

УДК 618.19-006.6-005.1-636.7

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

Белый Дмитрий Дмитриевич, кандидат ветеринарных наук, доцент
кафедры «Хирургии и акушерства с-х 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 свидетельствует 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 с.-х. 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 анамнеза, 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, злокачественные / клинически здоровые животные.

Таблица 1

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

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

*• - $p < 0,05$; ** •• - $p < 0,01$

* – больные/клинически здоровые животные;

• - злокачественные/доброкачественные опухоли

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

2. Гладилин Г.П. Изменение показателей сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза в зависимости от стадии рака молочной железы / Г.П. Гладилин, 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 histiocytic sarcoma / 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.

Доцент кафедры хирургии и акушерства с.-х. животных
Днепропетровского государственного аграрно-экономического университета,
канд.вет.наук , доцент

Белый Д.Д.

EVALUATION OF THE SYSTEM PLATELET LINK HEMOSTASIS IN BITCHES DURING TUMOR DEFEAT BREAST

Bely Dmitry, candidate of veterinary sciences, associate professor of "Surgery and Obstetrics from the animal's"

*Dnepropetrovsk State Agrarian University of Economics
49600, Ukraine, Dnepropetrovsk, st. Voroshilov, 25; e-mail: dmdmbeliy@mail.ru*

Keywords: tumor, breast cancer, dogs, platelets, hemostasis system.

To date, the problem of diagnosis and treatment of dogs with mammary tumors is relevant, because of the widespread, the lack of a unified registration database, a small study of the pathogenesis of neoplasias and, as a consequence, the lack of effectiveness of the treatment. One of the sides is less studied role in the hemostatic system and further development of metastatic mammary tumors in dogs. In veterinary medicine, the study of neoplastic processes hemostatic status of the animals are rare, in most cases relate to ascertaining the facts of individual indicators of changes in the preoperative period. Given the urgency of this problem, it sets the goal of research of one of the markers is indicative of the intensity of the processes of coagulation - platelet levels in females with breast tumors, as well as their post-operative dynamics. The study of hemostatic status in dogs with mammary tumors was carried out under the Department of Surgery and Obstetrics and farm animals BNAU, Department of Surgery DGAEU. The group consisted of females aged 8 - 11 years of various breeds and mongrels: control - 35 clinically healthy animals, experienced - 50 dogs (respectively with malignant and benign tumors). Using histological studies carried out verification of neoplasias. The results indicate that a violation of the platelet concentration (of reduction) in the blood have been reported in all patients. Mean platelet levels had a statistically significant ($p < 0.05$) in groups: malignant / benign, malignant / clinically healthy animals. A day after the removal of breast tumors in patients, regardless of malignancy, noted a slight decrease in platelet count: for benign neoplasia to $338,6 \pm 16,9 \times 10^9 / l$, malignant - up to $290,3 \pm 15,3 \times 10^9 / l$. In the future, the speaker observed stabilization of the level of this marker. By the end of the experiment (14 days), platelet count reached preoperative boundaries, but was lower than in clinically healthy animals (benign tumors - $353,9 \pm 19,9 \times 10^9 / l$, malignant - $314,7 \pm 18,4 \times 10^9 / l$). Thus, in dogs neoplastic mechanisms and platelets have a mutual influence, which in most cases is manifested by thrombocytopenia, caused a significant increase in the aggregation activity of blood cells and the formation of platelet aggregates in the bloodstream. The findings demonstrate the diagnostic value of determination of platelet count in dogs with mammary tumors, can be predictive of future "behavior" of tumors and monitor the effectiveness of treatment protocols.

Bibliography

1. Gladilin G.P. Assessment of platelet hemostatic system level in patients with breast cancer / G.P. Gladilin, I.L. Ivanenko, S.I. Veretennikov, V.A. Pavlov // *Successes of modern science*. - 2009. - № 2. – P. 36-37.
2. Gladilin G.P. Changes in vascular-platelet hemostasis mechanism depending on the stage of breast cancer / G.P. Gladilin, I.L. Ivanenko, S.I. Veretennikov, N.S. Vakelova // *Successes of modern science*. - 2009. - № 7. – P. 50-51.
3. Shishlo L.M. Action tumor cell cervical carcinoma on human platelets / L.M. Shishlo, E.V. Shamova, E.N. Aleksandrova, V.I. Prokhorov // *Journal of Cancer*. - 2008. - T. 2, № 3 (7). - P. 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). – 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. Rublenko M.V. The value of oxidative stress in the pathogenesis of breast tumors in dogs / M.V. Rublenko, D.D. Bely // *Problems zooengineering and veterinary medicine: Zb.nauk. works K SZVA*. - H.: RIO K SZVA, 2014. - Vol. 29(2). - P. 75 - 78.
9. Rublenko M.V. The level of soluble fibrin with neoplasia breast dogs / M.V. Rublenko, D.D. Bely // *AIC Bulletin Stavropol.* - 2015. - № 1 (17). - P. 116-118.
10. Soloviev V.G. Role of platelets, red blood cells and the vascular wall in the regulation thrombinemia activation of lipid peroxidation: abstract dis. ... *Doctors of medical sciences: 03.00.04 / Chelyabinsk. state. honey. acad.* - Chelyabinsk, 1997.- 43 p.