

**A<sub>2</sub>-МАКРОГЛОБУЛИНЫ – КЛЮЧЕВОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО ПРИ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК**

**Белый Дмитрий Дмитриевич**, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры «Хирургия и акушерство сельскохозяйственных животных»  
Днепропетровский государственный аграрно-экономический университет  
49600, Украина, г. Днепропетровск, ул. Ворошилова, 25; тел.: +38(0562)683377; e-mail: dmdmbeliy@mail.ru

**Ключевые слова:** опухоль, молочная железа, собаки,  $\alpha_2$ -макроглобулин, система гемостаза.

Проведено изучение уровня одного из основных полифункциональных ингибиторов протеолиза -  $\alpha_2$ -макроглобулина, у собак со злокачественными и доброкачественными опухолевыми поражениями молочной железы. Установлено, что, по сравнению с клинически здоровыми животными, неоплазийные процессы сопровождаются достоверно значимыми изменениями содержания  $\alpha_2$ -макроглобулина при злокачественных новообразованиях у 93,75%, доброкачественных – у 73,69% пациентов, что проявлялось как в повышении уровня данного маркера (злокачественные/доброкачественные:  $2,94 \pm 0,57$  /  $2,53 \pm 0,57$  г/л), так и в его снижении (злокачественные/доброкачественные:  $0,91 \pm 0,32$  /  $0,83 \pm 0,31$  г/л).

**Введение**

$\alpha_2$ -макроглобулин является универсальным полифункциональным белком в организме млекопитающих, который путем реакций ограниченного протеолиза осуществляет регуляцию многих систем – обеспечивает презентацию антигенов, взаимодействие клеток иммунной системы, функционирование плацентарной системы, гемостатических реакций, контролирует течение воспалительных процессов.

Как свидетельствуют исследования системы гемостаза, при злокачественном опухолевом поражении у собак частота разви-

тия ДВС-синдрома составляет в среднем 12%. В то же время,  $\alpha_2$ -макроглобулин в случаях вовлечения в процесс молочной железы зачастую имел значительные концентрации в крови, что обосновывает необходимость его анализа наряду с гемостазиологическим статусом у животных со злокачественными солидными опухолями [1].

В последнее время всё чаще высказываются предположения, что продолжительность жизни после лечения онкологических пациентов зависит не только от известных прогностических факторов (размеры первичной опухоли, состояние регионарных

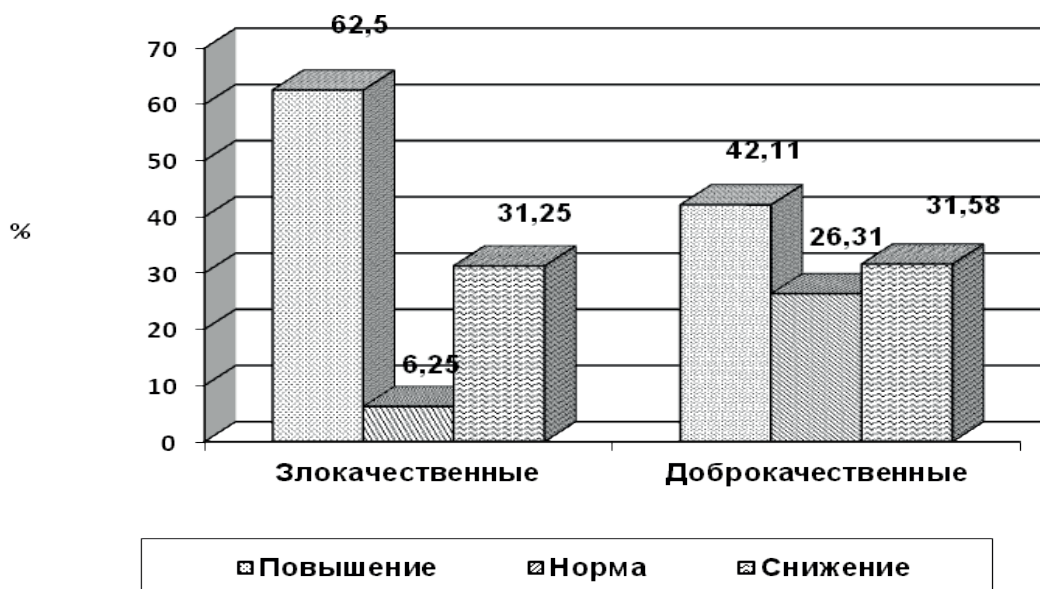


Рис. 1 – Уровни  $\alpha_2$ -макроглобулина у собак с опухолями молочной железы

**Злокачественные неоплазии**

$2,94 \pm 0,57$  г/л



**Доброкачественные неоплазии**

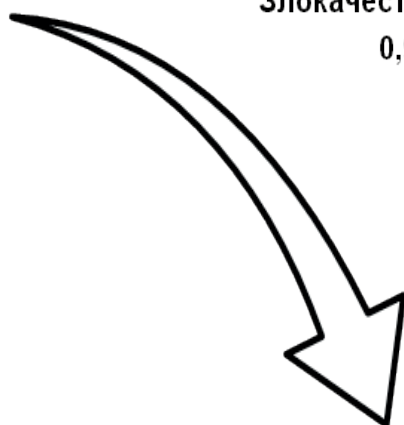
$2,53 \pm 0,57$  г/л

Рис. 2 – Уровень повышения  $\alpha_2$ -макроглобулинов при опухолях молочной железы у собак

лимфатических узлов, уровень стероидных рецепторов в опухоли), но и от метаболиче-

**Злокачественные неоплазии**

$0,91 \pm 0,32$  г/л



**Доброкачественные неоплазии**

$0,83 \pm 0,31$  г/л

Рис. 3 – Средняя концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина при их снижении

ских изменений. В связи с этим перспективным представляется изучение уровней белков семейства макроглобулинов, играющих существенную роль в патогенезе онкологических заболеваний [2], в частности, процессах метастазирования [3].

Доказано, что макроглобулины оказывают влияние на коагуляцию и фибринолитическую активность тканевых систем [4], принимают участие в прохождении воспалительной реакции, включая диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови [5].

Наши предварительные исследования подтверждают данные результаты: гемостазиологический статус представляет собой одну из важных составных диспансерного обследования собак с неоплазиями молочной железы, позволяя, в комбинации с другими методами, раскрыть патогенетические механизмы новообразований, прогнозировать их течение и рекомендовать оптимальные лечебные мероприятия с включением в них схем фармакологической коррекции [6].

#### **Объекты и методы исследований**

Клинические исследования проводились в условиях государственной больницы ветеринарной медицины г. Днепропетровска, а также кафедры хирургии и акушерства сельскохозяйственных животных Днепропетровского государственного аграрно-экономического университета, лабораторный анализ – на кафедре хирургии Белоцерковского национального аграрного университета.

Определение содержания в плазме крови  $\alpha_2$ -макроглобулинов осуществлялось по методике К.М. Веремеенко и соавт. (1988) у собак с новообразованиями молочной железы (злокачественные – 16 и доброкачественные – 19 животных).

Цель исследования – определить степень изменения уровня в крови  $\alpha_2$ -макроглобулина при опухолевом поражении разных форм молочной железы у собак.

#### **Результаты исследований**

При злокачественных опухолях молочной железы у собак уровень  $\alpha_2$ -макроглобулина превышал физиологические показатели у 10 животных (62,5 %), был снижен у 5 пациентов (31,25 %), существен-

но не отличался от нормативов здоровых собак в одном случае (6,25 %).

Доброкачественное течение неоплазийного процесса характеризовалось увеличением содержания  $\alpha_2$ -макроглобулина лишь у 8 онкобольных (42,11 %), уменьшением – у 6 собак (31,58 %), в 5 случаях (26,31 %) нарушения выявлены не были.

Таким образом, можно утверждать, что опухолевое поражение молочной железы у собак обуславливает нарушения уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина. Причём, как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях падение его концентрации регистрируется примерно у одинакового количества пациентов (соответственно 31,25 и 31,58%). Однако повышение констатируется значительно чаще в первом случае (62,5 против 42,11 %), колебания в пределах физиологической нормы – во втором (26,31 против 6,25 %) (рис. 1).

Согласно анализу концентрации  $\alpha_2$ -макроглобулина по отдельным пациентам, у собак с повышенным содержанием данного показателя он колебался в пределах: злокачественные неоплазии – 1,50 – 9,28 г/л; доброкачественные – 1,73 – 3,43 г/л, при средних показателях соответственно  $2,94 \pm 0,57$  и  $2,53 \pm 0,57$  г/л (рис. 2).

Развитие опухолевого поражения молочной железы со снижением уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина характеризуется следующими данными: злокачественные новообразования -  $0,91 \pm 0,32$  г/л (min-max: 0,66 – 1,31 г/л); доброкачественные неоплазии -  $0,83 \pm 0,31$  г/л (min-max: 0,42 – 1,2 г/л) (рис. 3).

Таким образом, в отношении числовой выраженности изменений  $\alpha_2$ -макроглобулина у животных со злокачественными и доброкачественными новообразованиями достоверная разница выявлена не была, хотя направленность нарушений свидетельствует о более выраженной воспалительной составляющей неоплазийного процесса.

При анализе концентрации данного показателя у собак с онкопатологией и клинически здоровыми установлена достоверная разница: при повышении уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина составляли (соответствен-

но: злокачественные / доброкачественные)  $2,94 \pm 0,57 / 2,53 \pm 0,57$  г/л ( $p < 0,01$ ); снижении  $- 0,91 \pm 0,32 / 0,83 \pm 0,31$  ( $p < 0,01$ ).

Полученные результаты согласуются с результатами других исследователей, согласно которым  $\alpha_2$ -макроглобулин оказывает существенное влияние на коагуляцию и фибринолиз, а также течение воспалительной реакции [7], инициирует пролиферативную и антиапоптозную сигнализацию [8]. При этом основное значение имеет не факт наличия данного белка в биологических жидкостях, а своевременное изменение их концентрации или конформационного состояния на каждой стадии развития воспалительного процесса [9].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важности контроля содержания  $\alpha_2$ -макроглобулина, который является одним из звеньев гемостазиологического баланса, задействованного во взаимоотношениях «организм-опухоль».

#### Выводы

1. Опухолевые поражения молочной железы у собак сопровождаются достоверными изменениями уровня  $\alpha_2$ -макроглобулина, которые при злокачественных новообразованиях у 62,5 % животных характеризовались повышением содержания данного показателя.

2. Плазменные концентрации  $\alpha_2$ -макроглобулинов отражают степень распространения злокачественного неоплазийного процесса в молочной железе у собак, что позволяет использовать его показатели в качестве диагностических и прогностических маркеров неоплазии.

#### Библиографический список

1. Maruyama, H. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor / H. Maruyama, T. Miura, M. Sakai, H. Koie, Y. Yamaya, H. Shibuya, T. Sato, T. Watari, A. Takeuchi, M. Tokuriki, A. Hasegawa // Journal of Veterinary Medical Science. – 2004.

– Vol. 66(5). – P. 573

2. Промзелева, Н.В. Белки семейства макроглобулинов при раке молочной железы / Н.В. Промзелева, В.Н. Зорина, Н.А. Зорин // Вопросы онкологии. – 2012. - № 5. – С. 688 – 690.

3. Hibbetts K. An overview of Proteinase Inhibitors / K. Hibbetts, B. Hines, D. Williams // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 1999. – Vol. 13, Iss. 4. – P.302–308.

4. Ellis V. Inhibition of human factor Xa by various plasma protease inhibitors / V. Ellis, M. Scully, I. Macgregor, V. Kakkar // Biochim. Biophys. Acta. - 1982. – Vol. 701. – P. 24–31.

5. Laemmle B. Plasmapre-kallikrein, factor XII, antithrombin III, C1-inhibitor and alpha-2-macroglobulin in critically ill patients with suspected disseminated intravascular coagulation (DIC) / B. Laemmle, T. Tran, R. Ritz, F. Duckert // Am. J. Clin. Pathol. – 1984. – Vol. 82. – P. 396–404.

6. Рублено, М.В. Значення гемостазіологічного статусу у комплексній оцінці пухлинного ураження молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб.наук. праць ХДЗВА. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2013. – Вип. 26, Ч. 2. – С. 109 – 112.

7. Kanoh Y. Levels of acute inflammatory biomarkers in advanced prostate cancer patients with  $\alpha_2$ -macroglobulin deficiency / Y. Kanoh, H. Ohtani [et al.] // Int. J. Oncol. – 2011. – V. 39(6). – P. 1553-1558.

8. Misra U.K. Loss of cell surface TFII-I promotes apoptosis in prostate cancer cells stimulated with activated  $\alpha_2$ -macroglobulin / [Misra U.K., Mowery Y.M., Gawdi G., Pizzo S.V.] // J. Cell. Biochem. – 2011. – V. 112(6). – P. 1685-1695.

9. Зорин Н.А. Роль семейства макроглобулинов в регуляции воспалительных реакций / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина // Биомед. химия. – 2006. – Т.52, Вып. 3. – С. 229-238.