

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СУК ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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, тромбоциты, система гемостаза.

Нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у онкобольных животных в ветеринарной медицине изучены не достаточно, в то время как в гуманной медицине доказана их важная роль в патогенезе данной патологии. Проведенные нами исследования содержания тромбоцитов свидетельствуют о том, что развитие злокачественных новообразований молочной железы у сук сопровождается снижением их уровня по отношению к клинически здоровым животным. В частности, на момент первичного осмотра собак, количество тромбоцитов у пациентов с доброкачественными неоплазиями составляло $360,1 \pm 20,5 \times 10^9/\text{л}$, злокачественными - $306,8 \pm 19,7 \times 10^9/\text{л}$. Можно предположить, что снижение количества тромбоцитов обусловлено повышенной их агрегационной активностью, что характерно для опухолевого процесса. После хирургического вмешательства регистрировали незначительное уменьшение содержания тромбоцитов у животных обеих групп, которое сменялось постепенным их повышением. Причём, на 14 сутки их уровень приближался к дооперационному (составлял соответственно $353,9 \pm 19,9 \times 10^9/\text{л}$ и $314,7 \pm 18,4 \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, установлено, что развитие злокачественного опухолевого поражения вызывает тромбоцитопению, которую можно рассматривать как один из факторов неблагоприятного прогноза. Учитывая роль тромбоцитов в патогенезе рака, в комплексную схему лечения необходимо включать антиагреганты.

Введение

Особое значение системы гемостаза в онкологии определяет её участие в процессе роста и метастазирования новообразования, увеличении риска послеоперационных тромбоэмболических осложнений. Существующие на сегодня скрининговые методы исследования системы гемостаза направлены на определение активности плазменных факторов свёртывания крови, но не учитывают состояние сосудисто-тромбоцитарного звена. Тромбоциты, связующее звено тромбоцитарного, сосудистого и плазменного механизмов системы гемостаза, являются центрами формирования гемостатического тромба [1, 2].

Проведенные исследования механизмов тромбообразования и метастазирования в онкологической практике убедительно показывают важную роль тромбоцитов в этих процессах. В частности, активированные тромбоциты создают благоприятные условия для метастазирования неоплазийных клеток, участвуя в образовании вокруг очагов поражения тромбоцитарно-фибринозной оболочки, которая защищает от иммунного надзора. Факторы роста, выделяемые тромбоцитами, могут быть использованы опухолевыми клетками для роста. Большие по размерам агрегаты тромбоцит-неоплазийная клетка могут стать причиной закупорки сосудов

и нарушения микроциркуляции крови [3].

Необходимо отметить, что в ветеринарной медицине патогенетическая значимость тромбоцитов у пациентов с новообразованиями не изучена, а представленная в открытой печати информация разрознена, не систематизирована. Поэтому исследования в данном направлении позволят не только лучше понять механизмы онкогенеза, но и предложить эффективные лечебные протоколы.

Учитывая представленное выше, была поставлена **цель исследования** – изучить содержание тромбоцитов в крови у сук с неоплазиями молочной железы в дооперационный период, а также их динамику после хирургического вмешательства.

Объекты и методы исследований

Запланированные исследования проводились в условиях кафедры хирургии и акушерства сельскохозяйственных животных Днепропетровского государственного аграрно-экономического университета и государственной больницы ветеринарной медицины Бабушкинского и Жовтневого районов г. Днепропетровска, а также кафедры хирургии и болезней мелких домашних животных Белоцерковского национального аграрного университета на протяжении 2014 – 2015 годов.

На первом этапе проводили сбор анамне-

Таблица 1

Динамика количества тромбоцитов в крови при новообразованиях молочной железы у суки ($\times 10^9/\text{л}$)

	Злокачественное новообразование	Доброкачественное новообразование
Физиологическая норма	250 – 550	
Клинически здоровые животные	392,5 \pm 21,3	
Дооперационные показатели	306,8 \pm 19,7**•	360,1 \pm 20,5
Послеоперационный период (сутки)		
1	290,3 \pm 15,3**•	338,6 \pm 16,9*
3	295,5 \pm 16,8**	339,8 \pm 20,1*
7	310,5 \pm 19,0*	344,2 \pm 18,0*
10	308,6 \pm 16,2*•	352,4 \pm 19,8
14	314,7 \pm 18,4*	353,9 \pm 19,9

*• - $p < 0,05$; ** •• - $p < 0,01$

* – больные/клинически здоровые животные;

• - злокачественные/доброкачественные опухоли

за, клиническое обследование поступивших пациентов и отбор проб крови для исследования. На втором этапе осуществляли хирургическую экстирпацию опухолей молочной железы, патологически изменённая ткань использовалась для гистологической верификации неоплазий. В послеоперационный период отбор проб крови проводили на первые, третьи, седьмые, десятые и четырнадцатые сутки. В качестве контроля выступали клинически здоровые собаки, у которых определяли содержание тромбоцитов.

В группы входили суки в возрасте 8 – 11 лет различных пород и метисы: контрольная – 35 клинически здоровых животных, опытные – по 50 собак (соответственно со злокачественными и доброкачественными новообразованиями).

Результаты исследований

Проведенные исследования (табл. 1) свидетельствуют о том, что на момент поступления животных с новообразованиями в клинику ветеринарной медицины и проведения исследований крови, уровень тромбоцитов находился в пределах физиологической нормы, хотя по отношению к клинически здоровым собакам был снижен (составлял при злокачественных неоплазиях 306,8 \pm 19,7 $\times 10^9/\text{л}$, доброкачественных – 360,1 \pm 20,5 $\times 10^9/\text{л}$). Только у 14,3 % (5 пациентов), при размерах опухолей более 10 см, регистрировали выраженную тромбоцитопению (концентрация тромбоцитов колебалась от 160,4 \pm 15,0 до 190,2 \pm 17,9 $\times 10^9/\text{л}$).

Средние уровни тромбоцитов имели статистическую достоверность ($p < 0,05$) в группах: злокачественные/доброкачественные, злокаче-

ственные/клинически здоровые животные.

Через сутки после удаления опухолей молочной железы у пациентов, не зависимо от злокачественности, констатировали незначительное снижение содержания тромбоцитов: при доброкачественных неоплазиях до 338,6 \pm 16,9 $\times 10^9/\text{л}$, злокачественных – до 290,3 \pm 15,3 $\times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем наблюдалась динамика стабилизации уровня данного маркера. К моменту окончания эксперимента (14 сутки), концентрация тромбоцитов достигала дооперационных границ, но была ниже показателей клинически здоровых животных (доброкачественные новообразования - 353,9 \pm 19,9 $\times 10^9/\text{л}$, злокачественные - 314,7 \pm 18,4 $\times 10^9/\text{л}$).

Необходимо отметить, что в послеоперационный период достоверная разница концентрации тромбоцитов между опытными группами отмечена только в первые сутки ($p < 0,05$).

Таким образом, концентрация тромбоцитов у животных с доброкачественными неоплазиями существенно не отличалась от показателей клинически здоровых животных, за исключением раннего послеоперационного периода (1 – 7 сутки). В то же время, злокачественный процесс на протяжении всего периода наблюдения характеризовался тромбоцитопенией, статистически достоверной по отношению к здоровым собакам.

Результаты наших исследований подтверждают наблюдения других учёных, указывающих на то, что выраженная тромбоцитопения при неоплазиях является показателем неблагоприятного прогноза [4, 5], регистрируясь, как правило, у животных с новообразованиями

селезёнки, костного мозга; локализованными большими опухолями или при метастазировании процесса [6]. Видимо, поэтому статистически достоверное снижение количества тромбоцитов констатируют в среднем у 10 % пациентов со злокачественными поражениями тканей [7].

Вышеуказанные результаты, а также наши ранее полученные данные [8, 9], согласуются с исследованиями в гуманной медицине [10], согласно которым посредством тромбинемии реализуется зависимость между гиперкоагуляционными механизмами и активацией перекисного окисления липидов.

Таким образом, у собак неопластические механизмы и тромбоциты оказывают взаимное влияние, которое в большинстве случаев проявляется тромбоцитопенией, обусловленной значительным повышением агрегационной активности кровяных телец и формированием тромбоцитарных агрегатов в сосудистом русле. Сформированный таким образом тромбофилический статус играет определённую роль в прогрессировании неоплазии, а также её метастазировании, что является обоснованием для применения лекарственной коррекции нарушений гемостаза, необходимой не только для уменьшения риска возникновения коагулопатий, но и повышения выживаемости пациентов.

Выводы

1. Опухолевое поражение молочной железы у сук сопровождается снижением содержания тромбоцитов в крови, при большем уровне тромбоцитопении у пациентов со злокачественными новообразованиями, что указывает на неблагоприятный прогноз.

2. Послеоперационный период характеризуется незначительными колебаниями концентрации тромбоцитов: некоторым снижением с последующим восстановлением первичных показателей на 14 сутки.

3. Динамика содержания тромбоцитов в крови является неспецифическим маркером механизмов гемостаза у пациентов с опухолевыми поражениями молочной железы, что может быть использовано в диагностике, прогнозировании «поведения» новообразования и разработке эффективных схем лечения.

Библиографический список

1. Гладиллин, Г.П. Оценка состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных раком молочной железы / Г.П. Гладиллин, И.Л. Иваненко, С.И. Веретенников, В.А. Павлов // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 36-37.

2. Гладиллин, Г.П. Изменение показателей сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза в зависимости от стадии рака молочной железы / Г.П. Гладиллин, И.Л. Иваненко, С.И. Веретенников, Н.С. Вакелова // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 50-51.

3. Шишло, Л.М. Действие опухолевых клеток карциномы шейки матки на тромбоциты человека / Л.М. Шишло, Е.В. Шамова, Е.Н. Александрова, В.И. Прохорова // Онкологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 3 (7). – С. 78-82.

4. Skorupski, K.A. CCNU for the treatment of dogs with histiocyticsarcoma / K.A.Skorupski, C.A. Clifford, M.C. Paoloni, [et al.] // J.Vet.Intern.Med.– 2007. – Vol. 21(1). – P. 121-126.

5. Wyatt, K.M. Evaluation of a manual technique for detection of neutropenia and thrombocytopenia in dogs receiving chemotherapy / K.M. Wyatt, G.L. Wyatt // J.Am.Vet.Med.Assoc. – 2002. – Vol. 220(12). – P. 1805-1806.

6. O'Donnell M.R. Platelet and fibrinogen kinetics in canine tumors / M.R. O'Donnell, S.J.Slichter, P.L.Weiden, R.Storb // Cancer Res.– 1981.- Vol. 41(4). – P. 1379-1383.

7. Grindem, C.B. Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs /C.B. Grindem, E.B.Breitschwerdt, W.T.Corbett, [et al] //J. Vet.Intern.Med.– 1994. - Vol. 8(6). – P. 400-405.

8. Рубленко, М.В. Значення оксидантного стресу в патогенезі пухлин молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Збірник наукових праць ХДЗВА. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2014. – Випуск 29, Частина 2. – С. 75-78.

9. Рубленко, М.В. Уровень растворимого фибрина при неоплазиях молочной железы у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. - № 1 (17). – С. 116-118.

10. Соловьев, В. Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки в регуляции тромбинемии при активации перекисного окисления липидов: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 03.00.04 / Челябинск. гос. мед. акад. - Челябинск, 1997. - 43 с.

EVALUATION OF THROMBOCYTIC COMPONENT OF HEMOSTATIC SYSTEM OF FEMALE DOGS WITH MAMMARY TUMOROUS LESION

Belyi D.D.

**Dnepropetrovsk state agro-economical university
49600, Ukrain, Dnepropetrovsk, Voroshilova st., 25;
Tel.:+38(0562)683377, e-mail: dmdmbelyi@mail.ru**

Key words: tumor, mammary gland, dogs, thrombocytes, hemostatic system.

Abnormalities of vascular - thrombocytic component of hemostatic system of oncology animals have not been thoroughly studied in veterinary medicine, whereas, their vital role in pathogenesis of this pathology has been proved in humane medicine. Our research on thrombocyte level shows that development of female dog mammary malignant growth is accompanied by reduction of thrombocyte level in comparison with apparently healthy animals. In particular, the thrombocyte level of patients with benign neoplasms was $360,1 \pm 20,5 \times 10^9/L$, malignant neoplasms - $306,8 \pm 19,7 \times 10^9/L$ at the time of the first examination of dogs. We can suppose that reduction of thrombocyte level is determined by their increased aggregation activity, which is typical for tumorous process. Slight reduction of thrombocyte level after surgical interference was registered in both groups, which was followed by gradual thrombocyte level increase. Moreover, this level was close to pre-surgical period by the 14th day (it was $353,9 \pm 19,9 \times 10^9/L$ and $314,7 \pm 18,4 \times 10^9/L$ accordingly). Thus, it is stated that development of malignant tumorous lesion leads to thrombocytopenia, which is considered to be one of the factors of unfavorable prognosis. Taking into account the role of thrombocytes in cancer pathogenesis, it is necessary to include antiaggregants into treatment scheme.

Bibliography

1. Gladilin, G.P. Evaluation of thrombocytic component of hemostatic system of patients with breast cancer / G.P. Gladilin, I.L. Ivanenko, S.I. Veretennikov, V.A. Pavlov // *Achievements of Modern Natural Sciences*. – 2009. – № 2. – pp. 36-37.
2. Gladilin, G.P. Parameter changes of vascular - thrombocytic mechanism of hemostatic system depending on the stage of breast cancer / G.P. Gladilin, I.L. Ivanenko, S.I. Veretennikov, N.S. Vokelova // *Achievements of Modern Natural Sciences*. – 2009. – № 7. – pp. 50-51.
3. Shishlo, L.M. Influence of tumorous cells of cervical carcinoma on thrombocytes of people / L.M. Shishlo, E.V. Shamova, E.N. Aleksandrova, V.I. Prokhorova // *Oncology journal*. – 2008. – V. 2, № 3 (7). – pp. 78-82.
4. Skorupski, K. A. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma / K.A.Skorupski, C.A. Clifford, M.C. Paoloni, [et al.] // *J.Vet.Intern.Med.* – 2007. – Vol. 21(1). – pp. 121-126.
5. Wyatt, K.M. Evaluation of a manual technique for detection of neutropenia and thrombocytopenia in dogs receiving chemotherapy / K.M. Wyatt, G.L. Wyatt // *J.Am.Vet.Med.Assoc.* – 2002. – Vol. 220(12). – pp. 1805-1806.
6. O'Donnell, M.R. Platelet and fibrinogen kinetics in canine tumors / M.R. O'Donnell, S. J. Slichter, P. L. Weiden, R. Storb // *Cancer Res.* – 1981. - Vol. 41(4). – pp. 1379-1383
7. Grindem, C. B. Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs / C.B. Grindem, E. B. Breitschwerdt, W.T. Corbett, [et al] // *J. Vet.Intern.Med.* – 1994. - Vol. 8(6). – pp. 400-405.
8. Rublenko, M. V., the Importance of oxidative stress in the pathogenesis of breast tumors in dogs / N. In. Rublenko, D. White // *problems of Zooengineering and veterinary medicine: Collection of scientific works of HGTV*. – H.: RVV HGTV, 2014. – Issue 29, Part 2. – P. 75-78.
9. Rublenko, M.V. Level of soluble fibrin in case of dog mammary neoplasia / M.V. Rublenko, D.D. Belyi // *Vestnik of AIC of Stavropol region*. – 2015. - № 1 (17). – pp. 116-118.
10. Solovev, V. G. The role of thrombocytes, erythrocytes and vascular wall in regulation of thrombinemia in case of activation of lipid peroxygenation: author's abstract of dissertation of Doctor of Medicine: 03.00.04 / Chelyabinsk state medical academy. - Chelyabinsk, 1997.- 43 p.