возраста по разным патологиям семенников (возраст собак с лейдигомами имеет нормальное распределение, когда как со сертолиомами, семиномами и смешанными опухолями – ненормальное) с помощью критерия Крускала-Уолисса выявили незначительные различия ($p > 0,05$). Полученные результаты говорят о сходном среднем возрасте пациентов с опухолями семенников не зависимо от типа новообразования. Несмотря на полученные недостоверные различия в возрасте,

данную информацию можно использовать для формирования диагностического протокола для профилактики опухолей семенников у собак. При сравнении полученных результатов выявляются сходные данные в сравнении с другими исследованиями, за исключением возраста собак с сертолиомами (Manuali E., Forte C. et al., 2020; Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020; Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022).

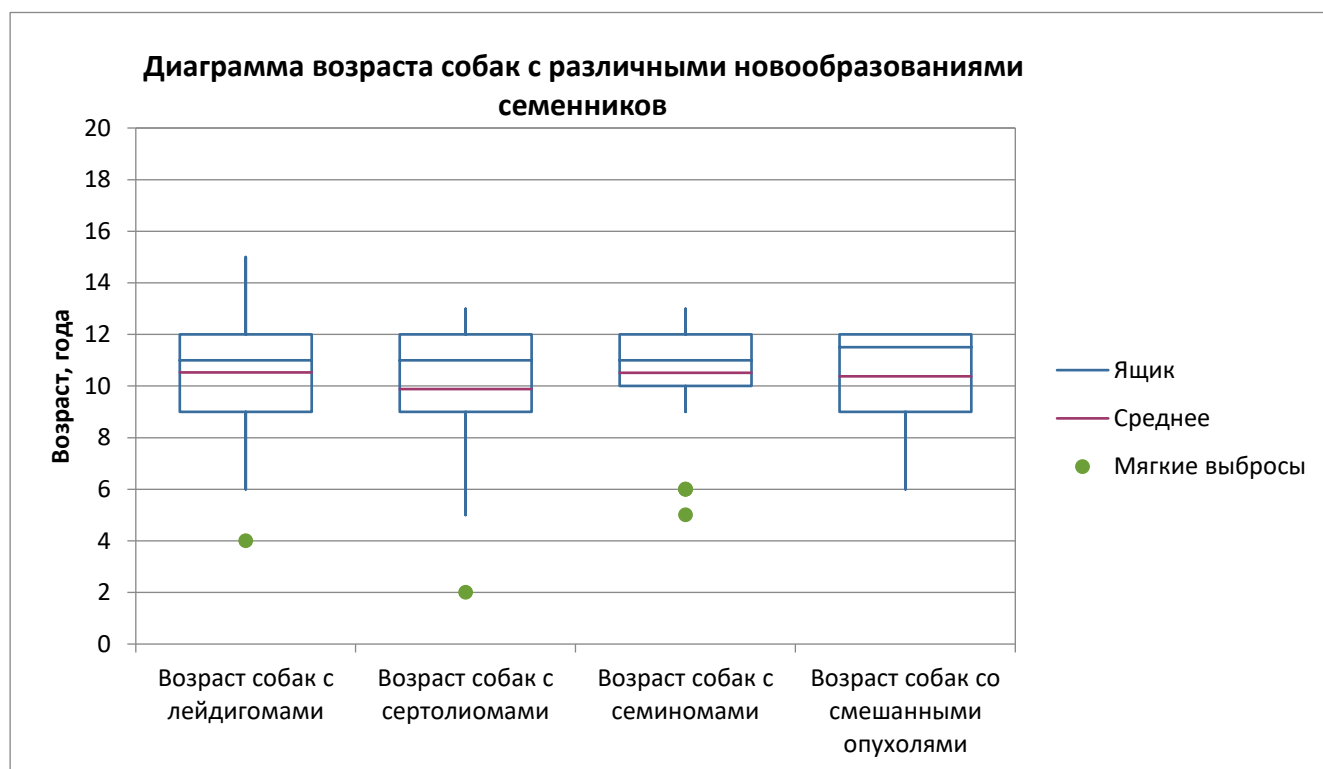


Рисунок 6. Диаграмма «ящик с усами», описывающая возраст собак с различными опухолями семенников.

В ранее проведенном нами исследовании, куда вошли случаи опухолей семенников у собак за 11 лет, было выявлено достоверно меньший средний возраст собак, пораженных сертолиомами (Gazin A.A., Vatnikov Y.A. et al., 2022). Данное расхождение с представленными данными можно объяснить меньшей выборкой собак с сертолиомами в представленном исследовании, а также разнородностью выборок, в частности по породам.

Исследование пород и опухолей семенников в нашей выборке показало, что лейдигомы встречались чаще всего у метисов (15,29%, 13/85), йоркширских терьеров (10,59%, 9/85), лабрадоров-ретриверов (8,24%, 7/85), а также

стаффордширских терьеров, кане-корсо, американских питбультерьеров и миттельшнауцеров (по 4,7%, 4/85 на каждую породу).

Таблица 5. Размеры новообразования, измеренные с помощью ультрасонографии. У смешанный опухолей в правом семеннике представлено одно новообразование, чей размер указан в соответствующей ячейке таблицы.

Новообразование	Среднее значение, мм (диапазон, мм)		
	Левый	Правый	Для обоих семенников
Лейдигома	11,73 ± 6,82 (3 – 37)	14,13 ± 7,24 (5 – 30)	13,01 ± 7,1 (3 – 37)
Семинома	21,93 ± 21,69 (4,6 – 84)	24,95 ± 16,43 (7 – 65)	23,34 ± 19,15 (4,6 – 84)
Сертолиома	15,83 ± 17,59 (3 – 50)	27,81 ± 20,1 (5 – 65)	22,68 ± 19,35 (3 – 65)
Смешанные опухоли	26,33 ± 24,92 (10 – 70)	5	23,27 ± 24,14 (5 – 70)

Таблица 6. Размеры новообразования, измеренные при патологоанатомической вырезке.

Новообразование	Среднее значение, мм (диапазон, мм)		
	Левый	Правый	Для обоих семенников
Лейдигома	8,95 ± 5,86 (1 – 27)	10,59 ± 7,66 (1 – 30)	9,77 ± 6,84 (1 – 30)
Семинома	18,96 ± 19,56 (1 – 95)	26,48 ± 18,11 (2 – 75)	22,35 ± 19,11 (1 – 95)
Сертолиома	15,29 ± 14,95 (2,5 – 53)	21,54 ± 16,01 (2,5 – 54)	18,42 ± 15,48 (2,5 – 54)
Смешанные опухоли	24,8 ± 27,29 (4 – 72)	16 ± 14,42 (4 – 32)	22,77 ± 24,66 (4 – 72)

Семиномы часто у метисов (13,64%, 6/44), золотистых ретриверов (13,36%, 5/44), брюссельских гриффонов и чихуахуа (по 6,82%, 3/44 на каждую породу). Сертолиомы чаще встречались у метисов, йоркширских терьеров и бриаров (по 13,64%, 3/23 на каждую породу). Смешанные опухоли часто выявлялись у метисов и антарктических хаски (по 22,22%, 2/9 на каждую породу). В одном исследовании также изучали связь пород с определенными новообразованиями у собак, в

частности сертолиомы чаще выявлялись у немецких овчарок, а лейдигоммы у метисов (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008).

Ультразвуковому исследованию подверглись 96,25% опухолей (154/160), а при патологоанатомическом исследовании были оценены все 100% опухолей (160/160). Полученные измерения с помощью ультрасонографии указаны в таблице 5. В таблице 6 указаны размеры новообразований, полученные в ходе патологоанатомической вырезки и одномоментного измерения опухолевых узлов в семенниках у собак. При сравнении измерений методами УЗИ и при патологоанатомической вырезки с помощью критерия Колмогорова-Смирнова было выявлено значимое различие показателей у лейдигом ($p < 0,05$), тогда как у остальных опухолей значимые различия не были зарегистрированы ($p > 0,05$). Ранее в нашем исследовании собак с лейдигомами, поступившие на лечение за 2020 год, мы не обнаружили достоверных различий в вариации размеров при измерении на УЗИ и при патологоанатомической вырезке (Газин А.А., Ватников Ю.А. с соавт., 2022). Данный результат может говорить о том, что патологоанатомическое измерение является более точным методом для оценки размеров новообразования, чем УЗИ, однако данные значимые отличия выявляются при сравнении больших выборок и нельзя исключать, что при изучении данного вопроса на большем количестве новообразований семенников различия будут обнаружены с семиномами, сертолиомами и смешанными опухолями.

При изучении средних значений показателей общего анализа крови собак по отдельным группам новообразований семенников (таблица 7) мы не обнаружили значимых изменений, которые могли бы клинически дифференцировать опухолевые процессы не только между собой, но и с другими патологическими процессами.

Представленный результат говорит о том, что общий клинический анализ крови не позволяет провести достоверную дифференцировку опухолевого процесса в семенниках, так как неопластические процессы в данной локализации в большинстве случаев не влияют на эритроцитарные, лейкоцитарные и

тромбоцитарные показатели. Однако стоит учитывать, что при всех опухолях семенников в той или иной степени описаны случаи развития паранеопластического синдрома, связанного с эстрогеной миелотоксичностью, которая вызывает гематологические нарушения из-за воздействия на красный костный мозг (Sanpera N., Mascot N. et al., 2002; Sontas H.B., Dokuzeylu B. et al., 2009; Marshall H., 2018; Vail D.M., Thamm D.H. et al., 2019; Meuten D.J., 2020).

Таблица 7. Результаты общего анализа крови собак с различными новообразованиями семенников. Л – лейдигомы; СЕРТ – сертолиомы; СЕМ – семиномы; СМЕШ – смешанные опухоли.

Показатели	Единицы измерения	Референсное значение	Среднее значение и стандартное отклонение			
			Л	СЕРТ	СЕМ	СМЕШ
RBC	$\times 10^{12}/L$	5,65 - 8,87	6,66 ± 0,72	6,76 ± 0,47	6,71 ± 0,95	6,21 ± 1,77
HCT	%	37,30 - 61,70	43,27 ± 4,65	44,19 ± 3,35	42,58 ± 7,67	39,49 ± 11,95
HGB	g/dL	13,10 - 20,50	15,32 ± 1,61	15,65 ± 1,26	15,14 ± 2,83	14,22 ± 4,31
MCV	fL	61,6 - 73,5	65,09 ± 3,79	65,68 ± 3,56	63,24 ± 6,21	64,4 ± 3,07
MCH	pg	21,2 - 25,9	23,07 ± 1,23	23,19 ± 1,11	22,56 ± 2,62	22,79 ± 0,94
MCHC	g/dL	32,0 - 37,9	35,39 ± 1,44	35,31 ± 1,26	35,53 ± 2,05	35,96 ± 1,01
RDW	%	13,6 - 21,7	16,82 ± 2,31	16,86 ± 3,11	17,96 ± 3,14	17,45 ± 2,91
WBC	$\times 10^9/L$	5,05 - 16,76	11,33 ± 4,99	10,79 ± 3,91	10,73 ± 4,09	11,34 ± 6,29
NEU	$\times 10^9/L$	2,95 - 11,64	8,2 ± 4,71	7,71 ± 2,94	7,89 ± 3,56	8,09 ± 5,74
LYM	$\times 10^9/L$	1,05 - 5,10	1,94 ± 1,46	2,01 ± 0,83	1,92 ± 1,14	1,95 ± 0,73
MONO	$\times 10^9/L$	0,16 - 1,12	0,80 ± 1,14	0,69 ± 0,47	0,58 ± 0,27	0,99 ± 1,08
EOS	$\times 10^9/L$	0,06 - 1,23	0,33 ± 0,22	0,32 ± 0,18	0,31 ± 0,18	0,29 ± 0,22
BASO	$\times 10^9/L$	0,00 - 0,10	0,04 ± 0,04	0,04 ± 0,08	0,04 ± 0,05	0,01 ± 0,01

Показатели	Единицы измерения	Референсное значение	Среднее значение и стандартное отклонение			
			Л	СЕРТ	СЕМ	СМЕШ
PLT	K/ μ L	148,0 - 484,0	384,4 \pm 126,85	384,71 \pm 188,54	378,15 \pm 187,92	320,5 \pm 161,55
MPV	fL	8,7 - 13,2	11,4 \pm 1,6	12,37 \pm 2,65	11,82 \pm 2,42	12,96 \pm 3,95
PDW	fL	9,1 - 19,4	11,3 \pm 2,3	11,4 \pm 2,31	11,03 \pm 2,67	11,02 \pm 4
Тромбокрит	%	0,14 - 0,46	0,44 \pm 0,14	0,48 \pm 0,17	0,43 \pm 0,23	0,37 \pm 0,13

Несмотря на отсутствие значительных изменений средних показателей в общем анализе крови, у одного пациента со смешанной опухолью, в которой выявлялась паранеопластическая тяжелая анемия и умеренная тромбоцитопения. Из-за своего тяжелого состояния животное погибло спустя сутки после оперативного вмешательства.

Данное гематологическое состояние пациента объясняется наличием гиперэстрогении, а именно эстрогеновой миелотоксичностью, связанной с сертолиомой (Mischke R., Meurer D. et al., 2002; Sanpera N., Mascot N. et al., 2002; Sontas H.B., Dokuzeylu B. et al., 2009; Marshall H., 2018; DeForge T.L., 2020). Гиперэстрогения развивается из-за паранеопластического повышения эстрогенов или снижения тестостерона, в том числе вследствие снижения тестостерон/эстрогенового соотношения в крови (Mischke R., Meurer D. et al., 2002; Sontas H.B., Dokuzeylu B. et al., 2009). Чаще всего данный синдром регистрируется при сертолиомах семенников у собак, однако изменения в концентрации гормонов в крови могут не сопровождаться клиническими проявлениями, что и было зарегистрировано в некоторых случаях в остальных новообразованиях данной локализации (Mischke R., Meurer D. et al., 2002; Sanpera N., Mascot N. et al., 2002; Sontas H.B., Dokuzeylu B. et al., 2009; Marshall H., 2018; DeForge T.L., 2020). Гиперэстрогения, вызванная сертолиомами, может приводить к феминизации, геникомастии, гиперпигментации кожи, алопеции и/или эстрогеновой миелотоксичности (Mischke R., Meurer D. et al., 2002; Sanpera N., Mascot N. et al.,

2002; Marshall H., 2018; DeForge T.L., 2020). При этом эстрогеновая миелотоксичность может вызывать тяжелые гематологические изменения: анемию, лейкопению, тромбоцитопению и панцитопению (Sanpera N., Mascot N. et al., 2002; Sontas H.B., Dokuzeylu B. et al., 2009; Marshall H., 2018). Для лечения эстрогеновой миелотоксичности, вызванной сертолиомой, в первую очередь прибегают к хирургическому удалению новообразования, а также при необходимости могут назначаться стимуляторы гематопоеза (Sanpera N., Mascot N. et al., 2002; Sontas H.B., Dokuzeylu B. et al., 2009; Marshall H., 2018). Данный патологический процесс является жизнеугрожающим и всегда требует быстрого клинического лечения и поддержки пациента, в том числе удаление новообразования семенника – этиологической причины развития паранеопластического синдрома (Газин А.А., Абрамова Е.В. с соавт., 2023). Кроме того, данное возможное состояние оправдывает рутинное гематологическое исследование собак с опухолями семенников, т. к. позволяет оценить гематологические нарушения и выявить возможные опухолеассоциированные нарушения.

При оценки биохимических показателей собак, распределенных в группы по новообразованиям (таблица 8), выявили показатели, средние значения которых выходили за пределы референсных интервалов. В данном случае выявили повышение ALT в 1,07 – 1,4 раза, ALP в 1,6 – 3,19 раз у всех новообразований, а AST в 1,06 раза только у семинома. Аланинаминотрансфераза (ALT), аспаратаминотрансфераза (AST) и щелочная фосфатаза (ALP) являются ферментами, участвующие в биохимических реакциях в организмах, и их концентрация измеряется в сыворотке крови при биохимическом анализе крови. Кроме того, данные ферменты имеют различные изоформы, которые связаны с изменением структуры фермента, диктуемой пространственной модификацией. Повышение сывороточных ALT, AST и ALP в менее чем в 2 - 3 раза не является клинически значимым по данным разных литературных источниках (Latimer K.S., 2011; Scott M.A., Stockham S.L., 2013; Villiers E., Ristić J., 2016). В случае с

новообразованиями семенников в представленной выборке у всех новообразований повышение ALT составило в 1,07 – 1,4 раз, ALP в 1,6 – 3,19 раз, когда как AST у семиноме повышение составило в 1,06 раза.

Таблица 8. Результаты биохимического анализа крови собак с различными новообразованиями семенников. Л – лейдигомы; СЕРТ – сертолиомы; СЕМ – семиномы; СМЕШ – смешанные опухоли. Звездой (*) отмечены показатели, которые выходят за пределы референсных значений.

Показатели	Ед. измерения	Референсное значение	Среднее значение и стандартное отклонение			
			Л	СЕРТ	СЕМ	СМЕШ
Общий Билирубин (TB)	μmol/L	0,0 - 10,3	2,88 ± 1,74	2,16 ± 0,96	4,65 ± 9,33	2,64 ± 0,95
Аланинаминотрансфераза (ALT)	U/L	8,20 - 57,30	80,4 ± 56,78 *	61,99 ± 49,84*	73,61 ± 58,77*	61,16 ± 37,41*
Аспартатамино-трансфераза (AST)	U/L	8,90 - 48,50	31,94 ± 18,93	27,65 ± 10,08	51,50 ± 84,81*	35,11 ± 22,49
Мочевина (UREA)	mmol/L	3,10 - 8,50	8,72 ± 10,76	5,58 ± 2,12	7,19 ± 5,48	6,09 ± 1,59
Глюкоза (GLU)	mmol/L	3,80 - 7,00	5,75 ± 1,09	5,49 ± 1,95	5,49 ± 1,20	5,41 ± 1,22
Щелочная фосфатаза (ALP)	U/L	0,00 - 75,00	238,99 ± 468,09*	121,81 ± 63,25*	204,47 ± 209,44*	163,22 ± 117,46*
Креатинин (CRE)	μmol/L	44,00 - 141,00	93,57 ± 42,5	87,25 ± 21,01	98,14 ± 32,6	89,01 ± 19,63
Общий белок (TP)	g/L	55,00 - 75,00	71,16 ± 5,93	72,35 ± 8,25	71,39 ± 7,01	66,73 ± 2,58
Альбумин (ALB)	g/L	28,00 - 40,00	35,09 ± 4,36	35,55 ± 5,43	35,14 ± 6,28	32,79 ± 4,09

Повышение аланинаминотрансфераза связано с повреждением клеток, которые синтезируют данный фермент, в частности гепатоцитов и скелетных мышц. При этом считается, что для повышения сывороточного АЛТ необходимо сублетальное гепатоцеллюлярное повреждение или некроз мышечной ткани.

Кроме того, повышение в данного биохимического показателя также у собак может быть связано с множеством причин, например анемии, портосистемных шунтов, липидозе, сахарном диабете, различных опухолевых процессах (лимфома, метастатические образования, гепатоцеллюлярная карцинома и т.д.), воспалительных процессах, травматических процессах и т.д. Несмотря на большой список возможных этиологических причин для повышения аланинаминотрансферазы, у собак данный показатель считается одним из главных для оценки повреждения печёночной паренхимы (Valentine B. A. et al., 1990; Latimer K.S., 2011; Scott M.A., Stockham S.L., 2013; Dirksen K., Burgener I.A. et al., 2017).

Аспартатаминотрансфераза является цитозольным и митохондриальным ферментом, т. е. его повышение в сыворотке крови является результатом повреждения клеток. Данный фермент активно синтезируется в гепатоцитах, скелетных и сердечных мышцах, а также в эритроцитах. Повышение концентрации АСТ в крови может быть связано с различными патологическими процессами печени, мышц, а также при опухолевых, воспалительных и токсических процессах. Данный фермент не считается высоко специфичным для печени, т. к. выявляется во многих клетках (Latimer K.S., 2011; Scott M.A., Stockham S.L., 2013; Villiers E., Ristić J., 2016; Spinella G., Valentini S. et al., 2021).

Щелочная фосфатаза является мембранным ферментом, который выявляется в гепатоцитах, эпителии желчных протоках, остеобластах, эпителии клеток молочной железы и т. д. Данный фермент имеет много различных изоформ, однако не все они могут в значительной степени повышать концентрацию сывороточной ЩФ. У собак описана особая форма щелочной фосфатазы, которая связана со стимуляцией кортикостероидами. Причинами повышения ALP в крови являются холестаза, патологические процессы печени, в частности гепатоцитов, сахарный диабет, новообразования различной природы, воспалительные процессы, прием различных препаратов, в том числе гормональных, повышение остеобластической активности (при патологических или репаративных процессах) и т. д. (Itoh H.,

Kakuta T. et al., 2002; Hatayama K., Nishihara Y. et al., 2011; Latimer K.S., 2011; Scott M.A., Stockham S.L., 2013; Villiers E., Ristić J., 2016; Dirksen K., Burgener I.A. et al., 2017).

Полученные данные по активности трансферазных ферментов и щелочной фосфатазы, в первую очередь, можно связать с пожилым возрастом большинства животных в выборке (средний возраст $10,39 \pm 2,27$ лет), однако при сравнении биохимических показателей собак данной возрастной группы в других исследованиях обнаруживается отсутствие значимого повышения данных показателей за пределы референсных значений (Lee S.H., Kim J.W. et al., 2020). Данный факт позволяет констатировать, что ALT, AST и ALP могут в той или иной степени повышаться при опухолях семенников у собак, однако использование оценки данных показателей в клинической практике для постановки или подозрения на опухоли семенников является спорным. Однако при повышении данных биохимических показателей и отсутствии признаков поражения костей, мышечного аппарата и печени, патология и в том числе опухоли семенников могут быть включены в список возможных причин.

Результаты вышеописанных исследований клинической части диссертационной работы, а также данные, полученные в ходе исследований Grieco V., Riccardi E. et al., 2008, Liao A.T, Chu P.Y.. et al., 2009, Седегов С.В., 2014, Manuali E., Forte C. et al., 2020 и Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020 позволили сформировать схему, которая позволяет отбирать собак, находящихся в зоне риска возникновения опухолей семенников и нуждающихся в профилактическом ультразвукографическом исследовании (рисунок 7). Исходя из предложенной схемы, пациентов для УЗИ семенников в рамках профилактики опухолевого процесса рекомендуется отбирать по следующим параметрам: породе, возрасту и наличия повышения щелочной фосфатазы (ALP). При наличии одного из предрасполагающих факторов позволяет обосновать необходимость ультразвукографии семенников. Несмотря на предложенный алгоритм,

ультрасонографическое исследование репродуктивных органов самцов могут проводиться в любом возрасте.

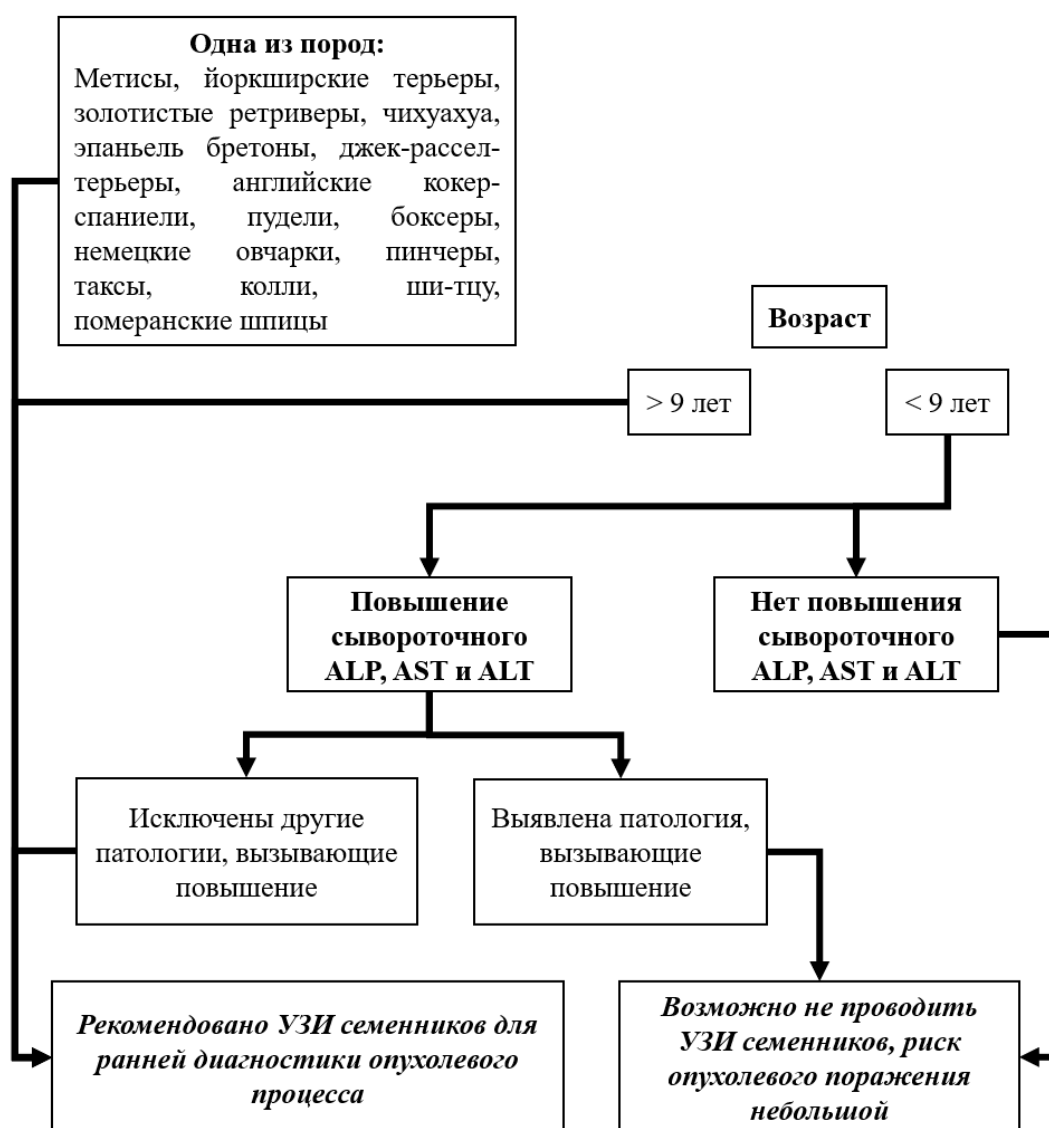


Рисунок 7. Данная схема представляет практический алгоритм выбора собак, которым может быть рекомендовано ультразвукографическое исследование семенников для ранней диагностики опухолевого процесса.

В первую очередь, при использовании схемы отбора собак, рекомендуется опираться на породу животного. Представленные породы были отобраны по результату нашего исследования в совокупности с данными, опубликованными другими авторами (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Liao A.T., Chu P.Y. et al., 2009; Manuali E., Forte C. et al., 2020; Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020). Если порода животного включена в данный список, не зависимо от других параметров

данному пациенту рекомендуется профилактическое ультразвуковое исследование семенников для диагностики раннего неопластического процесса.

Второй параметр, который используется в данной схеме, является возраст животного. Несмотря на множество данных, говорящих о преобладании опухолей семенников у собак в пожилом возрасте (около 10 лет), в нашем случае мы рекомендуем ориентироваться на возраст 9 лет, согласно результату исследования выборки собак в представленном исследовании (рисунок 1 в 3.2.2.) (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Meuten D.J., 2020; Stanton J.B., Zachary J.F., 2022). Данный параметр для отбора собак также является самостоятельным, как и первый.

Третий и последний пункт схемы включает оценку биохимического показателя концентрации сывороточной щелочной фосфатазы, которая может повышаться у собак с опухолями семенников, согласно нашему исследованию. Перед тем как связывать данные биохимические изменения с опухолью семенников, требуется исключение других возможных патологических процессов, которые также способны влиять на биохимический профиль крови у собак (Itoh H., Kakuta T. et al., 2002; Natayama K., Nishihara Y. et al., 2011; Latimer K.S., 2011; Scott M.A., Stockham S.L., 2013; Villiers E., Ristić J., 2016; Dirksen K., Burgener I.A. et al., 2017).

Если пациент не подходит под вышеописанные параметры, то данной собаке можно не проводить ультрасонографии семенников, так как риск неопластического процесса в данной локализации низкий.

3.2.4. Патогистологическая оценка опухолей семенников

3.2.4.1. Патоморфологическая характеристика лейдигом

Характерными макроскопическими патологическими находками для лейдигом является желтоватый или коричневатый цвет опухолевой ткани, наличие множественных кист и/или геморрагических участков (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Meuten D.J., 2020). Пример макрокартины лейдигом представлен на рисунке 8.



Рисунок 8. Макрокартина лейдигоммы. Очагово выявляется хорошо отграниченный опухолевый узел, имеющие красноватый оттенок и множественные мелкие участки геморагий. Опухолевая ткань имеет красно-коричневый оттенок.

При патогистологической оценке архитектоники лейдигом, в первую очередь, выявляли интерстициальный рост без значимого вовлечения семенных канальцев в патологический процесс, т. е. без инвазивного роста в их просвет (рисунок 9А). У некоторых опухолевых единиц выявлялась компрессия канальцев вплоть до их атрофии, что создает микроскопическую картину замещения паренхимы семенника опухолевым узлом. В некоторых случаях лейдигоммы имели исключительно интерстициальный рост, при этом оставшиеся канальца внутри новообразования сохраняли свою морфологию, а в некоторых выявлялись дегенеративные изменения герминогенного эпителия, в том числе с наличием дегенеративных многоядерных клеток.

Лейдигоммы имели рост, который характеризуется формированием пластов или корды из опухолевых клеток, разделенные нежной фиброваскулярной стромой

(рисунок 9, А-В). Представленный паттерн роста является характерным для лейдигом. Строма характеризуется ярко выраженными мелкими кровеносными сосудами, сформированные вытянутыми эндотелиоцитами с округлыми или овальными ядрами. Нередко просветы данных сосудов не визуализируются или выявляются мелкие щелевидные пространства. Кровеносные сосуды имеют линейную или ветвящуюся форму, разделяя пласты и корды опухолевых клеток (рисунок 9, Г-Е). В некоторых опухолях визуализировались эктазированные сосуды, заполненные форменными элементами крови, чаще всего эритроцитами.

Высоко васкуляризированная строма связана с синтетической гормональной активностью клеток Лейдига, которые и дают начало лейдигомам. Для выполнения своих физиологических функций данным клеткам необходим доступ к кровеносной системе, чтобы выделять мужские половые гормоны и другие биологически активные вещества в кровеносное русло. Васкуляризация опухоли, более вероятно, связана со способностью клеток к индукции ангиогенеза.

На малом увеличении также выявлялись участки геморрагий, как острых, так и хронических, а также формирование кистозных полостей, сформированных опухолевыми клетками, а сами полости заполнены либо геморрагическим содержимом, либо эозинофильными и некротическими массами (рисунок 10, А-В).

Природа данных морфологических изменений не изучалась в рамках данного исследования, однако склонность к геморрагиям лейдигом можно объяснить высоко васкуляризированной стромой, которая, более вероятно, связана с активным васкулогенезом, вызванным опухолевыми клетками, а также возможным нарушением данного процесса при неопластической трансформации, которая приводит к созданию патологических сосудов, которые менее устойчивы к нагрузкам.

Сходная морфологическая картина геморрагических полостей была обнаружена также в другом исследовании в данной типе новообразований (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008).

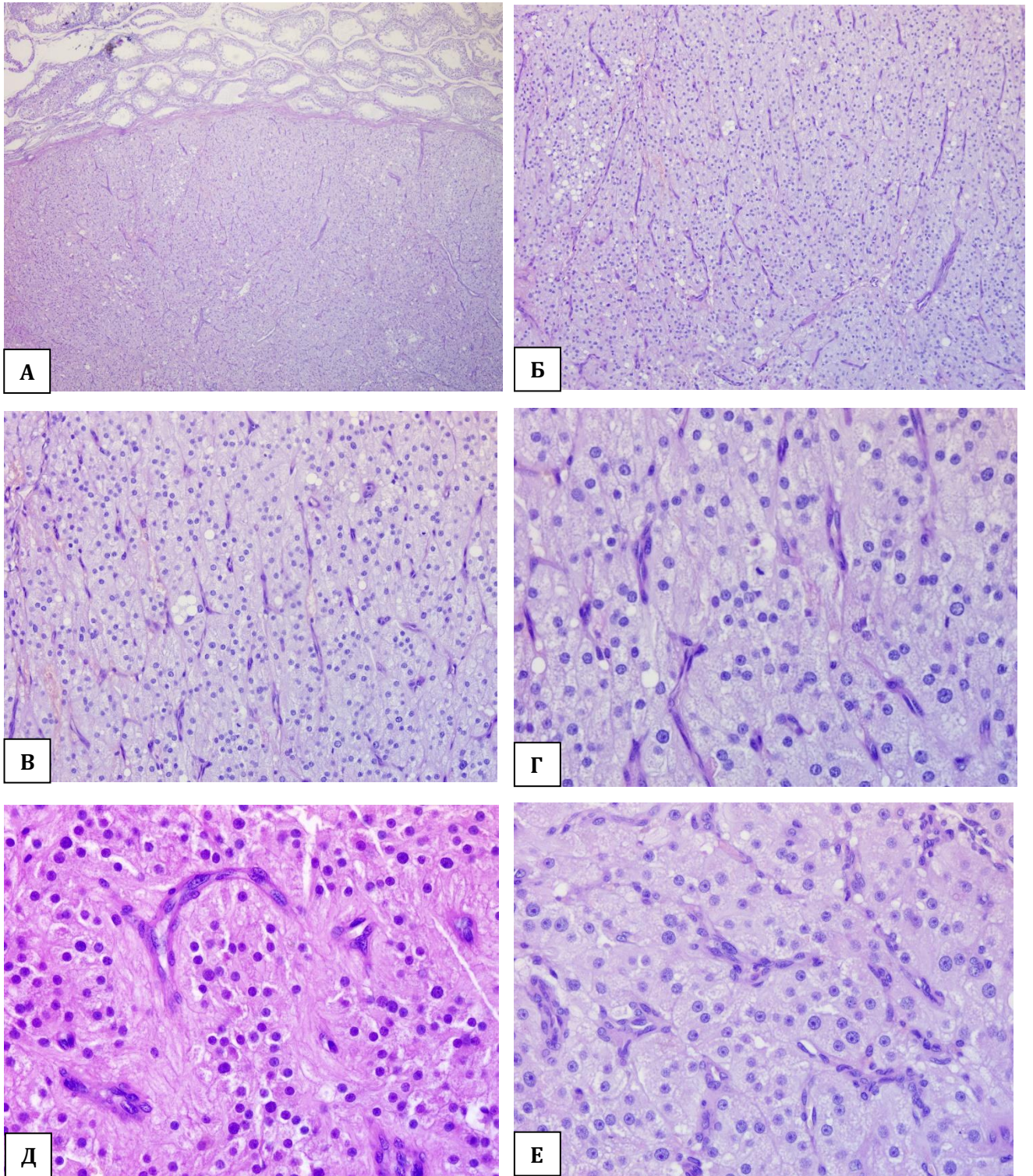


Рисунок 9. Стандартная морфологическая картина лейдигом. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от $\times 40$ до $\times 400$. А – На малом увеличении ($\times 40$) хорошо представлена архитектура лейдигоммы, в которой также визуализируются кровеносные сосуды. Б – На увеличении $\times 100$ лучше выявляются кровеносные сосуды, с которыми ассоциированы пласты опухолевых клеток; В – Увеличении $\times 200$ демонстрирует формирование опухолевыми клетками корд и платов; Г – Е – на увеличении $\times 400$ становится возможно детально изучить клеточное строение опухолевых клеток, представлены умеренные ядра, хорошо видны единичные нуклеолы, а также представлена умеренная – выраженная зернистая эозинофильная цитоплазма.

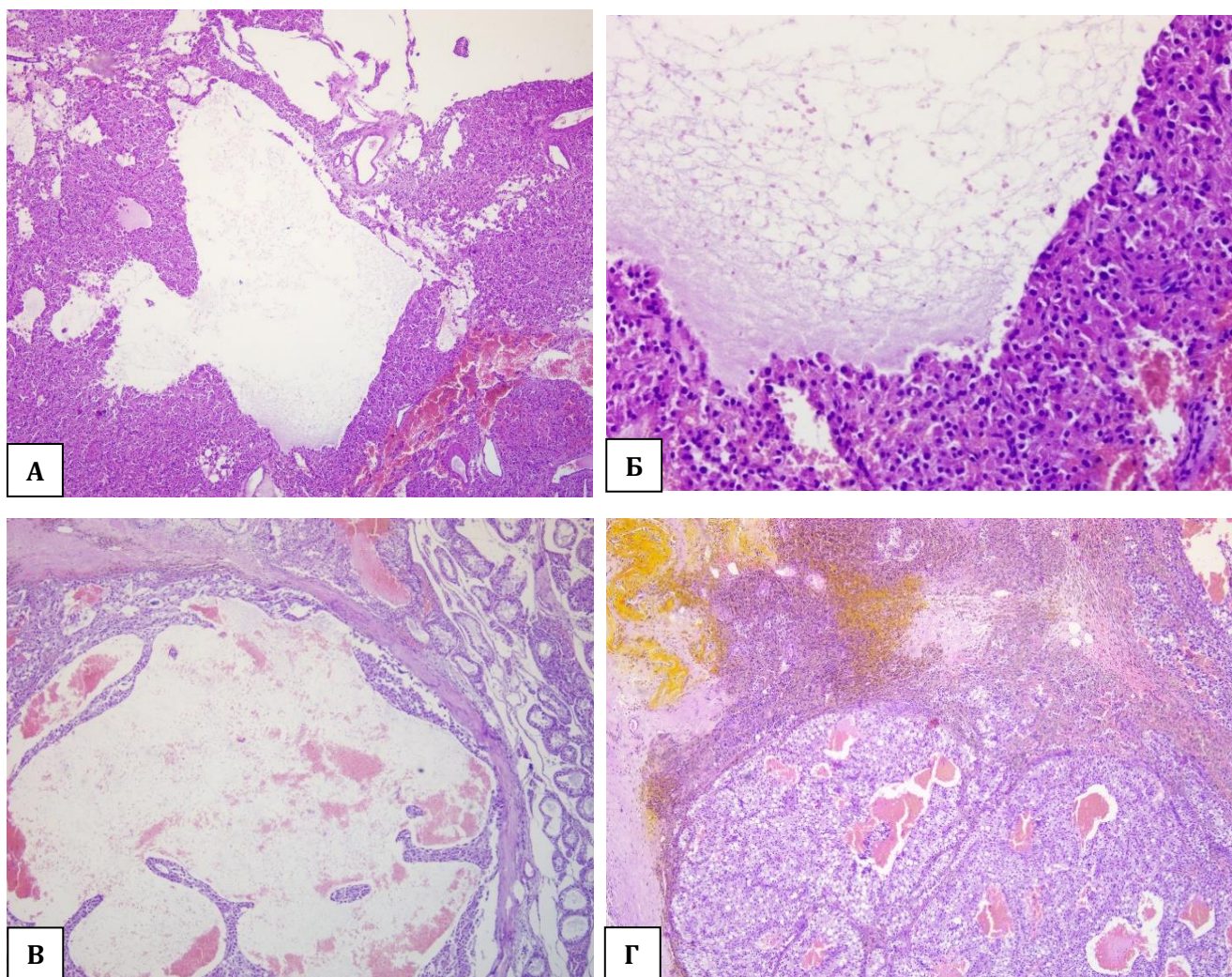


Рисунок 10. Кистозные полости и геморрагии при лейдигомах. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от $\times 40$ до $\times 400$. А – на увеличении $\times 40$ выявляется выраженная кистозная полость с оптически прозрачным содержимым, сама же кистозная полость выстлана опухолевыми клетками; Б – на увеличении $\times 200$ становится возможным детально изучить опухолевые клетки лейдигомы, которые выстилают кистозную полость, изображенную на рисунке 6А; В – опухолевая кистозная полость заполненная форменными элементами крови, что говорит об остром геморрагическом процессе, увеличении $\times 400$; Г – выявляются кистозные участки с острыми геморрагиями, а также представлены гранулемы, сформированные макрофагами, которые фагоцитируют желтовато-коричневый или желтовато-оранжевый пигмент – гемосидерин, что уже является морфологическим фактом, подтверждающим хронические геморрагии, увеличени $\times 100$.

Острые геморрагии характеризовались наличием эритроцитов и других форменных элементов непосредственно в опухолевой ткани или ее структур, например, кистозных полостях, тогда как хронические – наличием гемосидерофагов, расположенные как интратуморально, так и на периферии

опухолевых узлов (рисунок 10, Г). Доказать наличие именно гемосидерофагов в представленной ткани возможно с помощью дополнительного гистохимического окрашивания по Перлсу (Kim S., 2019). Результаты оценки клеточной морфологии лейдигом: анизоцитоза, анизокариоза и количество митозов, подробно отображены на рисунке 11.

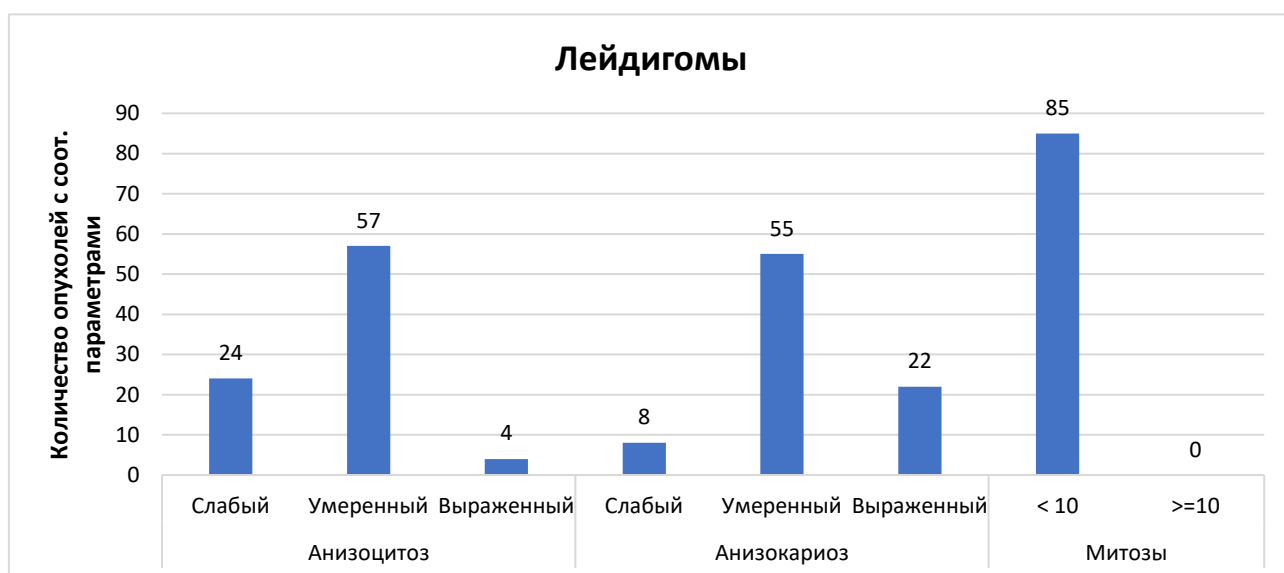


Рисунок 11. Представленный график демонстрирует количество лейдигом, которые имеют соответствующие параметры, отмеченные на оси абсцисс.

Клетки лейдигомы обычно имели полигональную цитоплазму, которая нередко имеет четкие цитоплазматические границы (рисунок 12, А-Б). У части клеток цитоплазматические границы стерты, тем самым затрудняет точную дифференцировку отдельных клеток между собой. Анизоцитоз среди опухолевых клеток чаще всего умеренно выражен ($p < 0,05$), реже слабо и исключительно редко встречаются опухоли, имеющие выраженную вариацию в размере цитоплазме. Цитоплазма эозинофильного цвета, имеет зернистую структуру, нередко представлены вспененность и оптически пустые вакуоли (рисунок 12, А-Б, 13, А). В 12,94% случаях в цитоплазме опухолевых клеток визуализировался желтоватый пигмент, который морфологически соотносился с липофусцином. Данный пигмент выявлялся исключительно в лейдигомах.

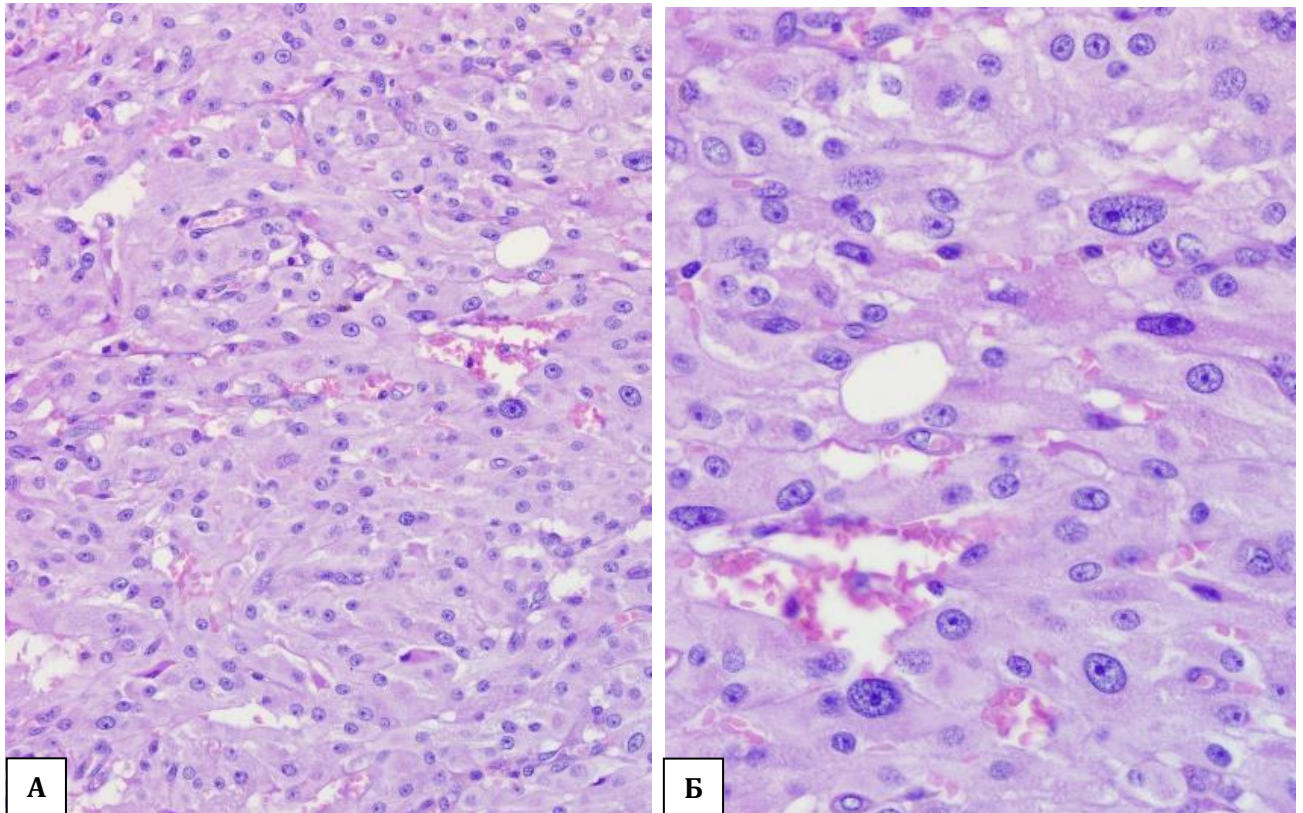


Рисунок 12. Стандартная морфологическая картина лейдигом. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от $\times 40$ до $\times 400$. А – на увеличении $\times 200$ уже представлены четкие клетки с хорошо различимой цитоплазмой, кроме того, из-за выраженного анизокариоза можно выявить достаточно крупные ядра уже на данном увеличении; Б- на увеличении $\times 400$ можно визуализировать ярко выраженные цитоплазматические границы, зернистых хроматин ядер, а также выраженный анизокариоз.

Ядра у опухолевых клеток обычно округлой или овальной формы, иногда слегка вытянутые, занимают нередко центральное положение в цитоплазме. Ядро визуализируется четко, кариолемма иногда имеет зазубренный контур, что создает картину угловатости ядер. Хроматином часто имеет зернистый паттерн, иногда визуализируются глыбчатые участки. Нуклеолы чаще от 1 до 2, могут иметь слабу вариацию в размере (анизонуклеолиз). Анизокариоз в клетках лейдигом часто умеренно выражен ($p < 0,05$). Митотическая активность низкая, что соответствует менее 10 митозов в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. В 8,24% случаях в ядрах выявлялись внутриядерные включения, которые характеризовались выявление слабо эозинофильный включений, зачастую непосредственно в центре ядра. Данные включения визуализировались исключительно в лейдигомах (рисунок 13, Б).

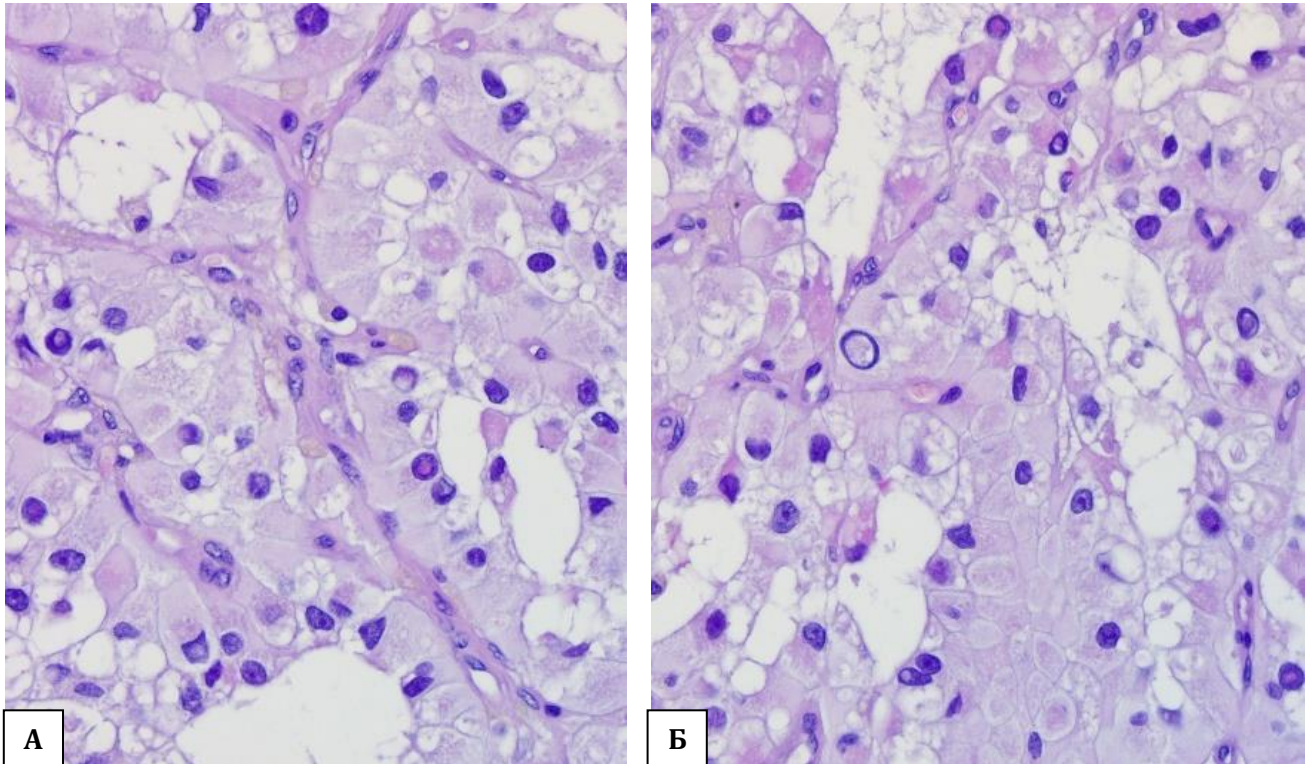


Рисунок 13. Стандартная морфологическая картина лейдигом. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 40$. А – Б – выявляются множественные опухолевые клетки с четкой умеренной и обильной цитоплазмой, а также средние и крупные ядра; в некоторых клетках визуализируются внутриядерные включения.

В 10,59% случаях в лейдигомах выявлялись клетки, чья цитоплазма заполнена средними и крупными оптически прозрачными вакуолями, которые могли сливаться в одну гигантскую вакуоль, оттесняющую содержимое цитоплазмы, включая ядро, на периферию, что создает морфологическую схожесть опухолевых клеток с адипоцитами (рисунок 14). Из-за описанной схожести данная морфология была названа нами «адипоцитарной», которая также была описана нами в ранее проведенном исследовании (Газин А.А., Ватников Ю.А. с соавт., 2022).

Представленная морфология потенциально может вызывать трудности в диагностике, в том числе при диффузной «адипоцитарной» форме, связанной с неправильной диагностикой липомы. Несмотря на высокую частоту доброкачественного биологического поведения лейдигом, в редких случаях они могут метастазировать, в отличие от липом (Togni A., Rütten M. et al., 2015; Canadas A., Romão P. et al., 2016; Kudo T., Kamiie J. et al., 2019).

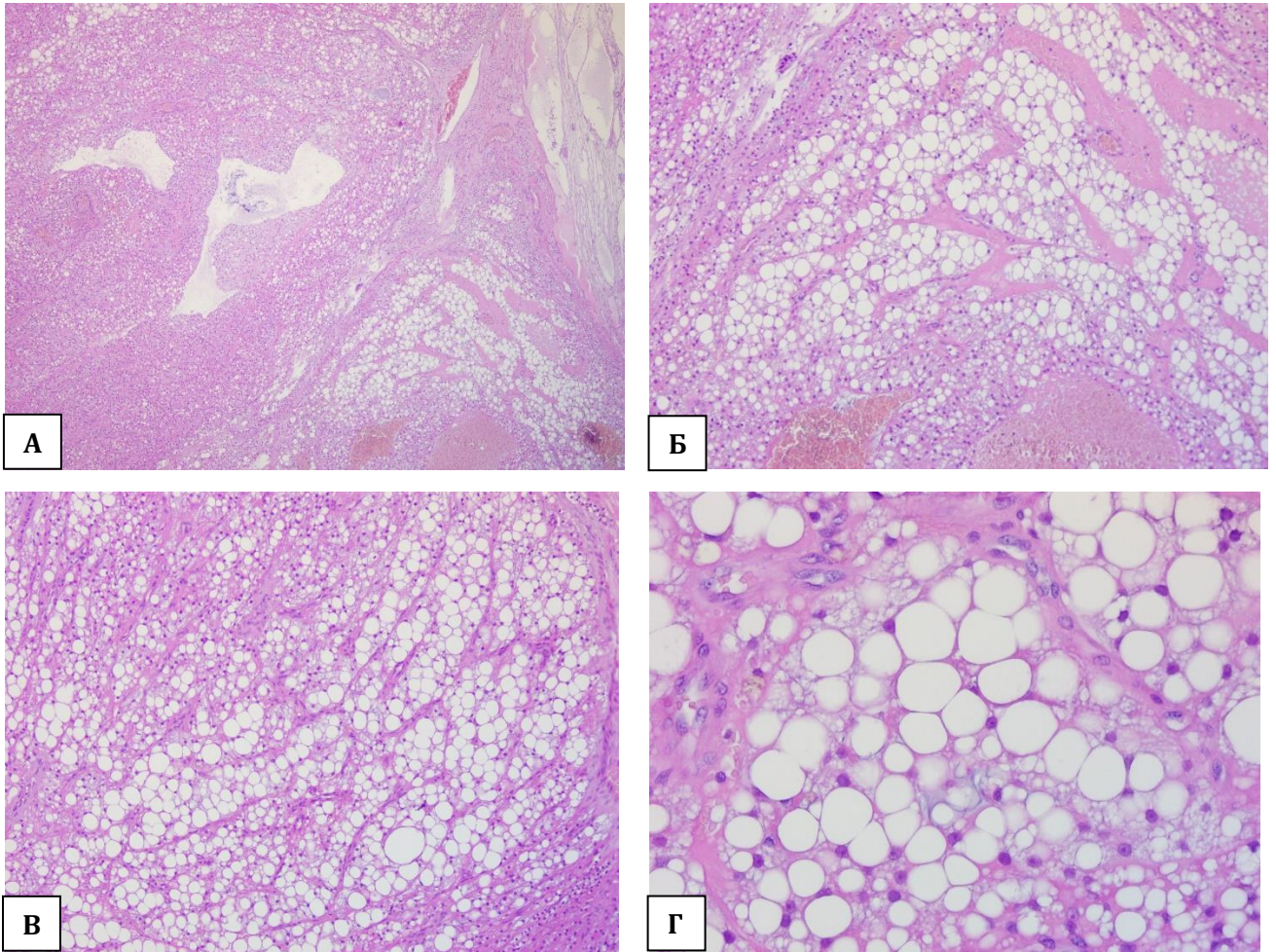


Рисунок 14. Адипоцитарная морфология лейдигом. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от $\times 40$ до $\times 400$. А – уже на увеличении $\times 40$ выявляются опухолевые участки, содержащие крупные оптически прозрачные вакуоли; Б – В – при увеличении $\times 100$ участки с оптически прозрачными вакуолями представлены именно опухолевыми клетками, между которыми в некоторых участках выявляются типичные клетки лейдигомы; Г – при увеличении $\times 400$ можно визуализировать то, что оптически прозрачные вакуоли сильно растягивают цитоплазму клетки, отодвигая ее содержимое на периферию, предавая морфологическую картину, подобную адипоцитам.

3.2.4.2. Патоморфологическая характеристика сертолиом

Для сертолиом при макроскопической диагностике характерны плотность при разрезе и наличие серого или серовато-белого оттенка опухолевой ткани (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Meuten D.J., 2020). Пример макрокартины сертолиомы представлен на рисунке 15.

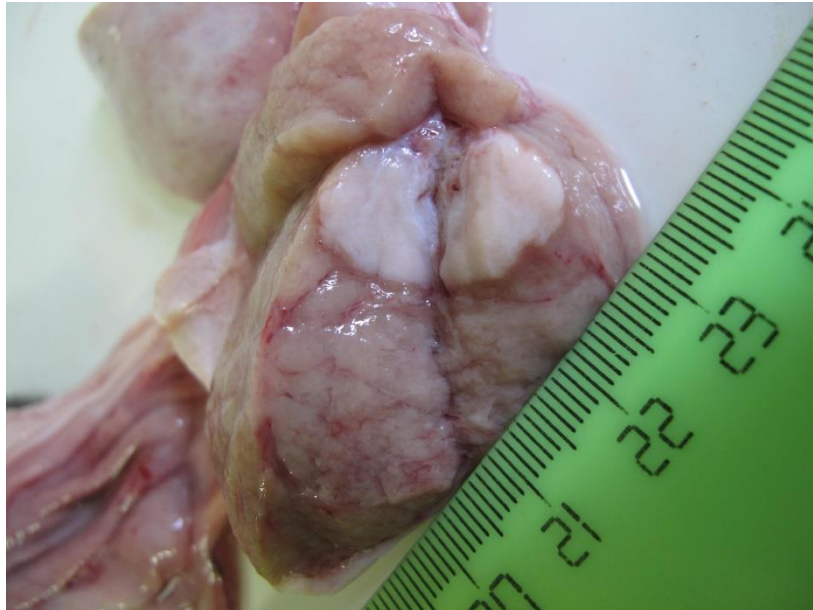


Рисунок 15. Макрокартина сертолиомы. Очагово выявляется хорошо отграниченный опухолевый узел, имеющий серый или белый цвет. На разрезе данный узел ощущался достаточно плотным, что соотносится с наличием фиброзной стромы, характерной для данного новообразования.

В нашем исследовании при изучении архитектоники роста сертолиомы в 100% выявлен диффузный рост. Данный тип роста характеризуется замещением паренхимы семенника множественными «псевдоканальцами», сформированные гнездами или островками опухолевых клеток, которые окружены умеренной или обильной соединительнотканной стромой (рисунок 16, А). Данные структуры имеют различные размеры и формы, тем самым создавая хаотичный паттерн, который не встречается в нормальных семенниках (рисунок 16, Б) (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013). Природа выраженной соединительнотканной стромы объясняется тем, что в норме клетки Сертоли ответственные за формирование базальной мембраны канальцев, поэтому, по всей видимости, опухолевые клетки

сертолиомы сохраняют данную способность, тем самым создавая выраженные фиброзные прослойки, которые формируют морфологическую картину неправильных опухолевых «псевдоканальцев» (Eurell J.A., Frappier V.L., 2013). Иногда островки и гнезда опухолевых клеток сливаются, тем самым создавая крупные солидные участки, внутри которых выявляется небольшое количества фиброзных септ. Клетки внутри гнезд и островков могут располагаться как на периферии с базальным расположением ядер (палисадником), так и хаотично заполняя образованные структуры (рисунок 16, Г). Островки и гнезда, а также формирование соединительнотканной стромы и фиброзных септ являются характерным для сертолиом паттерном (рисунок 16, В). В 4,54% сертолиом выявляли секрецию малинового вещества, которое располагалось в центре розеток из опухолевых клеток (т. н. Колл-Эстреновские тельца). Данная структура была также выявлена исключительно в сертолиоме.

В единственном (4,54%) случае выявлялись кистозные полости в сертолиоме, однако представленная структура не является характерной для данного типа опухоли у собак. В другом исследовании же кистозные полости выявлялись достаточно часто, однако в нем не изучалась частота встречаемости среди сертолиом, а также среди других новообразований семенников (Nascimento H.N.L., Santos A. et al., 2020). Хотя и в литературе описан интратубулярный (интраканикулярный) тип роста сертолиом, в нашем исследовании представленный паттерн не выявлялся (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; 2019; Meuten D.J., 2020). Несмотря на преимущественный диффузный паттерн роста, в отдельных случаях в опухолях выявлялись структуры, которые были похожи на предсуществующие, а не опухолевые канальца, заполненные сертолиомы, что может свидетельствовать о переходе одного типа роста в другой.

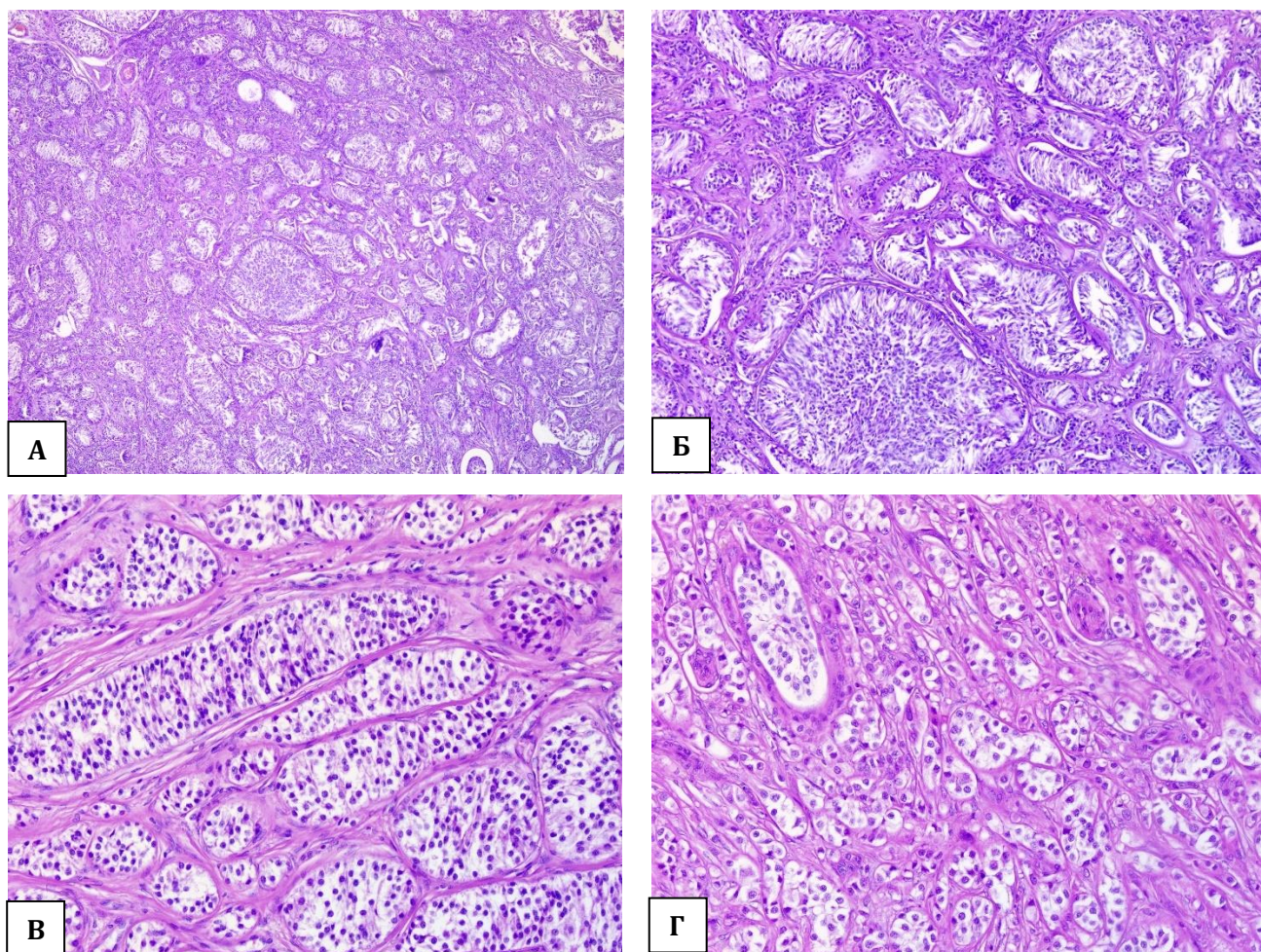


Рисунок 16. Стандартная морфологическая картина сертолиом. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от $\times 40$ до $\times 400$. А – при увеличении $\times 40$ выявляются атипичные канальца, которые сформированные опухолевыми клетками, заполняющие данные структуры; Б – при увеличении $\times 100$ удается рассмотреть, что форма атипичных канальцев различна, как и их размер, кроме того, данные тубулярные структуры разделены умеренной фиброзной стромой; В – опухолевые клетки полностью заполняют опухолевые канальца, разделенные умеренной фиброзной стромой; опухолевые клетки могут располагать пластами, так и формируя палисадники в базальной области; Г – на увеличении $\times 400$ на данном поле зрения выявляются как достаточно крупные опухолевые канальца, так и совсем мелкие.

Интрабулярный тип роста характеризуется заполнением существующих семенных канальцев, что вызывает атрофию и замещение герминогенного (сперматогенного) эпителия семенника (Meuten D.J., 2020). При этом происходит наслоение опухолевых клеток сертоли, из-за чего при микроскопии выявляется именно заполнение канальцев, когда как при герминогенной гипоплазии или гиперплазии клеток Сертоли однослойная выстилка данных клеток сохраняется (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; 2019; Meuten D.J., 2020). Отсутствие в нашем

исследование интрадулярных сертолиома, более вероятно, связано с тем, что данный тип роста является начальной формой сертолиом, а по мере развития опухолевого процесса происходит накопление мутаций, позволяющие клеткам приобретать инфильтративный и инвазивный рост за пределы собственной базальной мембраны семенного канальца, что означает переход в диффузную форму. В нашем же случае, вероятно, опухолевый процесс выявлялся спустя достаточное количество времени, из-за чего гистологически был выявлен исключительно диффузном ростом сертолиом в представленной выборке.

Представленный рисунок 17 демонстрирует результаты патоморфологической оценки клеточной морфологии опухолевых клеток сертолиом.

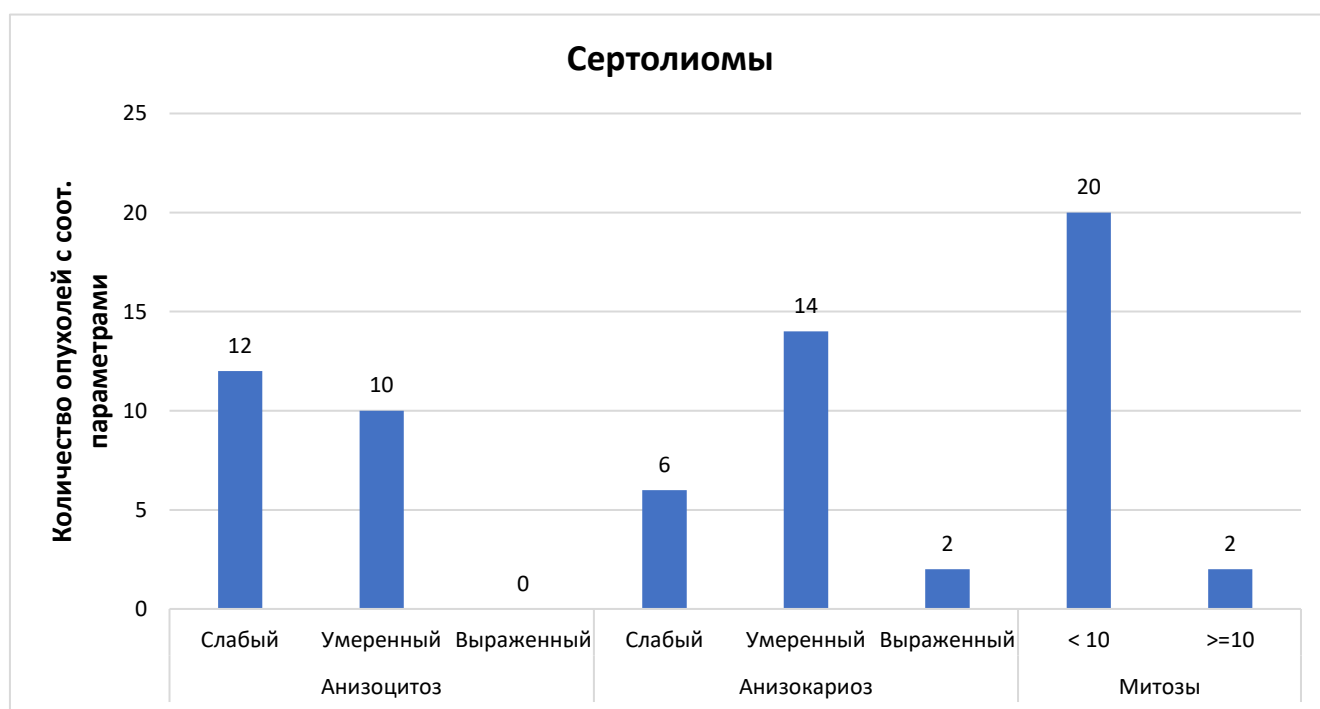


Рисунок 17. Представленный график демонстрирует количество сертолиом, которые имеют соответствующие параметры, отмеченные на оси абсцисс.

Цитоплазма опухолевых клеток обычно имеет обильный объем и полигональную или цилиндрическую форму, однако не имеет четких границ, из-за чего невозможно разграничить отдельные клеточные элементы. Представленная морфологическая картина в некоторой степени затрудняет оценить количество клеток в отдельных «псевдоканальцах». В части опухолевых клетках Сертоли

цитоплазму имеет вспененную морфологию, а иногда в ней выявляются средние и крупные оптически пустые вакуоли (рисунок 18, А-Б). Данные оптически прозрачные вакуоли зачастую имеют четкие границы, расположение в цитоплазме опухолевых клеток оценить затруднительно из-за ее особенностей (рисунок 18, Б). Анизоцитоз в представленных случаях выявлялся слабой и умеренной выраженности в равной степени.

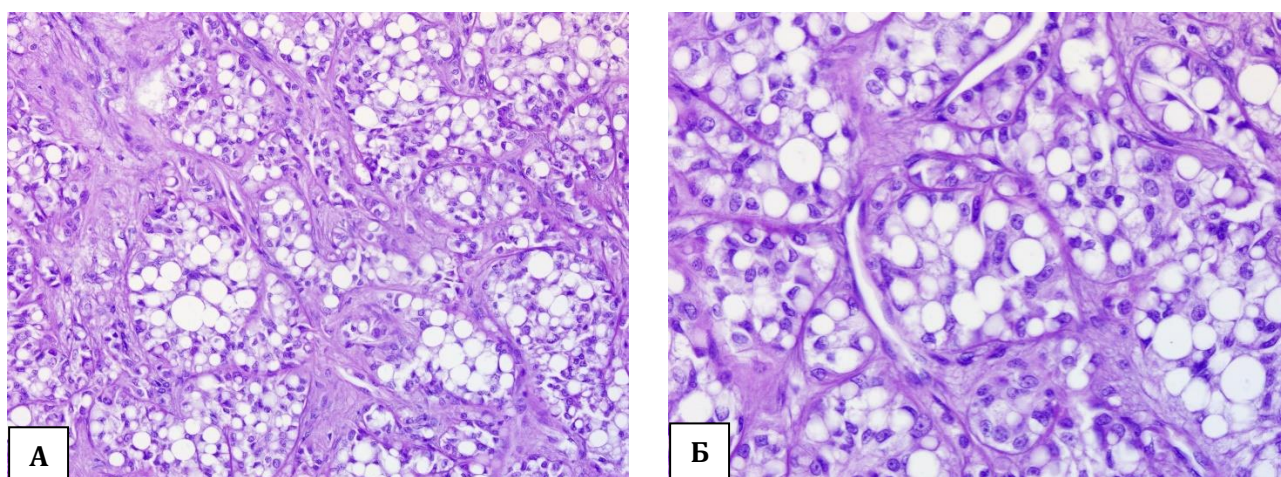


Рисунок 18. Оптически пустые вакуоли в цитоплазме опухолевых клеток сертолиома. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от $\times 200$ до $\times 400$. А – при увеличении $\times 400$ в патологических семенных канальцах выявляются опухолевые клетки, имеющие оптически прозрачными вакуоли; Б – при детальном рассмотрению морфологии клеток при увеличении $\times 400$ выявляется, что представленные вакуоли заполняют практически всю цитоплазму, однако из-за нечетких ее границ не создает адипоцитарную морфологию, т. к. визуализируются участки с некомпрессированными ядрами и цитоплазматические остатки.

Ядра в опухолевых клетках имеют округлую и иногда вытянутую форму. Кариолемма четкая и редко имеет зазубрены. Хроматин в ядрах часто имеет зернистый вид, а количество нуклеол варьируется от 1 до 2. Митотическая активность в 90,91% случаях низкая ($p < 0,05$), не превышая 10 митозов в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. Морфология ядер хорошо представлена на рисунках 19, А - Г.

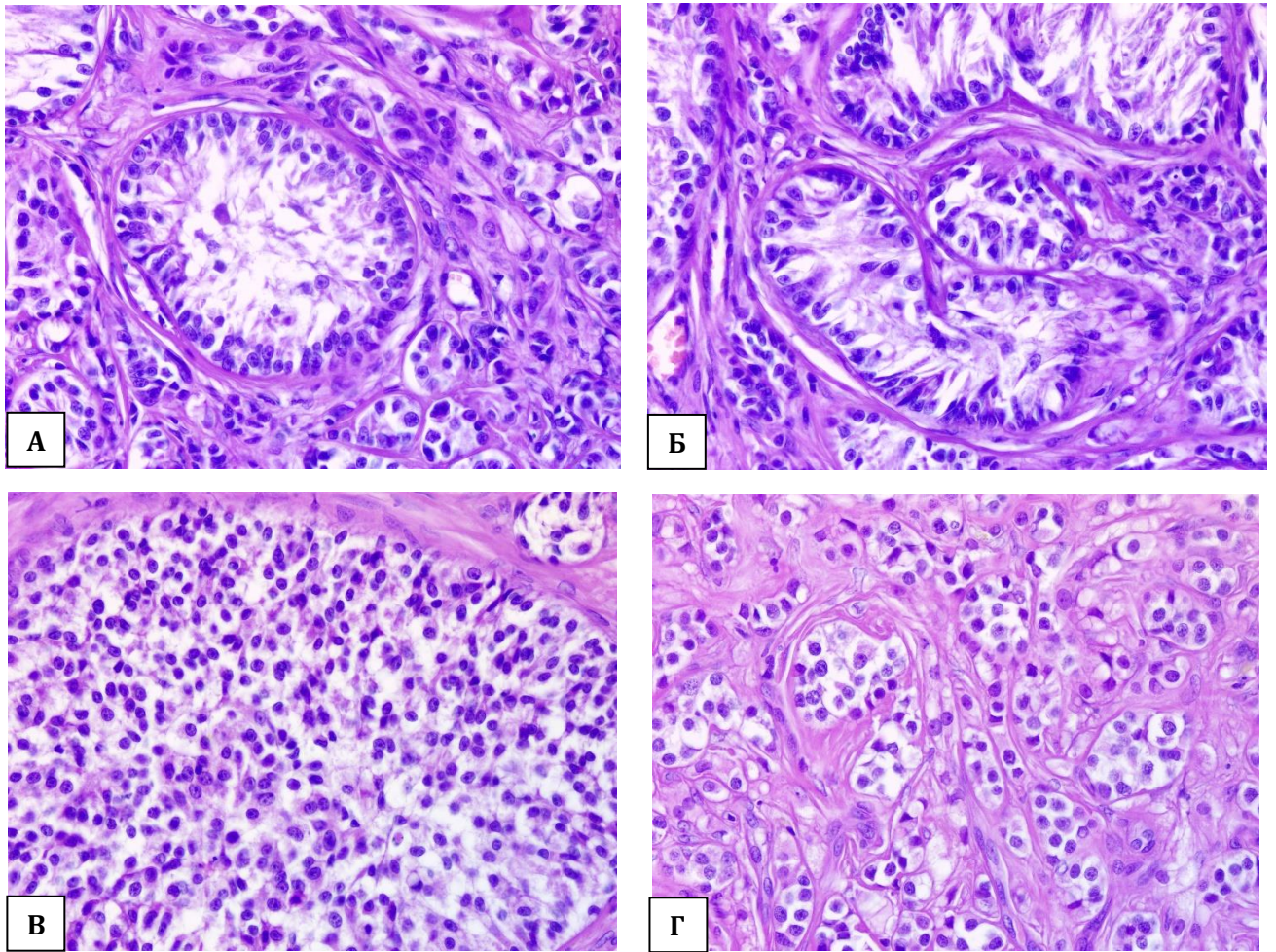


Рисунок 19. Клеточная и ядерная морфология опухолевых клеток сертолиома. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 400$. А – представлено палисадниковое расположение опухолевых клеток, имеющих нечеткую цитоплазму без видимых границ; Б – цитоплазма представленных на микрофотографии клеток также нечеткая, а расположение клеток преимущественно палисадниковое, ядра округло-овальные и имеют средних размер; В – на данной микрофотографии выявляется формирование пластов, цитоплазма клеток настолько нечеткая, что невозможно отличить границы отдельных клеток, а ядра имеют средних размер; Г -мелкие патологические канальца, заполненные полигональными клетками с нечеткой цитоплазмой и округлыми ядрами.

3.2.4.3. Патоморфологическая характеристика семином

Макрокартина для семином характеризуется мягкостью ткани на разрезе, а ее цвет обычно совпадает с паренхимой семенника, однако в некоторых случаях может приобретать сероватый или серо-белый оттенок (Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012; Meuten D.J., 2020). Пример макрокартины диффузной и интратубулярных семином представлен на рисунке 20.



Рисунок 20. Макрокартина диффузной и интратубулярной форм семиномы. А - макрокартина диффузной семиномы (справа) в сравнении нормального семенника (слева). При поражении диффузной формы семиномы выявляется увеличение семенника за счет опухолевой ткани, которая имеет серо-белый цвет и нарушает дольчатость строения органа. Б – при интратубулярной форме выявляется очаговое изменение паренхимы органа с формированием опухолевого узелка, имеющего чуть светлый цвет, по сравнению с прилежащей нормальной паренхимой.

Архитектоника семином характеризуется наличием интратубулярного или диффузного роста (Meuten D.J., 2020; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012). Некоторые исследования также выделяют переходную форму – интрабулярную – диффузную (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020). В исследованной выборке животных с семиномами в 19,51% случаев выявляли интратубулярный рост, когда как в остальных 80,49% диффузный. В

частности, преобладание диффузной формы семиномы также было выявлено в другом исследовании (Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020).

При интратубулярном типе роста опухолевые клетки замещают здоровый герминогенный эпителий канальцев, а также клетки Сертоли, тем самым создавая морфологическую картину мономорфной популяции опухолевых клеток (рисунок 21, А). Данное свойство создает морфологическую картину «переполненности» канальцев, что на контрасте с нормальными и нетронутыми опухолевым ростом канальцами делает явным патологический процесс уже на малом увеличении. Семиномы с диффузным ростом характеризуются выходом опухолевых клеток за базальную мембрану канальцев и инфильтрацией интерстиция семенника (рисунок 21, Б). Некоторые исследования говорят о том, что интратубулярная форма сеиномы зачастую является случайно находкой при микроскопии и может не иметь макроскопических изменений (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008; Nascimento H.H.L., Santos A. et al., 2020). В данном случае ключевым моментом является переход из тубулярных структур семенника в интрестициальную строму.

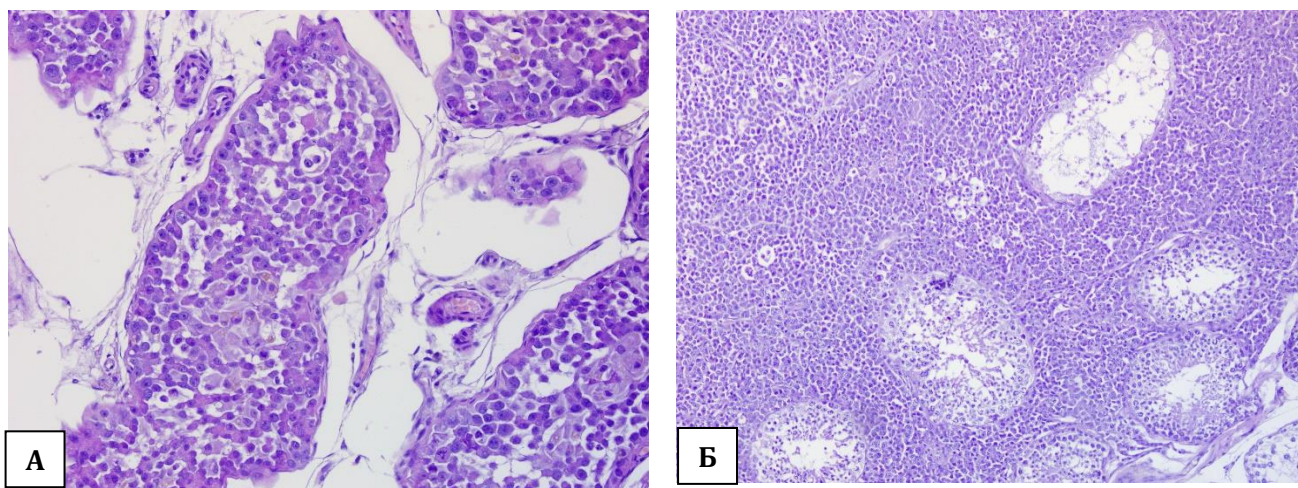


Рисунок 21. Морфологическая картина интратубулярного (интраканикулярного) (А) и диффузного роста сеиномы (Б). Окраска гематоксилин – эозином. Увеличение от $\times 100$ до $\times 200$. А – при интратубулярной форме роста сеиномы на увеличении $\times 200$ выявляется заполнение существующих семенных канальцев опухолевыми клетками сходной, но резко плеоморфной морфологией; Б – диффузная форма характеризуется выходом из семенных канальцев и инфильтрацией интерстиция, причем нередко выявляются сохранные канальца внутри опухоли.

При данном типе роста интратуморально могут визуализироваться оставшиеся канальца, однако часто они имеют атрофированный сперматогенный эпителий с различной степенью дегенеративными изменениями, которые нередко могут быть приняты за злокачественный процесс (Седегов С.В., 2014; Jubb K.V.F., Kennedy P.C. et al., 2012). Исходя из вышеописанной информации можно сделать вывод, что начальная форма семинома является интратубулярной, а с развитием опухолевого процесса, в том числе накопления мутаций, способствующих выходу за базальную мембрану, происходит процесс перехода в диффузную форму и инфильтрации интерстиция репродуктивного органа.

Для семинома характерно формирование пластов клеток, т. е. опухолевая ткань состоит из отдельных клеток, которые замещают предсуществующие ткани, формируя солидные участки (рисунок 22, А-Б). Многочагово в 50% случаях интратуморально выявлялись лимфоцитарные агрегаты, которые состояли исключительно из малых лимфоидных клеток (рисунок 22, В-Г). Данные лимфоидные структуры могут располагаться как интратуморально, периваскулярно, так и перитуморально, кроме того, они были выявлены исключительно в семиномах.

Выявление лимфоцитарный агрегатов в семиномах можно объяснить тем, что герминогенный эпителий отделен от иммунной системы организма в семенных канальцах, однако при нарушении целостности базальной мембраны или опухолевой трансформацией с последующим выходом в интерстиций, данные клетки становятся мишенью для иммунного ответа, в частности цитотоксического Т-клеточного ответа (Grieco V., Rondena M. et al., 2004; Седегов С.В., 2014).

Также чаще в семиноме выявляли участки некроза опухолевой ткани (в 20,45%), что является достоверно частой находкой в данном типе опухоли при сравнении с лейдигомами ($p < 0,05$), но нами не было выявлено склеротических изменений, которые описаны в некоторых исследований (Седегов С.В., 2014). Изучение этиологии некротических процессов в семиномах не было задачей нашего исследования, однако можно предположить, что из-за своего диффузного

роста с формированием пластов, семиномы, несмотря на свою доказанную способность к васкулогенезу, могут локально нарушать кровоток, что приводит к гипоксии и мальнутриции, которые и вызывают некротические изменения опухолевых клеток (Doxsee A.L., Yager J.A. et al., 2006; Merz S.E., Klopfleisch R. et al., 2019).

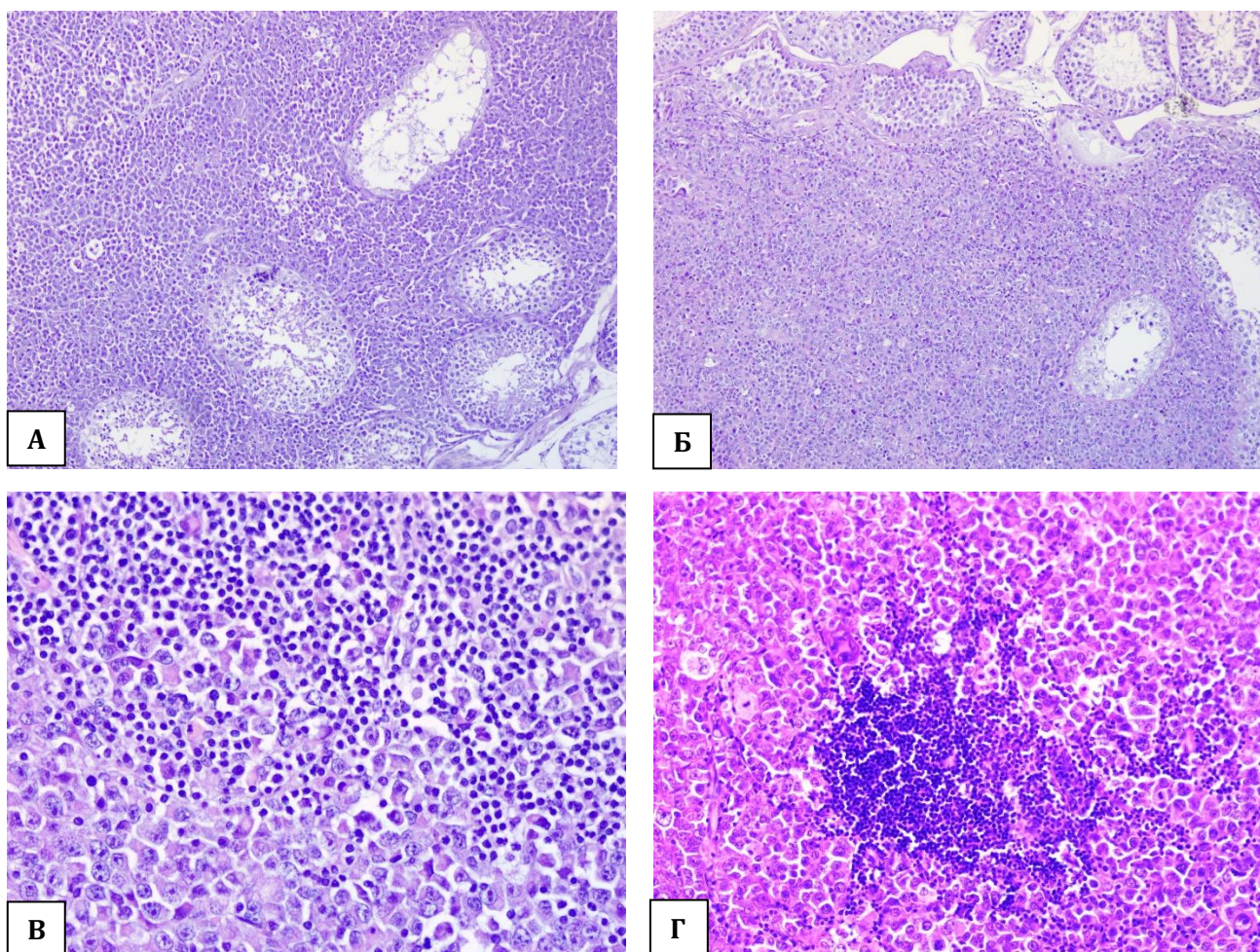


Рисунок 22. Типичная архитектура семиномы с формированием пластов клеток, а также выявляемые лимфоцитарные инфильтрации. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от $\times 10$ до $\times 400$. А – Б – выявляется формирование интерстициальных выраженных опухолевых пластов, но несмотря на представленный паттерн роста, многоочагово представлены сохранившиеся семенные канальца, которые имеют местами выражено дегенерированный сперматогенный эпителий; В – Г – среди опухолевых клеток выявляются умеренные лимфоцитарные инфильтраты, представленные малыми лимфоцитами, при этом плазматические клетки выявляются исключительно редко и в единичном количестве.

При гистологической оценке морфологических параметров цитоплазмы, ядер и подсчета количества митозов опухолевых клеток семиномы, нами получены результаты, отображенные в рисунке 23.

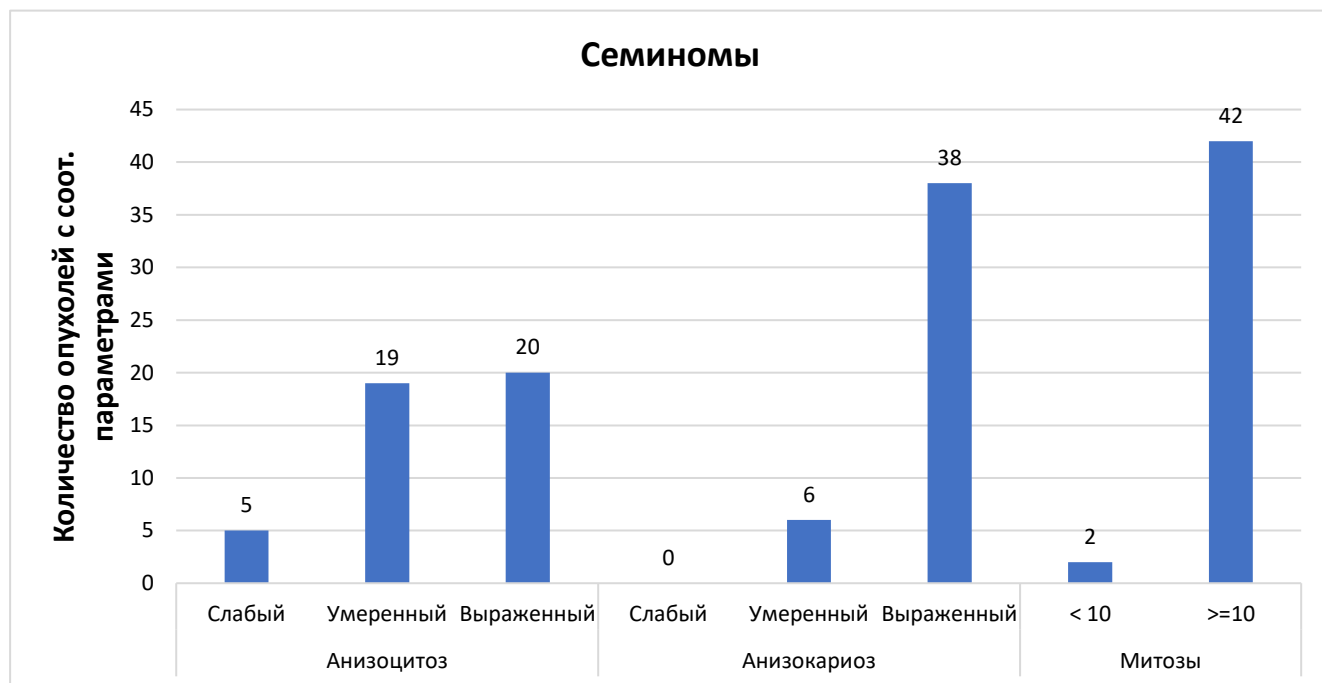


Рисунок 23. Представленный график демонстрирует количество семином, которые имеют соответствующие параметры, отмеченные на оси абсцисс.

Клетки семиномы имеют округлую форму цитоплазмы эозинофильного или слегка базофильного цвета (рисунок 24, А-Г). Количество цитоплазмы небольшое, при этом ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. В нашем случае анизоцитоз у семином являлся выраженным в 45,45% случаях, а умеренным в 43,18%.

Ядра в клетках имеют четкую кариолемму, занимают большой объем, в том числе из-за того, что имеют зачастую крупный размер. Хроматин обычно имеет нежный зернистый паттерн, либо нежный сетчатый. Внутри ядер часто выявляются нуклеолы, при этом их количество может быть больше 4. Иногда визуализируются крупные клетки, имеющие множественные ядра. Выраженный анизокариоз в опухолях, участвующих в выборке, выявлялся в 86,36% случаях ($p < 0,05$), что говорит о достаточно часто встречающейся значительной вариации в размере ядер.

Достоверно чаще митотическая активность в 95,45% была высокая ($p < 0,05$) и составляла более 10 митозов в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. Ядерная морфология хорошо отражена на микрофотографиях рисунка 24, А-Г. Сходная митотическая активность была также описана в другом исследовании (Grieco V., Riccardi E. et al., 2008).

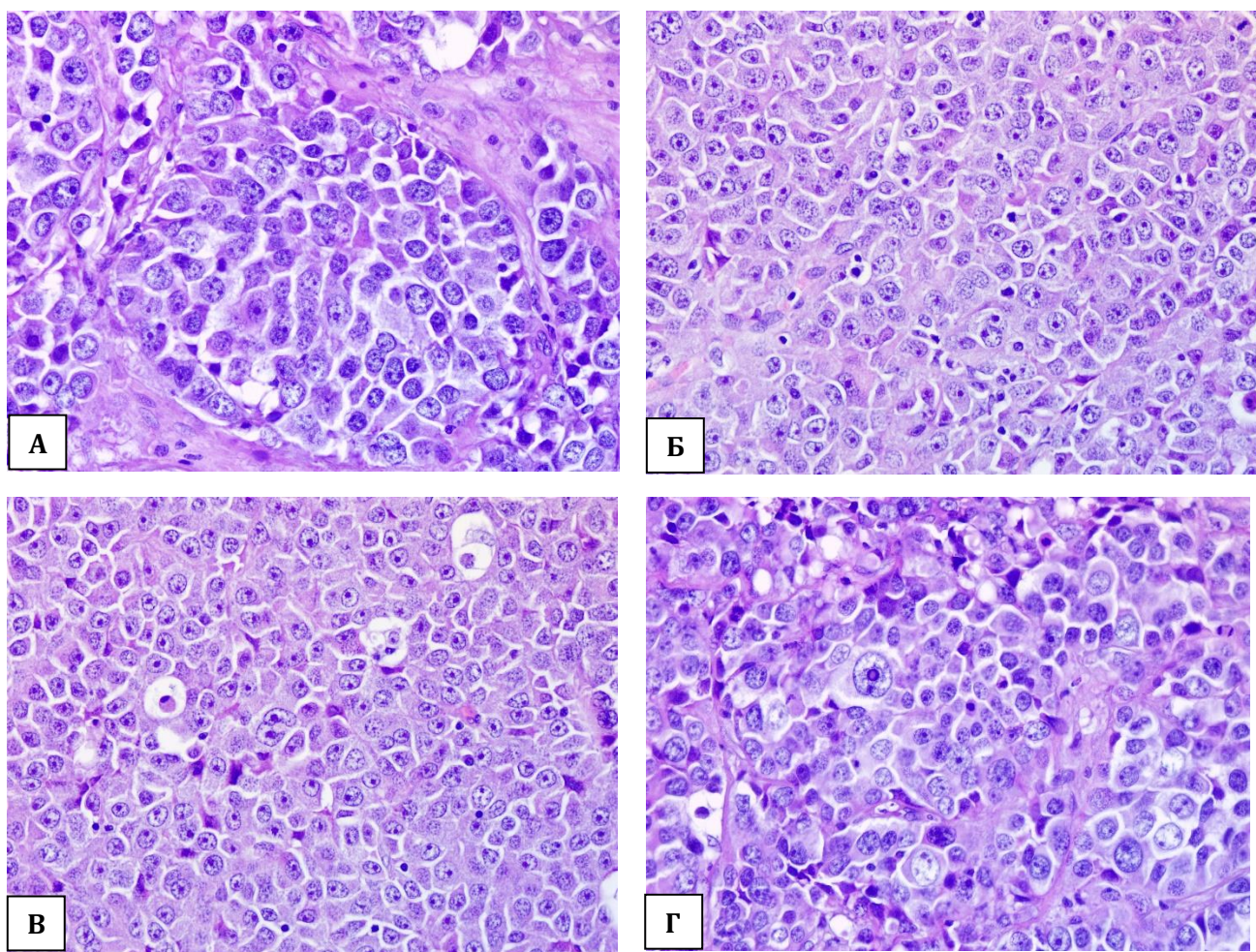


Рисунок 24. Клеточная и ядерная морфология опухолевых клеток семинома. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 400$. А – канальца заполнены мономорфной популяцией плеоморфных клеток, имеющих небольшую цитоплазму и крупное округлое ядро с зернистым хроматином и 1 – 4 нуклеолами; Б – выявляется пласт опухолевых клеток, имеющих небольшую цитоплазму, крупные ядра с выраженными нуклеолами; В – в опухолевых пластах представлены множественные разбросанные апоптотические клетки; Г – многоочагово выявляются крупные и гигантские ядра, которые формируют выраженный анизокариоз в опухолевых клетках.

3.2.4.4. Патоморфологическая характеристика смешанных опухолей

Смешанные опухоли являются комбинацией из двух и более новообразований семенников, которые выявляются одновременно и формируют единый опухолевый узел (Meuten D.J., 2020). В нашем исследовании мы выявили следующие комбинации: семинома и лейдигома (4/9), семинома и сертолиома (4/9), лейдигома и сертолиома (1/9). То есть 88,89% случаях (8/9) выявляются комбинации из герминогенных опухолей с опухолями полового тяжа, когда как в 11,11% случаях (1/9) комбинация была представлена двумя опухолями полового тяжа. В данном случае можно говорить о том, что чаще смешанные опухоли имеют компоненты, имеющие разный гистогенез (опухоль полового тяжа и герминогенные опухоли), чем одного. Стоит акцентировать внимание, что в нашем исследовании не были выявлены смешанные опухоли, которые состояли бы из комбинации опухолей из герминогенного эпителия. Это может быть связано с тем, что герминогенные опухоли, исключая семиномы, являются очень редкими, при этом настолько редко, что нет крупных исследований по собакам, которые бы изучали особенности их морфологии, биологического поведения, а также частоты встречаемости и т. д. (Spugnini E.P., 2000; Васильев Ю.Г., 2022). При оценке морфологической картины смешанных опухолей мы выявили, что отдельные компоненты опухоли имеют сходную патогистологическую картина с моноопухолями, которая подробно описана ранее. При этом важно отметить, что представленные опухолевые компоненты могли располагаться как непосредственно один в другом, так и иметь небольшие участки смешанного роста. Морфология некоторых смешанных опухолей представлена на рисунке 25, А-Е.

Несмотря на наличие данного термина в классификации опухолей семенников, нам кажется целесообразным классифицировать при диагнозе данный патологический процесс комбинацией названий новообразований, т. к. термин «смешанная опухоль» не несет информацию о возможных рисках течения

новообразования, в том числе паранеопластических процессах и шанса развития метастазирования.

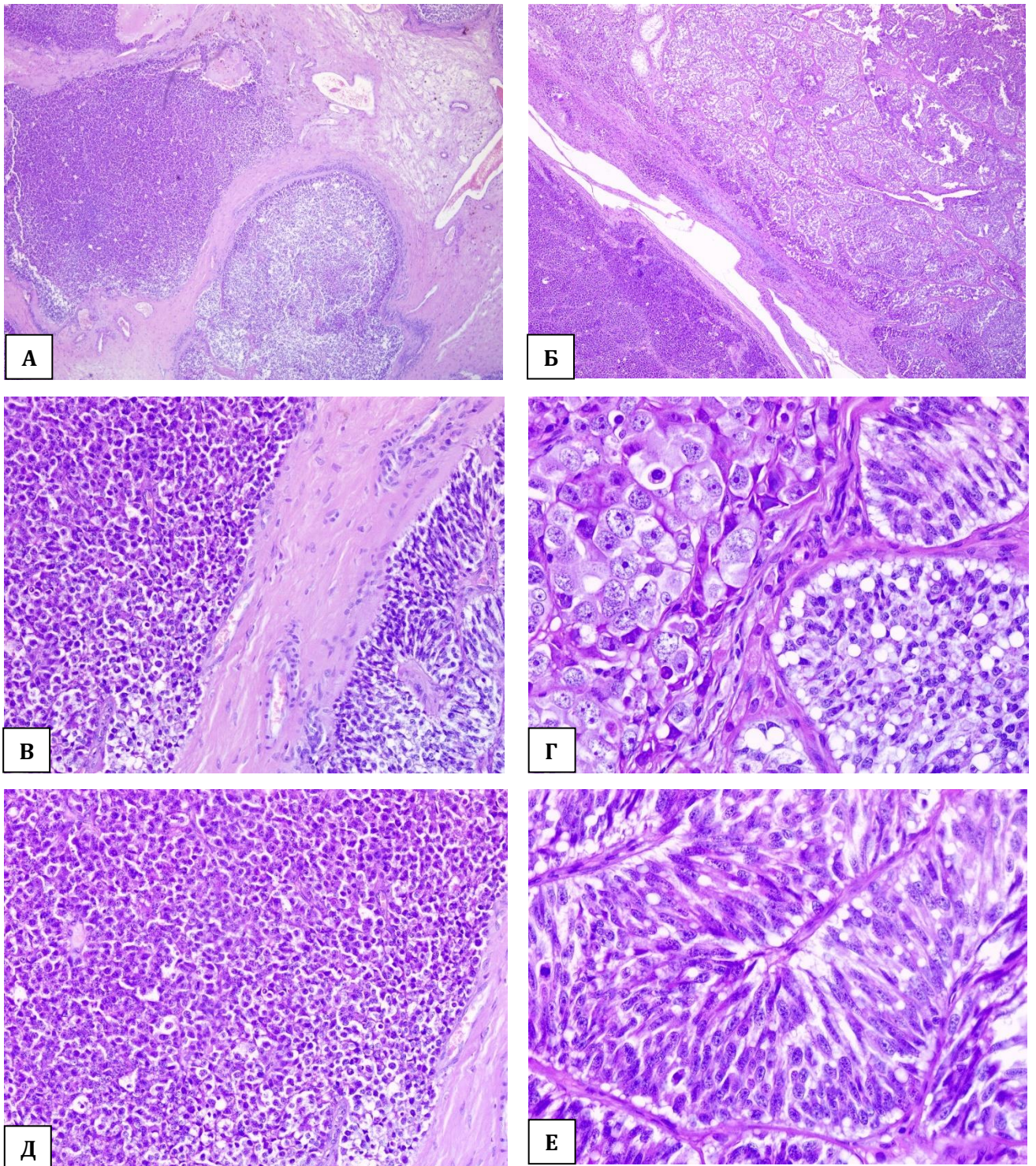


Рисунок 25. Морфологическая картина смешанной опухоли (сертолиома и семинома). Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение от x40 до x400. А-Г – микрофотографии показывают сразу два опухолевых компонента и их границы между друг другом; Д – отдельно представлен компонент семиномы; Е – отдельно представлен компонент сертолиома.

При этом мы считаем верным использование термина «смешанная опухоль» в морфологическом диагнозе только с расшифровкой опухолевых компонентов, что позволит не только сохранить терминологию, но также будет иметь практическую значимость и возможность онкологам оценить риски данной конкретной смешанной опухоли.

3.2.4.5. Сравнительная морфологическая характеристика опухолей семенников у собак с учетом дифференциальной диагностики

Несмотря на наличие характерных патогистологических признаков присущих каждому новообразованию, стоит остро вопрос об улучшении диагностических критерий в ветеринарной патоморфологии, так как во многих в опухолевых и других патологических процессах существуют пересекающиеся гистологические признаки, которые затрудняют патогистологическую дифференцировку (Позябин С.В., Борисов М.С. и др., 2018; Wobeser В.К., Kidney В.А. et al., 2007; Willard M.D., Moore G.E. et al., 2010; Yap F.W., Rasotto R. et al., 2017; Grimes J.A., Matz В.М. et al., 2017; Lidbury J.A., Rodrigues Hoffmann A. et al., 2017; Meuten D.J., 2020; Murphy В.Г., Bell С.М. et al., 2019; Hamzianpour N., Adams V.J. et al., 2022; Krane G.A., Shockley K.R. et al., 2022). В связи с этим сравнительная морфология является перспективным направлением для научного исследования по всем патологическим процессам, в том числе по опухолям семенников.

В результате проведения исследования морфологических картин лейдигомы, сертолиома и семинома нами получены гистопатологические характеристики, позволяющие проводить дифференциальную диагностику данных неоплазий у собак (таблица 9). В основу были взяты следующие параметры: архитектура, которая оценивается в первую очередь и требует малого увеличения при микроскопии (x4); клеточные параметры, включающие характеристику цитоплазмы, ядра, а также количество митозов, оценивающийся на умеренном и большом увеличении (x10 – 40); дополнительные находки, которые возникают вторично при опухолевом росте в семенниках. Суммарно при оценке

представленных параметров становится возможно не только постановка диагноза, но также в спорных моментах провести дифференциальную диагностику для установки дефинитивного морфологического диагноза опухолей семенников у собак.

Таблица 9. Таблица с краткими морфологическими характеристиками опухолей семенников у собак, включающая результаты нашего исследования.

Параметры		Лейдигома	Семинома	Сертолиома
Архитектоника	Строма	Фиброваскулярная	Предсуществующая	Умеренная-выраженная соединительнотканная
	Паттерн роста	Корды и пласты	Пласты	Гнезда и островки
Цитоплазма	Форма цитоплазмы	Полигональная и цилиндрическая	Округлая	Полигональная и цилиндрическая
	Количество цитоплазмы	Умеренное - выраженное	Небольшое	Умеренное - выраженное
Ядра	Анизокариоз	Чаще умеренный	Чаще выраженный	Может быть любым
	Количество митозов на 10 полей зрения при увеличении х400	Чаще < 10	Чаще >10	Чаще < 10
Дополнительные находки		Кисты и геморрагии	Лимфоплазмозитарные инфильтраты	Редко колл-экснеровские тельца

Используемые в практической работе морфологические параметры для диагностики опухолей семенников у собак можно разделить на следующие группы: оценку архитектонике, цитоплазмы и ядер опухолевых клеток, а также есть дополнительные находки, которые часто встречаются при определенных опухолевых процессах. При оценке архитектоники необходимо в первую очередь обращать внимание на строму, которая поддерживает опухолевый процесс.

Например, для лейдигом характерна фиброваскулярная строма, когда как у сертолиомы выделяется умеренная – выраженная соединительнотканная – фиброзная строма. Кроме того, опухолевые клетки имеют различные характерные паттерны роста. Данные параметры являются главными в диагностике опухолевого процесса в семенниках у собак, а также позволяют в спорных случаях проводить дифференциальную диагностику. Следующим параметром идет оценку цитоплазмы опухолевой клеток, а именно формы и ее количества. Данные параметры являются дополнительными, так как, например, клетки лейдигом и сертолиомы могут иметь схожую цитоплазматическую морфологию, но они всегда отличаются от морфологии семиномы.

Ядерная морфология оценивается по выраженности анизокариоза, а также по количеству митозов. Данная характеристика, как и цитоплазматические, не являются главными, однако в определенных случаях помогают провести дифференциальную диагностику. Например, у семином чаще всего встречается выраженный анизокариоз и большое количество митозов ($p < 0,05$), чем другие новообразования. Несмотря на то, что дополнительные находки располагаются последними в данной таблице, они играют важную роль в постановке диагноза и дифференциальной диагностики опухолей семенников у собак, так как являются характерными для определенных неоплазий. Например, при семиномах характерно наличие лимфоцитарных инфильтратов ($p < 0,05$).

При детальном сравнении опухолей семенников в нашем исследовании, для лейдигом было характерно формирование корд и пластов, как и у семиномы было обнаружено формированием опухолевыми клетками диффузных пластов. Морфологическое различие у данных новообразований, в первую очередь, состоит в присутствии специфической архитектоники у лейдигом, а именно в выраженной васкуляризации стромы, что не встречается в семиномах (рисунок 26, А-Г), в которых обычно представлена предсуществующая строма и при которых не было морфологически отмечено нашим исследованием формирование какой-либо специфической стромы. Кроме того, клеточная морфология данных

новообразований кардинальна различна: для лейдигом характерно умеренное – обильное количество цитоплазмы с умеренно выраженным анизоцитозом и анизокариозом, тогда как для клеток семиномы – небольшая цитоплазма с выраженным анизокариозом. Также стоит упомянуть, что для семиномы возможен интратубулярный рост, тогда как лейдигомы растут интерстициально, что связано с их нормальной локализацией в семенниках.

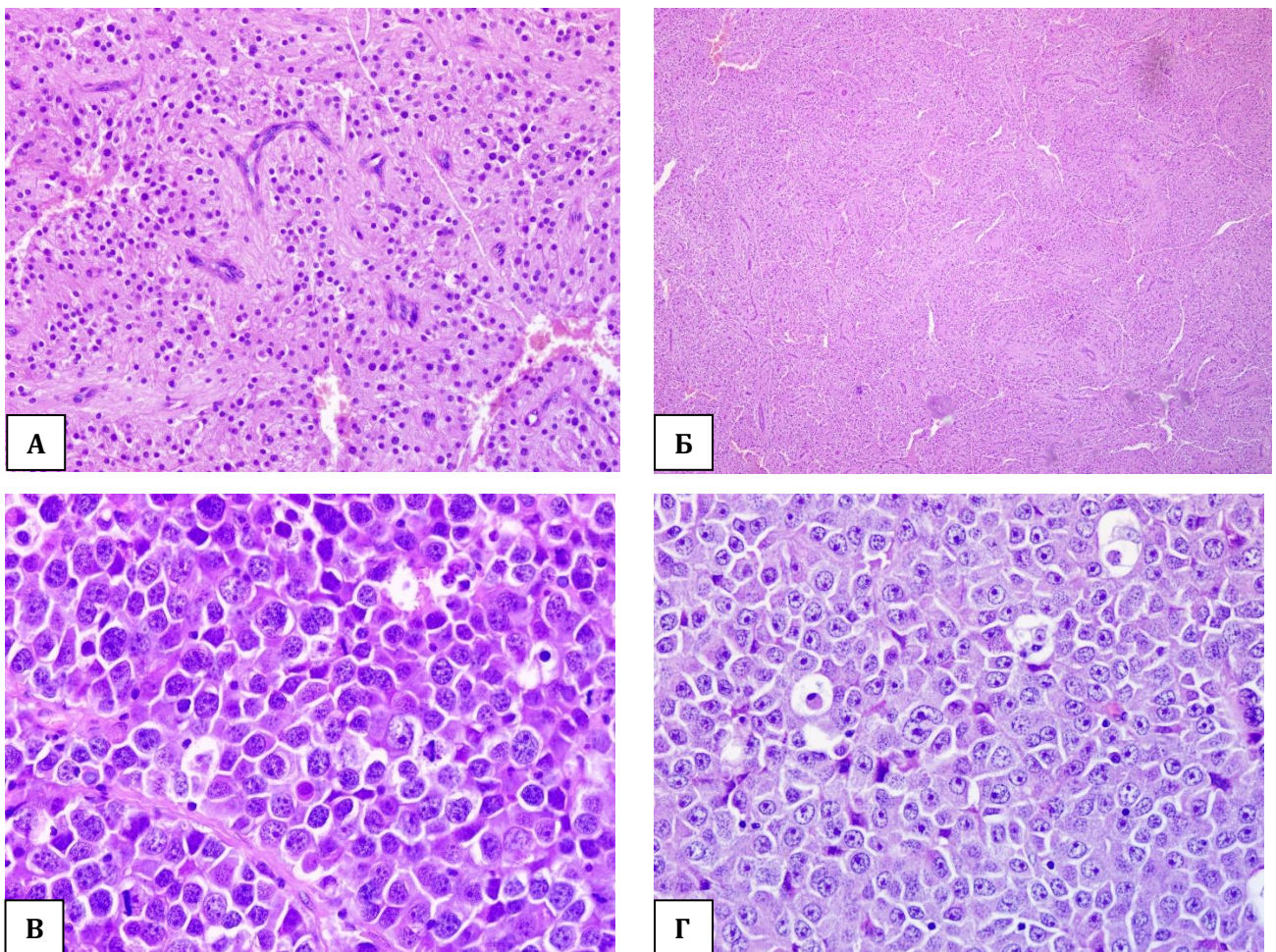


Рисунок 26. Сравнительная морфология архитектоники лейдигомы (А - Б) и семиномы (В - Г). Окраска гематоксилин – эозин, увеличения х40 – 400. А – Б – выявляется формирование пластов опухолевых клеток лейдигомы с выраженной васкулярной стромой, которая выявляется на разных увеличениях; В – Г – представлена пластами мономорфных клеток без формирования стромы, в том числе сосудов.

Также в некоторых случаях «адипоцитарная» морфология лейдигом может пересекаться морфологическими признаками сертолиома, когда в клетках последней выявляются выраженные крупные оптически прозрачные вакуоли.

Несмотря на такое сходство в вакуолизации цитоплазмы, дифференцировать данные процессы возможно за счет характерной разной стромы для двух этих новообразований (лейдигомы – фиброваскулярная; сертолиома – выраженная соединительнотканная); а также при «адипоцитарной» форме лейдигомы морфологическая картина напоминает адипоциты с унилокулярным типом ожирения и такая картина создается за счет достаточно явной клеточной мембраны, когда как в сертолиомах между клетками выявляются остатки цитоплазмы с нечеткими границами, поэтому схожесть с адипоцитами минимальна (рисунок 27, А-Б).

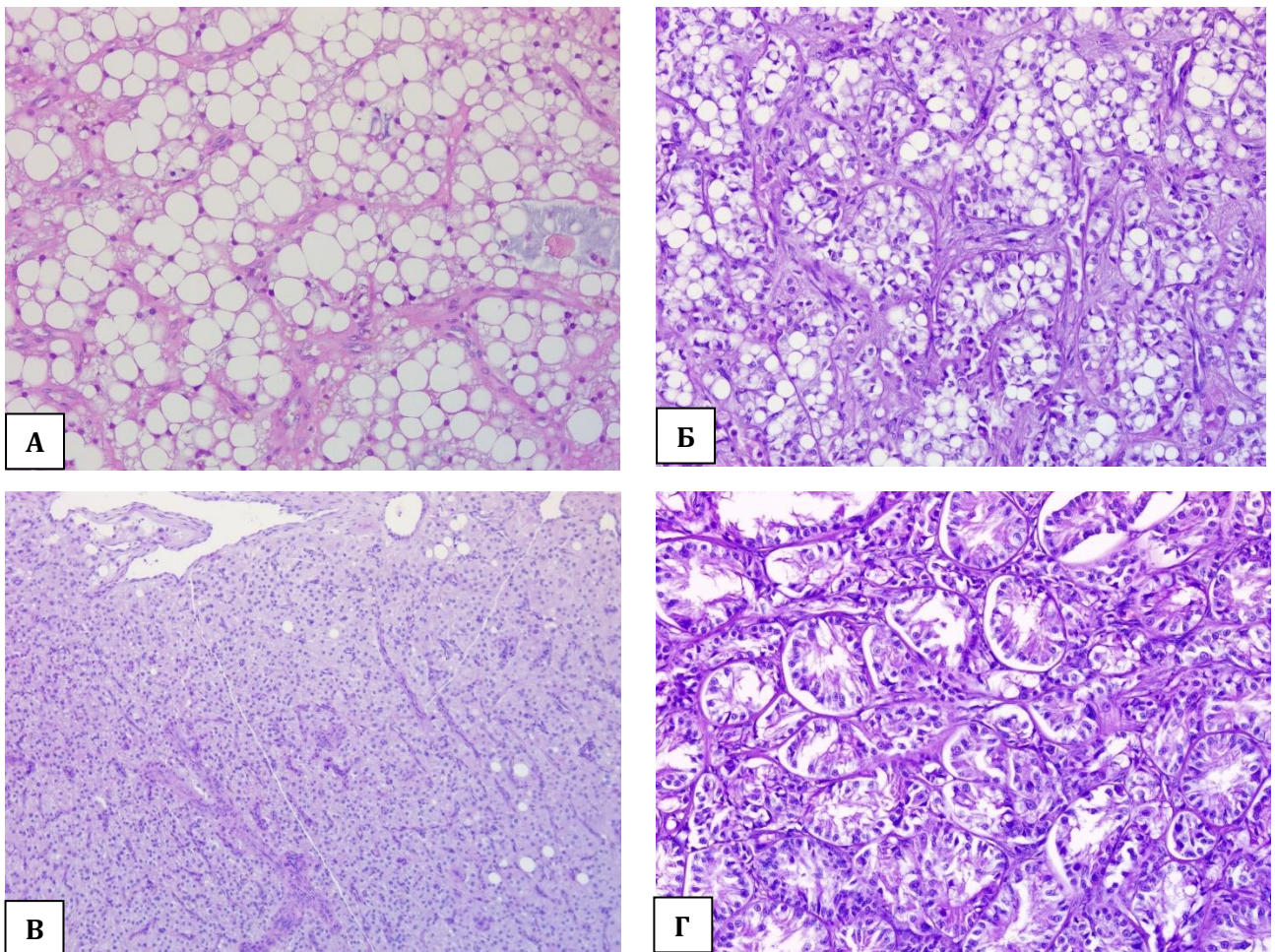


Рисунок 27. Сравнительная клеточная морфология «адипоцитарной» лейдигомы (А) и сертолиома с оптически прозрачными вакуолями (Б), а также для сравнения стандартная морфология лейдигомы (В) и сертолиома (Г). Окраска гематоксилин – эозин, увеличения $\times 100 - 200$. А – лейдигома с выраженными оптически пустыми вакуолями, которые отодвигают и компрессируют все содержимое цитоплазмы, включая ядро; Б – сертолиома с оптически пустыми вакуолями, однако выявляются не компрессированные структуры цитоплазмы, хоть они и отодвинуты на периферию; В – представлена стандартная морфологическая картина лейдигомы с формированием опухолевых пластов и корд с нежной фиброваскулярной стромой; Г – представлена

морфологическая картина сертолиомы с формированием опухолевых атипичных канальцев, заполненных цилиндрическими или полигональными клетками, а также разделенными небольшой – умеренной фиброзной стромой.

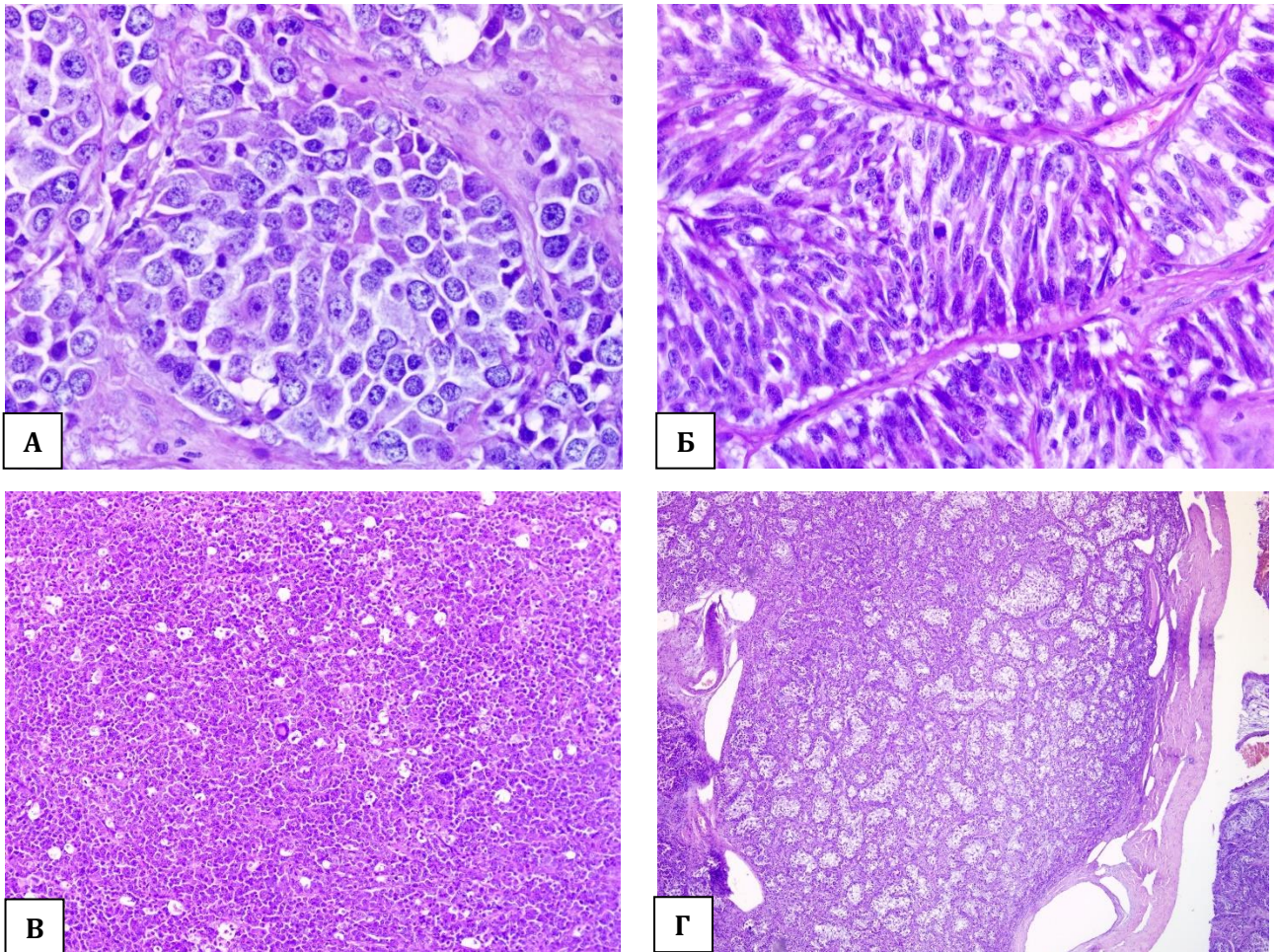


Рисунок 28. Сравнительная клеточная морфология семиномы (А) в предсуществующих канальцах и сертолиомы (Б) в опухолевых канальцах, а также для сравнения представлены морфологии диффузных семиномы (В) и сертолиомы (Г). Окраска гематоксилин – эозин, увеличения $\times 100 - 200$. А,В – представлены микрофотографии семиномы, которые показывают интратубулярный (А) и диффузный рост (В) округлых клеток с небольшой цитоплазмой и крупным ядром, кроме того, при диффузном росте не выявляется формирование какой-либо видимой стромы; Б,Г – представлены морфологические картины интратубулярного (Б) и диффузного (Г) роста сертолиомы; при диффузной форме выявляется формирование атипичных канальцев, разделенные умеренной стромой, а клетки в обоих типах роста имеют цилиндрическую или полигональную умеренную – обильную цитоплазму с нечеткими границами.

В лейдигомах достоверно чаще встречались кистозные полости и гемorragии, по сравнению с другими новообразованиями ($p < 0,05$). Нет точных объяснений данной закономерности, однако можно предположить, что гемorragии возникают из-за явной способности лейдигом к васкулогенезу. Также могут

возникнуть сложности в дифференциальной диагностике интратубулярных форм семиномы и сертолиомы ввиду того, что данные новообразования существуют в нормальных семенных канальцах. Дифференцировка данных новообразований должна основываться на морфологии клеток. Так для семиномы характерна округлая форма и небольшое количество цитоплазмы, кроме того, опухолевые клетки формируют пласты (рисунок 28, А). Клетки сертолиомы будут представлены полигональными или цилиндрическими клетками с нечеткими границами, которые заполняют просвет канальцев, а также нередко будет палисадниковое расположение ядер по периферии просвета (рисунок 28, Б).

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом были получены эпидемиологические данные об опухолях семенников у собак, включающие распространенные породы, подверженные данным патологиям и среднему возрасту. Ультрасонографический метод достоверно чаще выявляет впервые опухоли семенников, чем ветеринарные врачи на приеме и владельцы самостоятельно. Частовстречающимися новообразованиями семенников являлись лейдигомы, семиномы и сертолиомы, редко встречались смешанные опухоли. Крипторхические семенники же содержали в себе семиномы, сертолиомы и смешанные опухоли, когда как лейдигомы не выявились в них. Исследование биохимических показателей крови выявило повышение аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы у всех новообразований семенников, как как аспартатаминотрансфераза была повышена только у собак с семиномами. В результате исследования были получены характерные морфологические признаки для каждого типа новообразования, в том числе были получены данные, говорящие о повышенной частоте встречаемости отдельных морфологических показателей как среди одного типа опухоли, как и при

Итоги выполненного исследования

1. Установлены клинико-морфологические характеристики опухолей семенников у собак, совершенствующие методы их диагностики: для лейдигом - наличие фиброваскулярной стромы, формирование корд и пластов из опухолевых клеток, имеющих полигональную или цилиндрическую форму с умеренным или выраженным количеством цитоплазмы. Семиномы - наличие предсуществующей стромы, формирование пластов клеток, имеющие округлую форму с небольшим количеством цитоплазмы. Сертолиомы имели выраженную соединительнотканную строму с формированием гнезд и островков из клеток, имеющих полигональную или цилиндрическую форму с умеренным – выраженным количеством цитоплазмы.

2. В 160 опухолях семенников от 98 собак, самыми частыми опухолями определены: лейдигома 85/160 (53,1%; $p < 0,05$); второе место по частоте встречаемости занимали – семиномы 44/160 (27,5%), третье – сертолиомы 22/160 (13,8%), и последнее – смешанные опухоли 9/160 (5,6%).

3. При сравнении структурных характеристик новообразований, установлено: лейдигомы имели геморрагии в 16 раз и кисты в 27 раз чаще, чем в других опухолях семенников ($p < 0,05$); только семиномы имели лимфоцитарные инфильтрации, а также в них чаще визуализировался выраженный анизокариоз (в сравнении с лейдигомами в 1,73 раза, с сертолиомами в 19 раз) и митозов более 10 (в 21 раз), по сравнению с лейдигомами и сертолиомами ($p < 0,05$); а также в 9 раз чаще встречались некрозы, в сравнении с лейдигомами ($p < 0,05$).

4. Среди лейдигом в 2,5 раза чаще наблюдали умеренный анизоцитоз и анизокариоз ($p < 0,05$), также в данном новообразовании выявлялась «адипоцитарная» структура, внутриядерные включения и накопление липофусцина. В 10 раз чаще выявляли сертолиомы, у которых количество митозов менее 10 в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$ ($p < 0,05$), также у них редко обнаруживали колл-экснеровские тельца. Семиномы в 6,3 раза чаще имели

выраженный анизокариоз и в 21 раз чаще количество митозов равное или более 10 в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$, также в 55,6% имели лимфоцитарные инфильтраты ($p < 0,05$). Компоненты смешанных опухолей имели характерную морфологическую картину мононовообразований.

5. Лейдигомы чаще встречали у метисов (15,29%, 13/85), йоркширский терьеров (10,59%), лабрадоров-ретриверов (8,24%); семиномы у метисов (13,64%), золотистых ретриверов (13,36%), брюссельских грифонов и чихуахуа (по 6,82% каждую породу); сертолиомы у метисов, йоркширских терьеров и бриаров (по 13,64% на каждую породу); смешанные опухоли у метисов и антарктических хаски (по 22,22% на каждую породу). В крипторхических семенниках были выявлены семиномы (60%, 12/20), сертолиомы (35%, 7/20) и смешанные опухоли (5%, 1/20), лейдигомы не выявлены в семенниках крипторхов.

6. Новообразования семенников у собак выявляли в одинаковой степени как унилатерально, так и билатерально, но значительно реже (в 6,65 раз) выявляли сразу несколько новообразований в отдельных (правом или левом) семенниках ($p < 0,05$), не обнаружено достоверного различия частоты встречаемости уни- и билатерального поражения опухолями семенников у собак, при этом, средний их возраст составил - $10,39 \pm 2,27$ лет (диапазон 2–15 лет); распространенные породы: метисы (28,9%), йоркширские терьеры (22,2%), золотистые ретриверы (13,3%), лабрадоры ретриверы (15,6%) и чихуахуа (8,9%).

7. Новообразования семенников чаще выявляли случайно во время ультразвукографии (64,6%; $p < 0,05$), реже их выявляли самостоятельно владельцы (24,7%) и совсем редко ветеринарные врачи при клиническом осмотре (11,5%), что доказывает необходимость рутинного ультразвукографического исследования семенников у самцов собак, в особенности пожилого возраста, а также предрасположенных к новообразованиям семенников и крипторхизму животных.

8. При биохимическом исследовании сыворотки крови у собак с опухолями семенников было выявлено повышение ALP в 2,73 раза; а по отдельным новообразованиям были выявлены повышения ALT в 1,07 – 1,4 раза, ALP в 1,6 – 3,19

раз у всех групп, а также AST в 1,06 раз только у семином. Повышение в более 3 раз отмечено только у показателя ALP, что говорит об необходимости включения опухолей семенников в список дифференциальных этиологических причин возникновения повышения сывороточной щелочной фосфатазы на ряду с патологиями печени, мышечного и костного аппаратов.

РЕКОМЕНДАЦИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

- 1) Рекомендовать полученные данные при формировании списка дифференциальных диагнозов, а также при оценке рисков у собак с опухолями семенников;
- 2) В профилактический осмотр некастрированных самцов собак самцов собак, в особенности пожилого возраста, а также предрасположенных к новообразованиям семенников и крипторхизму животных включать ультразвунографический метод исследования гонад;
- 3) Включать в список возможных этиологических причин повышения сывороточной щелочной фосфатазы у самцов собак опухоли семенников;
- 4) Использовать полученные морфологические данные в практической деятельности для диагностики и дифференцировки опухолей семенников у собак, а также для формирования микроскопического описания;
- 5) Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем для научных исследований, в том числе сравнительных с другими регионами и странами, в учебном процессе при подготовке студентов по специальности «Ветеринария», в том числе в дополнительных профессиональных образовательных программах по диагностике и патоморфологии новообразований у собак, кроме того, представленные данные могут быть использованы для формирования учебных и справочных пособий по ветеринарной патологической анатомии и онкологии.

Дальнейшая разработка темы может включать в себя изучение инцидентности опухолей семенников у собак, предрасположенности пород и также предрасполагающих к развитию данных неопластических процессов факторов. С клинической точки зрения интересны вопросы неинвазивной диагностики, в частности изучение разновидностей ультразвукового метода исследования, рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографий. Помимо визуальных методов диагностики также возможно изучение биохимических маркеров опухолевого процесса в семенниках у собак, в том числе изучение их чувствительности и специфичности. С патологоанатомической стороны может быть изучено макроскопическая дифференциальная диагностика опухолей семенников у кобелей, а также изучить вопрос возможной ассоциации каких-либо морфологических критериев новообразований с биологическим поведением.

Перспективным выглядят иммуногистохимическое исследование новообразований семенников у собак и не только со стороны первичной диагностики, в том числе сложных или метастатических случаев, но и с точки зрения назначения таргетной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

УЗИ – ультрасонография/ультразвуковое исследование	MPV – средний объем тромбоцитов
ТИАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия	PDW – ширина распределения тромбоцитов
RBC – количество эритроцитов	TB – общий билирубин
HCT - гематокрит	ALT - аланинаминотрансфераза
HGB - гемоглобин	AST - аспаргатаминотрансфераза
MCV – средний объем эритроцита	UREA - мочевины
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците	GLU - глюкоза
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах	ALP – щелочная фосфатаза
RDW – ширина распределения эритроцитов	CRE - креатинин
WBC – общее количество лейкоцитов	TP – общий белок
NEU – абсолютное количество нейтрофилов	ALB - альбумин
LYM – абсолютное количество лимфоцитов	
MONO – абсолютное количество моноцитов	
EOS – абсолютное количество эозинофилов	
BASO – абсолютное количество базофилов	
PLT – количество тромбоцитов	

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеенко, В. С. Ветеринарная андрология : учебное пособие / В. С. Авдеенко, С. В. Федотов. — Санкт-Петербург: Лань, 2022. — 308 с.
2. Алымова, Т. М. Клинико-морфологические особенности семиномы у собак / Т. М. Алымова // Молодежь XXI века: шаг в будущее: Материалы XIX региональной научно-практической конференции. В 3-х томах, Благовещенск, 23 мая 2018 года. Том 2. — Благовещенск: Дальневосточный государственный аграрный университет, 2018. — С. 19-20.
3. Афанасьева, М. С. Опухоли семенников у собак при крипторхизме (обзор) / М. С. Афанасьева // Теоретические и прикладные основы ветеринарной науки : Сборник трудов научно-практической конференции студентов института ветеринарной медицины и биотехнологии Новосибирского ГАУ, Новосибирск, 31 мая 2023 года. — Новосибирск: Издательский центр Новосибирского государственного аграрного университета "Золотой колос", 2023. — С. 26-29.
4. Барсуков, Н. П. Цитология, гистология, эмбриология / Н. П. Барсуков. — 6-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2023. — 268 с.
5. Богданова, С.С. Определение оптимальной степени разбавления спермы кобелей / С. С. Богданова, А. А. Стекольников, М. А. Ладанова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2019. — № 3. — С. 93-95.
6. Васильев, Ю. Г. Цитология, гистология, эмбриология: учебник / Ю. Г. Васильев, Е. И. Трошин, В. В. Яглов. — 2-е изд., испр. — Санкт-Петербург: Лань, 2022. — 576 с.
7. Газин, А. А. Морфологическая характеристика лейдигом у собак / А. А. Газин, Ю. А. Ватников, Е. В. Абрамова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агротомия и животноводство. — 2022. — Т. 17, № 4. — С. 527-535.

8. Газин, А.А. Инцидентность и дифференциальная диагностика опухолей семенников у собак / А. А. Газин, К. В. Лисицкая, Ю. А. Ватников, Е. А. Корнюшенков // Вестник КрасГАУ. – 2021. – № 7(172). – С. 152-157.

9. Газин, А.А. Клинико-морфологическая характеристика смешанных опухолей семенников у собак / А. А. Газин, Е. В. Абрамова, Ю. А. Ватников, И. Е. Прозоровский // Ветеринария. – 2023. – № 3. – С. 41-45.

10. Господинова, А. И. Клиническая симптоматика и диагностика семиномы у собак / А. И. Господинова // Новое слово в науке: стратегии развития : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Чебоксары, 22 мая 2020 года / ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; Актюбинский региональный государственный университет им. К. Жубанова; Кыргызский экономический университет им. М. Рыскулбекова. – Чебоксары: ООО "Центр научного сотрудничества "Интерактив плюс", 2020

11. Гречко, В.В. Диагностика и лечение опухоли семенника и мелкоочаговых образований в селезенке у кобеля / В. В. Гречко, Д. К. Овчинников // Молочнохозяйственный вестник. – 2022. – № 4(48). – С. 39-53.

12. Дюльгер, Г. П. Физиология и биотехника размножения животных. Курс лекций / Г. П. Дюльгер. — 3-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2023. — 256 с.

13. Зотова, Е.М. Патогистологическая диагностика сертолиомы семенника при паховом крипторхизме / Е. М. Зотова, Е. М. Марьин, М. А. Богданова [и др.] // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2021. – № 12(206)

14. Илиеш, В.Д. Патоморфологические изменения в органах и тканях собак и кошек при аденокарциноме молочной железы / В. Д. Илиеш, И. А. Макарова // Ветеринария. – 2022. – № 1. – С. 51-55

15. Климов, А.Ф. Анатомия домашних животных: учебник / А. Ф. Климов, А. И. Акаевский. — 8-е изд. — Санкт-Петербург: Лань, 2022. — 1040 с

16. Меликова, Ю.Н. Клинико-морфологическое обоснование интраназальных лимфом у кошек / Ю. Н. Меликова, Л. Ф. Сотникова // Вестник

Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 1(57). – С. 162-166.

17. Перлецкая О.В., Конопельцев И. Г. Клинический случай семиномы у кобеля немецкой овчарки // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. НЭ Баумана. – 2021. – Т. 247. – №. 3. – С. 204-207.

18. Позябин, С.В. Эпидемиология и клинико-морфологическая характеристика опухолей молочных желез у собак / С. В. Позябин, М. С. Борисов, В. В. Белогуров и др. // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. – № 12. – С. 45-49.

19. Пономарьков, В.И. Спонтанные опухоли собак / В.И. Пономарьков – Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук – Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, 1972;

20. Родина, Ю.А. Герминативная опухоль семенников у кобелей (семинома) / Ю. А. Родина, М. М. Ларионова // В мире научных открытий : Материалы III Всероссийской студенческой научной конференции (с международным участием) Ульяновск, 20–21 мая 2014 года. Том V, Часть 2. – Ульяновск: Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия им. П.А. Столыпина, 2014. – С. 162-168.

21. Седегов, С.В. Клинико-морфологическая диагностика опухолей семенников у кобелей / С.В. Седегов – Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук. – Перм. гос. с.-х. акад. им. ДН Прянишникова, 2014.

22. Седегов, С.В. Ультразвуковое исследование различных онкологических заболеваний семенников у кобелей / С. В. Седегов, Н. А. Татарникова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2012. – № 2(14). – С. 64-67.

23. Силкин, И. И. Диагностика и лечение семиномы у собак / И.И. Силкин // Состояние и перспективы развития агропромышленного комплекса : Юбилейный сборник научных трудов XIII международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию Донского государственного технического университета

(Ростовского-на-Дону института сельхозмашиностроения), в рамках XXIII Агропромышленного форума юга России и выставки "Интерагромаш". В 2-х томах, Ростов-на-Дону, 26–28 февраля 2020 года. Том 2. – Ростов-на-Дону: Общество с ограниченной ответственностью "ДГТУ-ПРИНТ", 2020. – С. 146-149. – DOI 10.23947/interagro.2020.2.146-149.

24. Слесаренко, Н.А. Анатомия собаки. Висцеральные системы (Спланхнология): учебник для вузов / Н. А. Слесаренко, Н. В. Бабичев, А. И. Торба, А. Е. Сербский; под редакцией Н. А. Слесаренко. — 2-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2022. — 88 с

25. Смотренко, Е. М. Новообразования тестикул у собак / Е. М. Смотренко, Д. И. Бобрик // Наше сельское хозяйство. – 2021. – № 12(260). – С. 91-93.

26. Соколов, С.А. Клинико-морфологическое исследование опухоли семенника у собаки / С.А. Соколов, А.А. Краснов // В мире научных открытий : Материалы III Всероссийской студенческой научной конференции (с международным участием) Ульяновск, 20–21 мая 2014 года. Том V, Часть 2. – Ульяновск: Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия им. П.А. Столыпина, 2014. – С. 240-243.

27. Якунина, М.Н. Злокачественная семинома у собак / М. Н. Якунина // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2012. – № 6. – С. 22-23.

28. Baioni, E. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy / E. Baioni, E. Scanziani, et al. // BMC veterinary research. – 2017. – Т. 13. – №. 1. – С. 1-9.

29. Banco, B. Immunohistochemical expression of SOX9 protein in immature, mature, and neoplastic canine Sertoli cells / B. Banco, C. Palmieri et al. // Theriogenology. – 2016. – Т. 85. – №. 8. – С. 1408-1414. e1.

30. Banco, B. Immunohistochemical study of mixed germ cell sex cord stromal tumours in 13 canine testes / B. Banco, C. Giudice et al. // Journal of Comparative Pathology. – 2015. – Т. 152. – №. 2-3. – С. 182-187.

31. Barger A. M., MacNeill A. (ed.). Small animal cytologic diagnosis. – CRC Press, 2016.
32. Barr, F. and Gashen, L. BSAVA manual of Canine and Feline Ultrasonography. – British Small Animal Veterinary Association, 2011.
33. Buijtels, J.J., Disorders of sexual development and associated changes in the pituitary-gonadal axis in dogs / J.J. Buijtels, J. de Gier et al. // *Theriogenology*. – 2012. – T. 78. – №. 7. – C. 1618-1626.
34. Buriko, Y. Comparison of a viscoelastic point-of-care coagulation monitor with thromboelastography in sick dogs with hemostatic abnormalities / Y. Buriko, N.V. Chalifoux et al. // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2023.
35. Burton A. G. Clinical atlas of small animal cytology. – John Wiley & Sons, 2017.
36. Camargo-Castañeda, A.M., Characterization of epididymal and testicular histologic lesions and use of immunohistochemistry and PCR on formalin-fixed tissues to detect *Brucella canis* in male dogs / A.M. Camargo-Castañeda, L.W. Stranahan et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2021. – T. 33. – №. 2. – C. 352-356.
37. Canadas, A., Multiple cutaneous metastasis of a malignant Leydig cell tumour in a dog / A. Canadas, P. Romão // *Journal of comparative pathology*. – 2016. – T. 155. – №. 2-3. – C. 181-184.
38. Cicirelli V. Update on canine anorchia: A review / V, Cicirelli, M. Burgio et al. // *Veterinary Medicine and Science*. – 2023.
39. Cicirelli, V. Case of anorchia in a mixed-breed dog / V. Cicirelli, G.G. Aiudi et al. // *Topics in Companion Animal Medicine*. – 2021. – T. 45. – C. 100554.
40. Davidson, A.P., Adult-onset lymphoplasmacytic orchitis in a Labrador retriever stud dog / A.P Davidson, B.J. von Dehn et al. // *Topics in Companion Animal Medicine*. – 2015. – T. 30. – №. 1. – C. 31-34.
41. DeForge, T.L. Sertoli cell tumor/mixed germ cell-stromal cell tumor as separate neoplasms in a bilaterally cryptorchid dog / T.L DeForge // *The Canadian Veterinary Journal*. – 2020. – T. 61. – №. 9. – C. 994.

42. Del Carro, A. P. First description of scrotal testicles in a dog affected by 78, XX testicular disorder of sex development / A.P. Del Carro, E. Rosset et al. // *Reproduction in Domestic Animals*. – 2014. – T. 49. – №. 5. – C. E48-E52.
43. Dianovský, J. Disorder of sexual development in a Yorkshire terrier (78, XY; SRY-positive) / J. Dianovský, B. Holečková et al. // *Journal of applied genetics*. – 2013. – T. 54. – C. 193-199.
44. Dionne, T.L. Point-of-care global coagulation assay parameters in normal dogs and dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia / T.L. Dionne, A.M. Ishak et al. // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. – 2023. – T. 33. – №. 1. – C. 81-90.
45. Dirksen, K. Sensitivity and specificity of plasma ALT, ALP, and bile acids for hepatitis in labrador retrievers / K. Dirksen, I.A. Burgener et al. // *Journal of veterinary internal medicine*. – 2017. – T. 31. – №. 4. – C. 1017-1027.
46. Dobson, J. M. BSAVA manual of canine and feline oncology / J. Dobson, M. Jane et al // *British small animal veterinary association*, 2011. – №. Ed. 3.
47. Doxsee, A. L. Extratesticular interstitial and Sertoli cell tumors in previously neutered dogs and cats: a report of 17 cases / A.L. Doxsee, J.A. Yager et al. // *The Canadian Veterinary Journal*. – 2006. – T. 47. – №. 8. – C. 763.
48. Dugat, D. R. An unusual case of metastatic seminoma in a dog / D.R. Dugat, E.L. Medici // *Journal of the American Animal Hospital Association*. – 2015. – T. 51. – №. 6. – C. 401-406.
49. Dunn J. *Manual of Diagnostic Cytology of the Dog and Cat*. – 2014.
50. Dyce, K.M., *Textbook of veterinary anatomy-E-Book* / K.M Dyce, W.O. Sack et al. // *Elsevier Health Sciences*, 2009.
51. Egloff, S. *Brucella canis* infection in a young dog with epididymitis and orchitis / S. Egloff, M. Schneeberger et al. // *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. – 2018. – T. 160. – №. 12. – C. 743-748.
52. Eurell, J.A. *Dellmann's textbook of veterinary histology* / J.A. Eurell, B.L. Frappier (ed.) // *John Wiley & Sons*, 2013

53. Fiddes, K.R., Testicular Teratocarcinoma in a Ferret (*Mustela putorius furo*) / K.R. Fiddes, J. Murray et al. // *Journal of Comparative Pathology*. – 2020. – T. 181. – C. 63-67.
54. Gazin, A.A. Canine testicular tumors: An 11-year retrospective study of 358 cases in Moscow Region, Russia / A.A. Gazin, Y.A. Vatnikov et al. // *Veterinary world*. – 2022. – T. 15. – №. 2. – C. 483.
55. Ghosh, P.K. Changes in testicular testosterone and acid and alkaline phosphatase activity in testis and accessory sex organs after induction of varicocele in Noble rats / P.K. Ghosh, J.P. York // *Journal of Surgical Research*. – 1994. – T. 56. – №. 3. – C. 271-276.
56. Goericke-Pesch, S. Chronic immune mediated orchitis is the major cause of acquired non-obstructive azoospermia in dogs / S. Goericke-Pesch, L. Reifarth et al. // *Frontiers in veterinary science*. – 2022. – C. 286.
57. Grieco, V. Canine testicular tumours: a study on 232 dogs / V. Grieco, E. Riccardi et al. // *Journal of comparative pathology*. – 2008. – T. 138. – №. 2-3. – C. 86-89.
58. Grieco, V. Classical and spermatocytic seminoma in the dog: histochemical and immunohistochemical findings / V. Grieco, E. Riccardi et al. // *Journal of comparative pathology*. – 2007. – T. 137. – №. 1. – C. 41-46.
59. Grieco, V. Immunohistochemical characterization of the leucocytic infiltrate associated with canine seminomas / V. Grieco, M. Rondena // *Journal of comparative pathology*. – 2004. – T. 130. – №. 4. – C. 278-284.
60. Grimes, J.A. Agreement between cytology and histopathology for regional lymph node metastasis in dogs with melanocytic neoplasms / J.A. Grimes, B.M. Matz // *Veterinary pathology*. – 2017. – T. 54. – №. 4. – C. 579-587.
61. Günzel-Apel, A.R. Colour-coded and pulsed Doppler sonography of the canine testis, epididymis and prostate gland: Physiological and pathological findings / A.R. Günzel-Apel, C Möhrke et al. // *Reproduction in domestic animals*. – 2001. – T. 36. – №. 5. – C. 236-240.

62. Hamzianpour, N. Assessment of the inter-rater agreement of corneal cytology and culture findings in canine ulcerative keratitis / N. Hamzianpour, V.J. Adams et al. // *Journal of Small Animal Practice*. – 2022. – T. 63. – №. 3. – C. 188-196.
63. Hatayama, K. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in laboratory beagle dogs detected by polyacrylamide-gel disk electrophoresis / K. Hatayama, Y. Nishihara et al. // *The Journal of Toxicological Sciences*. – 2011. – T. 36. – №. 5. – C. 653-660.
64. Haynes, J.S. *Atlas of Veterinary Surgical Pathology* / J.S Haynes // John Wiley & Sons 2023.
65. Hecht, S. Ultrasound diagnosis: intra-abdominal torsion of a non-neoplastic testicle in a cryptorchid dog / S. Hecht, R. King et al. // *Veterinary Radiology & Ultrasound*. – 2004. – T. 45. – №. 1. – C. 58-61.
66. Hernández-Jardón, N. Cryptorchidism: The dog as a study model / N. Hernández-Jardón, J.C. Rojas-Castañeda // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2022. – T. 9.
67. Hohšteter, M. Canine testicular tumors: two types of seminomas can be differentiated by immunohistochemistry / M. Hohšteter, B. Artuković et al. // *BMC Veterinary Research*. – 2014. – T. 10. – №. 1. – C. 1-9.
68. Holst, B.S. Anti-Müllerian hormone: a potentially useful biomarker for the diagnosis of canine Sertoli cell tumours / B.S. Holst, U. Dreimanis // *BMC veterinary research*. – 2015. – T. 11. – №. 1. – C. 1-7.
69. Itoh, H. Canine serum alkaline phosphatase isoenzymes detected by polyacrylamide gel disk electrophoresis / H. Itoh, T. Kakuta et al. // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2002. – T. 64. – №. 1. – C. 35-39.
70. Johnston, S.A. *Veterinary surgery: small animal expert consult* / S.A. Johnston, K.M Tobias. // Elsevier Health Sciences, 2017.
71. Jubb, K.V.F. *Pathology of domestic animals* / K.V.F. Jubb, P.C. Kennedy et al. // Academic press, 2012.
72. Khan, F.A. Canine cryptorchidism: An update / F.A. Khan, C. J. Gartley // *Reproduction in Domestic Animals*. – 2018. – T. 53. – №. 6. – C. 1263-1270.

73. Khosravifarsani, M. A rare testicular tumor with elevated alkaline phosphatase / M. Khosravifarsani, M. Bahadoram // *Journal of Nephropathology*. – 2018. – T. 7. – №. 3.
74. Kim, J.H. Canine classical seminoma: a specific malignant type with human classifications is highly correlated with tumor angiogenesis / J.H. Kim, C.H. Yu et al. // *BMC cancer*. – 2010. – T. 10. – №. 1. – C. 1-9.
75. Koshida, K. The role of alkaline phosphatase isoenzymes as tumor markers for testicular germ cell tumors / K. Koshida, A. Nishino et al. // *The Journal of urology*. – 1991. – T. 146. – №. 1. – C. 57-60.
76. Krane, G.A. Inter-pathologist agreement on diagnosis, classification and grading of canine glioma / G.A. Krane, K.R. Shockley et al. // *Veterinary and Comparative Oncology*. – 2022. – T. 20. – №. 4. – C. 881-889.
77. Kudo, T. Malignant Leydig cell tumor in dogs: two cases and a review of the literature / T. Kudo, J. Kamiie et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2019. – T. 31. – №. 4. – C. 557-561.
78. Kyllar, M. An unusual case of infected uterus masculinus in a dog / M. Kyllar, P. Čížek // *BMC veterinary research*. – 2020. – T. 16. – №. 1. – C. 1-6.
79. Latimer, K.S. (ed.). *Duncan and Prasse's veterinary laboratory medicine: clinical pathology*. / K.S. Latimer // John Wiley & Sons, 2011.
80. Lee, S.H. Age-specific variations in hematological and biochemical parameters in middle-and large-sized of dogs / S.H. Lee, J.W. Kim et al. // *Journal of veterinary science*. – 2020. – T. 21. – №. 1.
81. Leidinger, E. What Is Your Diagnosis? Testicular tumor in a horse / E. Leidinger, G. Springlen et al. // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2018. – T. 47. – №. 1. – C. 166-167.
82. Liao, A.T. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors / A.T. Liao, P.Y. Chu et al. // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2009. – T. 71. – №. 7. – C. 919-923.

83. Lidbury, J.A. Interobserver agreement using histological scoring of the canine liver / J.A. Lidbury, A. Rodrigues Hoffmann et al. // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 2017. – T. 31. – №. 3. – C. 778-783.
84. Lucas, X. Unusual systemic metastases of malignant seminoma in a dog / X. Lucas, C. Rodenas et al. // *Reproduction in domestic animals*. – 2012. – T. 47. – №. 4. – C. e59-e61.
85. Manuali, E. A five-year cohort study on testicular tumors from a population-based canine cancer registry in central Italy (Umbria) / E. Manuali, C. Forte et al. // *Preventive veterinary medicine*. – 2020. – T. 185. – C. 105201.
86. Marshall, H. Estrogen-induced myelotoxicity in a 4-year-old golden retriever dog due to a Sertoli cell tumor / H. Marshall // *The Canadian Veterinary Journal*. – 2018. – T. 59. – №. 4. – C. 425.
87. Masserdotti, C. Cytologic features of testicular tumours in dog / C. Masserdotti, U. Bonfanti et al. // *Journal of Veterinary Medicine Series A*. – 2005. – T. 52. – №. 7. – C. 339-346.
88. McEntee, M. Reproductive pathology of domestic mammals / M. McEntee // Elsevier, 2012.
89. Merz, S.E. Aging and senescence in canine testes / S.E. Merz, R. Klopfleisch et al. // *Veterinary pathology*. – 2019. – T. 56. – №. 5. – C. 715-724.
90. Meuten, D.J. (ed.) Tumors in domestic animals / D.J. Meuten / John Wiley & Sons, 2020.
91. Mischke, R. Blood plasma concentrations of oestradiol-17 β , testosterone and testosterone/oestradiol ratio in dogs with neoplastic and degenerative testicular diseases / R. Mischke, D. Meurer et al. // *Research in veterinary science*. – 2002. – T. 73. – №. 3. – C. 267-272.
92. Monnet, E. (ed.) Small animal soft tissue surgery / E. Monnet // John Wiley & Sons, 2023.
93. Murphy, B.G. Veterinary oral and maxillofacial pathology / B.G. Murphy, C.M. Bell et al. // John Wiley & Sons, 2019.

94. Namazi, F. Histopathological and immunohistochemical characterization of testicular T-cell lymphoma in a dog / F. Namazi, A.S Tabrizi et al. // *Veterinary Research Forum*. – Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran, 2020. – T. 11. – №. 3. – C. 295.
95. Nascimento, H.H.L. Testicular tumors in 190 dogs: clinical, macroscopic and histopathological aspects / H.H.L. Nascimento, A. dos Santos et al. // *Pesquisa Veterinária Brasileira*. – 2020. – T. 40. – C. 525-535.
96. Nelson, R.W. Small animal internal medicine / R.W. Nelson, C.G. Couto // Elsevier Health Sciences, 2019.
97. Orlandi, R. Characterization of testicular tumor lesions in dogs by different ultrasound techniques / R. Orlandi, E. Vallesi et al. // *Animals*. – 2022. – T. 12. – №. 2. – C. 210.
98. Orsini, J.A. Comparative veterinary anatomy: a clinical approach / J.A. Orsini, N.S. Grenager et al. (ed.) // Academic Press, 2021.
99. Owston, M.A. Histologic and immunohistochemical characterization of a testicular mixed germ cell sex cord-stromal tumor and a leydig cell tumor in a dog / M.A. Owston, J.A. Ramos-Vara // *Veterinary Pathology*. – 2007. – T. 44. – №. 6. – C. 936-943.
100. Park, E.J. Coincidence of Persistent Müllerian duct syndrome and testicular tumors in dogs / E.J. Park, S.H Lee et al. // *BMC veterinary research*. – 2017. – T. 13. – №. 1. – C. 1-6.
101. Pecile, A. Immunohistochemical insights into a hidden pathology: Canine cryptorchidism / A. Pecile, D. Groppetti et al. // *Theriogenology*. – 2021. – T. 176. – C. 43-53.
102. Penninck, D. Atlas of small animal ultrasonography / D. Penninck, M.A. d'Anjou. (ed.) // John Wiley & Sons, 2015.
103. Pérez-Marín, C.C. Clinical and pathological findings in testis, epididymis, deferens duct and prostate following vasectomy in a dog / C.C. Pérez-Marín, R. López et al. // *Reproduction in Domestic Animals*. – 2006. – T. 41. – №. 2. – C. 169-174.

104. Peters, M.A. Ageing, testicular tumours and the pituitary-testis axis in dogs / M.A. Peters, F.H. de Jong et al. // *Journal of endocrinology*. – 2000. – T. 166. – №. 1. – C. 153-161.
105. Radi, Z.A., Rete testis mucinous adenocarcinoma in a dog / Radi Z. A., D. L. Miller, M. E. Hines et al. // *Veterinary pathology*. – 2004. – T. 41. – №. 1. – C. 75-78.
106. Raskin, R.E. Canine and Feline Cytopathology: A Color Atlas and Interpretation Guide / R.E. Raskin, D. Meyer et al. // Elsevier Health Sciences, 2021.
107. Ressel L., Normal Cell Morphology in Canine and Feline Cytology: An Identification Guide / L. Ressel // John Wiley & Sons, 2017.
108. Restucci, B. Evaluation of angiogenesis in canine seminomas by quantitative immunohistochemistry / B. Restucci, P. Maiolino et al. // *Journal of Comparative Pathology*. – 2003. – T. 128. – №. 4. – C. 252-259.
109. Rifici, C. A case of neoplastic synchronism in a dog / C. Rifici, M. Quartuccio et al. // *Research in Veterinary Science*. – 2021. – T. 140. – C. 64-68.
110. Rifici, C. An Unusual Case of Collision Testicular Tumor in a Female DSD Dog / C. Rifici, E. D'Anza et al. // *Veterinary Sciences*. – 2023. – T. 10. – №. 4. – C. 251.
111. Roxon, C. Multiple Sex Cord-stromal Tumors in a Standardbred Stallion Testis / C. Roxon, JA. Slack et al. // *Journal of Equine Veterinary Science*. – 2023. – T. 123. – C. 104246.
112. S Kim, S. Bancroft's Theory and Practice of histological techniques eighth edition / S. Kim Suvarna. – 2019.
113. Sakaguchi K. Testicular yolk sac tumor of myxomatous, reticular, and polyvesicular vitelline type in a newborn calf / T. Osawa, M. Miura et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2013. – T. 25. – №. 6. – C. 811-815.
114. Sanpera, N. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour / N. Sanpera, N. Masot et al. // *Journal of small animal practice*. – 2002. – T. 43. – №. 8. – C. 365-369.

115. Schindewolffs L. Testicular yolk sac tumor and impaired spermatogenesis in a Holstein Friesian calf / L. Schindewolffs, C. Dierks et al. // *Systems Biology in Reproductive Medicine*. – 2015. – T. 61. – №. 5. – C. 314-319.
116. Schwartz, R. Case Report: Disorder of Sexual Development in a Chinese Crested Dog With XX/XY Leukocyte Chimerism and Mixed Cell Testicular Tumors / R. Schwartz, N.J. Sugai et al. // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2022. – T. 9.
117. Scott, M.A. *Fundamentals of veterinary clinical pathology* / M.A. Scott, S.L. Stockham // John Wiley & Sons, 2013.
118. Sharkey, L.C. *Veterinary Cytology* / L.C. Sharkey, M.J. Radin et al. (ed.) // John Wiley & Sons, 2020.
119. Son, N.V. Sarcomatoid mesothelioma of tunica vaginalis testis in the right scrotum of a dog / N.V. Son, J.K. Chambers et al. // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2018. – T. 80. – №. 7. – C. 1125-1128.
120. Sontas, H.B. Estrogen-induced myelotoxicity in dogs: A review / H.B. Sontas, B. Dokuzeylu et al. // *The Canadian Veterinary Journal*. – 2009. – T. 50. – №. 10. – C. 1054.
121. Southard, T. *Necropsy guide for dogs, cats, and small mammals* / T. Southard, S.P. McDonough (ed.) // John Wiley & Sons, 2016.
122. Spinella, G. Clinical Evaluation of Creatine Kinase and Aspartate Aminotransferase for Monitoring Muscle Effort in Working Dogs in Different Simulated Fieldworks / G. Spinella, S. Valentini et al. // *Animals*. – 2021. – T. 11. – №. 7. – C. 1879.
123. Spugnini, E.P. Seminoma with cutaneous metastases in a dog / E.P. Spugnini, A. Bartolazzi et al. // *Journal of the American Animal Hospital Association*. – 2000. – T. 36. – №. 3. – C. 253-256.
124. Stanton, J. B. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 7th ed. / J.B Stanton., J.F. Zachary // Elsevier. – 2022. – T. 209.
125. Sykes, J.E. *Canine and feline infectious diseases* / J.E. Sykes // Elsevier Health Sciences, 2013.

126. Szczerbal, I. A rare case of testicular disorder of sex development in a dog (78, XX; SRY-negative) with male external genitalia and detection of copy number variation in the region upstream of the SOX9 gene / I. Szczerbal, J. Nowacka-Woszuk et al. // *Sexual Development*. – 2016. – T. 10. – №. 2. – C. 74-78.
127. Togni, A. Metastasized Leydig cell tumor in a dog / A. Togni, M. Rütten et al. // *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* – 2015. – T. 157. – №. 2. – C. 111-115.
128. Turner, P.V. Pathology of small mammal pets / P.V. Turner, M.L. Brash et al. // John Wiley & Sons, 2017.
129. Vail, D.M. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book / D.M. Vail, D.H. Thamm et al. // Elsevier Health Sciences, 2019.
130. Valenciano, A.C. Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat / A.C. Valenciano, R.L. Cowell // Elsevier Health Sciences, 2019.
131. Valentine, B.A. Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog / B.A. Valentine, J.T. Blue et al. // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. – 1990. – T. 4. – №. 3. – C. 140-143.
132. Vascellari, M. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis in a dog: histological and immunohistochemical characterization / M. Vascellari, A. Carminato et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2011. – T. 23. – №. 1. – C. 135-139.
133. Villiers, E. BSAVA manual of canine and feline clinical pathology / E. Villiers, J. Ristić // British Small Animal Veterinary Association, 2016. – №. Ed. 3.
134. Vissiennon, T. Sertoli cell tumour in a neonate calf: an unusual congenital tumour / T. Vissiennon, M. Freick et al. // *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere*. – 2016. – T. 44. – №. 06. – C. 371-378.
135. Volta, A. Use of contrast-enhanced ultrasonography in chronic pathologic canine testes / A. Volta, S. Manfredi et al. // *Reproduction in Domestic Animals*. – 2014. – T. 49. – №. 2. – C. 202-209.

136. Wang, W.H. Point-of-care viscoelastic coagulation assessment in healthy dogs during the perianesthetic period / W.H. Wang, A.M. Lynch et al. // *BMC Veterinary Research*. – 2022. – T. 18. – №. 1. – C. 346.
137. Wheeler, L.R. Comparison of assessment of coagulation in healthy dogs by the TEG 6s and TEG 5000 viscoelastic analyzers / L.R. Wheeler, T.H. Edwards et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2022. – T. 34. – №. 5. – C. 780-788.
138. Willard, M.D. Effect of tissue processing on assessment of endoscopic intestinal biopsies in dogs and cats / M.D. Willard, G.E. Moore et al. // *Journal of veterinary internal medicine*. – 2010. – T. 24. – №. 1. – C. 84-89.
139. Withers, S.S. Management of an invasive and metastatic Sertoli cell tumor with associated myelotoxicosis in a dog / S.S. Withers, C.M. Lawson et al. // *The Canadian Veterinary Journal*. – 2016. – T. 57. – №. 3. – C. 299.
140. Wobeser, B.K. Agreement among surgical pathologists evaluating routine histologic sections of digits amputated from cats and dogs / B.K. Wobeser, B.A. Kidney et al. // *Journal of veterinary diagnostic investigation*. – 2007. – T. 19. – №. 4. – C. 439-443.
141. Yap, F.W. Intra-and inter-observer agreement in histological assessment of canine soft tissue sarcoma / F.W. Yap, R. Rasotto et al. // *Veterinary and comparative oncology*. – 2017. – T. 15. – №. 4. – C. 1553-1557.
142. Yates, D. Incidence of cryptorchidism in dogs and cats / D. Yates, G. Hayes et al. // *Veterinary record*. – 2003. – T. 152. – №. 16. – C. 502-504.