

УДК 619.617:616-006:636.7

Білий Д.Д., к. вет. н., доцент ©

Дніпропетровський державний аграрний університет

Шаганенко В.С., к. вет.х наук, асистент

Білоцерківський національний аграрний університет

ФІБРИНОГЕН У КОМПЛЕКСНІЙ ОЦІНКІ НЕОПЛАЗІЙНОГО ПРОЦЕСУ ЗА ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СОБАК

Проведено аналіз вмісту фібриногену за пухлин молочної залози у собак. Встановлено зрушення гемостазіологічного балансу як у бік підвищення, так і зниження концентрації зазначеного показника. В обох випадках більш вираженими вони були за злоякісного перебігу процесу: середній рівень гіперфібриногенемії становив $6,27 \pm 3,38$ г/л, гіпофібриногенемії – $0,96 \pm 0,16$ г/л; за доброякісних уражень вміст – $3,66 \pm 0,75$ та $1,42 \pm 0,34$ г/л, відповідно.

Ключові слова: пухлини, молочна залоза, собаки, гемостазіологічний баланс, фібриноген.

Вступ. Попередніми нашими дослідженнями встановлено тісний взаємозв'язок пухлинного процесу та гемостазіологічного статусу, основні закономірності порушень згортання та лізису крові [2].

На сьогодні доведена важлива та багатогранна роль фібриногену та його метаболітів у патогенезі пухлинного ураження. Зокрема, він є найважливішим чинником, що визначає метастатичний потенціал циркулюючих пухлинних клітин. Адгезуючись на знаходячись на поверхні пухлинних клітин, захищає їх від лімфокінін-активних атак з боку імунної системи [3]. Крім того, фібриноген приймає участь у перифокальному запаленні, яке розвивається навколо вогнища неоплазійного ураження молочної залози [1]. Водночас зазначається [5] доцільність проведення консервативних заходів із направленим впливом на окремі гемостатичні фактори, що може бути корисним у стримуванні метастазування новоутворень.

Приймаючи до уваги той факт, що пацієнти онкологічного профілю відносяться до категорії із високими ризиком та частотою тромботичних ускладнень внаслідок оперативного втручання, питання дохірургічної корекції гемостазіологічного балансу є актуальним.

Мета дослідження – провести аналіз вмісту фібриногену в доопераційний період у собак з пухлинними ураженнями молочної залози.

Матеріал і методи дослідження. Проведено аналіз гемостазіологічного балансу у собак, які надходили до клінік ветеринарної медицини м. Дніпропетровська із пухлинами молочної залози. У тварин був встановлений місцево поширений неоплазійний процес молочної залози, підтверджений

гістологічно: у 21 пацієнта діагностовано злоякісний перебіг, 24 – доброякісний.

При цьому визначали загальну тенденцію (абсолютну зміну) до підвищення/зниження рівня фібриногену, а також відносні зрушення зазначеного гемостатичного фактору порівняно із фізіологічними показниками. Дослідження концентрації фібриногену в доопераційний період проводили за методом В.О. Беліцера зі співавт. (1997).

Результати дослідження. Як свідчить аналіз вмісту фібриногену при неоплазійному ураженні молочної залози у собак за злоякісного процесу із 21 тварин у 16 пацієнтів реєстрували підвищення його концентрації (76,19 %), у 4 – зниження (19,05 %), у однієї – рівень фізіологічної норми (4,76 %). За доброякісних пухлин молочної залози (діагностували у 24 сук) зазначені зміни констатували у 13 (54,17 %), 10 (41,67 %), 1 (4,16 %) собак, відповідно (таб. 1).

Враховуючи значення рівня фібриногену як маркера згортання крові, аналіз його концентрації за новоутворень молочної залози у собак свідчить про те, що за злоякісного перебігу у абсолютній більшості випадків та приблизно у половини тварин із доброякісними неоплазіями, мала місце гіперфібриногенемія, яка є однією з ознак гіперкоагуляційного синдрому.

Таблиця 1

Структура змін рівня фібриногену за новоутворень молочної залози у собак (%)

Зниження	Фізіологічна норма	Підвищення
Злоякісні неоплазії (n= 21)		
19,05	4,76	76,19
Доброякісні пухлини (n= 24)		
41,67	4,16	54,17

У пацієнтів із новоутвореннями, у яких не виявлено зрушень гемостазіологічного статусу, реєстрували наступні показники: за злоякісних уражень – 2,23 г/л, доброякісних – 2,10 г/л.

При зниженні концентрації фібриногену в собак за злоякісних новоутворень молочної залози вона становила – 43,64 % ($0,96 \pm 0,16$ г/л), доброякісних – 64,55 % ($1,42 \pm 0,34$ г/л) порівняно з фізіологічною нормою – $2,2 \pm 0,1$ г/л, (рис. 1). Уміст фібриногену в першому випадку коливався у межах 0,8 – 1,1 г/л, другому – 0,9 – 1,89 г/л.

Таким чином, за злоякісного ураження реєструється достовірно більше зниження рівня даного показника гемокоагуляції ніж за доброякісного ($p < 0,01$). Зазначені зрушення характеризують коагулопатію вживання, коли внаслідок тривалого впливу чинників відбувається виснаження системи гемокоагуляції.

Важливо відзначити наявність достовірної різниці у концентрації фібриногену за його підвищення: у собак із злоякісним процесом вона складала у середньому $6,27 \pm 3,38$, із доброякісним – $3,66 \pm 0,75$ г/л, $p < 0,01$ (рис. 1).

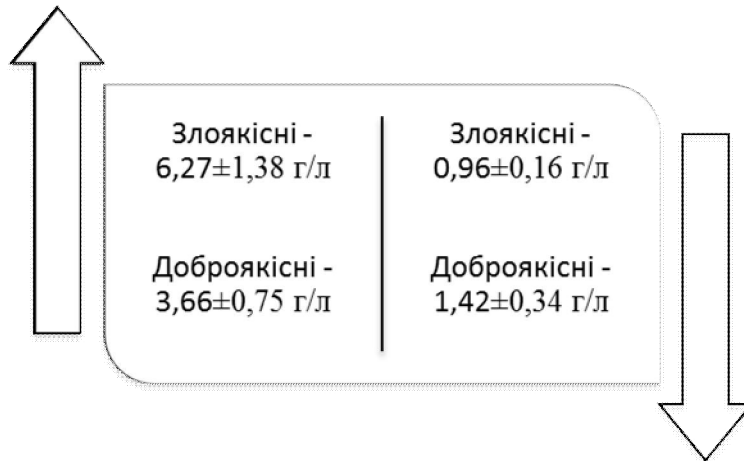


Рис. 1. Вектори зміни рівня фібриногену у собак залежно від типу неоплазій молочної залози

Встановлено, що злоякісний перебіг, який супроводжувався підвищенням вмісту фібриногену характеризувався у 93,75 % пацієнтів перевищенням нормативного показнику більше, ніж на 50 % (>3,3 г/л) і лише у 6,25 % випадків – знаходиться у межах 40 % (2,86 – 3,08 г/л). За доброякісного онкогенезу молочної залози рівень фібриногену був вищим за фізіологічний на 50 та більше відсотків у 69,23 % собак; у 7,69 % тварин збільшення його концентрації знаходилось у межах 10 % (2,2 – 2,42 г/л), 30 % (2,64 – 2,86 г/л), 50 % (3,08 – 3,3 г/л) (рис. 2).

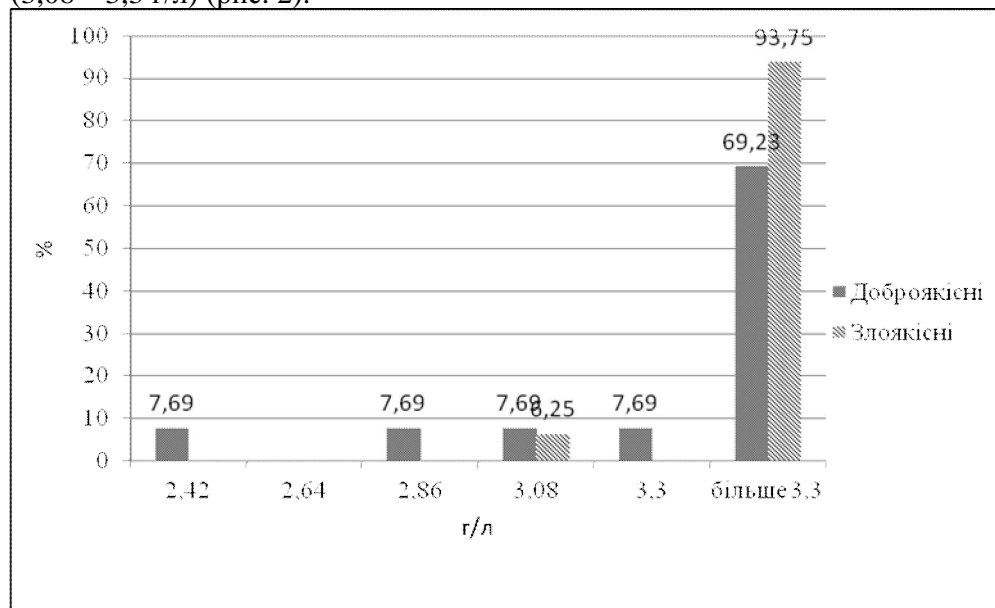


Рис. 2. Структура підвищення рівня фібриногену в собак із неоплазіями молочної залози

Баланс фібриногену за зниження його рівня за злоякісного ураження у 75 % пацієнтів знаходився нижче 1,1 г/л (падіння складало більше 50 %), у інших 25 % – концентрація фібриногену коливалась у межах 1,1 – 1,32 г/л. За доброякісних неоплазій подібні зміни (в першому та другому випадках) зареєстровані лише у 30 % собак (рис. 3).

Таким чином, можна констатувати, що за злоякісного процесу, порівняно із доброякісним, незалежно від напрямку зміни рівня фібриногену (підвищення або зниження відносно фізіологічної норми) зрушення були вірогідно більш виражені. Отримані результати узгоджуються із даними інших дослідників, зокрема, O'Donnell M.R. et al. [4], згідно яких за злоякісних пухлин молочної залози у собак підвищення вмісту фібриногену констатували у більшості пацієнтів (у 44 із 53).

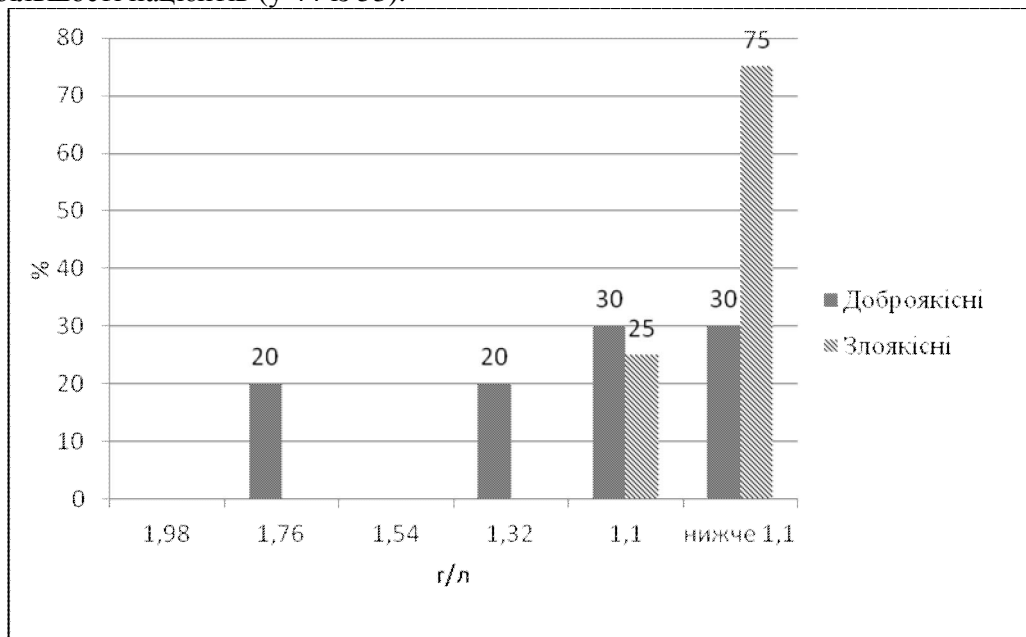


Рис. 3. Структура зниження вмісту фібриногену за пухлин молочної залози в собак

Висновки. 1. У собак за новоутворень молочної залози реєструються порушення гемостазіологічного балансу, найбільш виражені за злоякісних пухлин (середній рівень гіперфібриногенемії становив $6,27 \pm 3,38$ г/л, гіпофібриногенемії – $0,96 \pm 0,16$ г/л) порівняно із доброякісними ураженнями, за яких уміст даного показника становив $3,66 \pm 0,75$ та $1,42 \pm 0,34$ г/л, відповідно.

2. За новоутворень молочної залози у собак до схеми діагностичних заходів доцільно включати дослідження гемостазіологічного профілю.

Література

1. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 1. – С. 84-90.

2. Рубленко 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.

3. Lee S.Y. Role of Fibrinogen Covalently Associated with Cell Membrane in Blood-Borne Lung Tumor Colony Formation of Murine Mammary Carcinoma Cells / S.Y. Lee, L.O. Park, S.-H. Suk // Oncology. – 2000. – V. 59. – P. 238-244

4. 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. – V. 41(4). – P. 1379-83.

5. Palumbo J.S. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells / J.S. Palumbo, K.W. Kombrinck, A.F. Drew, T.S. Grimes, J.H. Kiser, J.L. Degen, T.H. Bugge // Blood. – 2000. – V. 96. – № 10. – P. 3302-3309.

Summary

Beliy D., Shaganenko V.

FIBRINOGEN IN INTEGRATED EVALUATION OF ONCOLOGIC PROCESS IN MAMMARY GLANDS OF DOGS

The analysis of the content of fibrinogen by breast tumors in dogs. Established balance of hemostasis shift the balance in the direction of increasing and reducing the concentration of this indicator. In both cases, they were more pronounced for the malignant course of the process: the average high level of fibrinogen has made $6,27 \pm 3,38$ g/l, low level of fibrinogen – $0,96 \pm 0,16$ g/l in benign lesions of the contents of this index were respectively $3,66 \pm 0,75$ and $1,42 \pm 0,34$ g/l.

Key words: tumor, mammary gland, dogs, balance of hemostasis, fibrinogen.

Рецензент – д.вет.н., професор Хомин Н.М.

УДК 619:616.24-002:636.4:612.015

Вікуліна Г.В., к. вет. н. (vgv.14.vet@mail.ru),
Боровков С.Б., к. вет. н. (serg_b78@mail.ru), доценти ©
Харківська державна зооветеринарна академія

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЕЧІ ПОРОСЯТ, ХВОРИХ НА БРОНХОПНЕВМОНІЮ

Хронізація запального процесу легень, на відміну від початкового етапу, характеризується підвищеною екскрецією оксипроліну, уронових кислот з сечею, що є показником залучення до патологічного процесу біополімерів сполучної тканини легень, компоненти яких підлягають деструкції та перебудові, що призводить до фіброзу бронхіальної системи і легеневої тканини. Отже, показники стану біополімерів сполучної тканини дозволяють визначити стадію патологічного процесу, оцінити ефективність комплексу лікувальних заходів.

Ключові слова: *сполучна тканина, сеча, поросята, бронхопневмонія*

Вступ. Дослідження сечі є невід'ємною частиною у комплексі методів при постановці діагнозу та контролю за ефективністю лікування тварин. Особливо це стосується захворювань, пов'язаних з порушеннями обміну у сполучній тканині [1, 2]. У сечі, в ряді випадків, відбуваються істотні зміни екскреції кінцевих продуктів метаболізму органічної фази сполучної тканини, зокрема оксипроліну, уронових кислот та мінеральних компонентів – кальцію і фосфору. Зміна інтенсивності їх екскреції з сечею, за даними Р.В. Меркур'євої [3], поряд із клінічною картиною захворювання, є важливим діагностичним тестом за деяких хвороб, основний патогенетичний ефект яких пов'язаний з порушенням обміну у сполучній тканині.

Матеріал і методи. Дослідження виконувались на базі господарства СТОВ «Довжик» Золочівського району Харківської області. Об'єктами досліджень були поросята віком 2 місяці з клінічними симптомами бронхопневмонії у кількості 6 голів. Ця група була створена для визначення реакції біополімерів сполучної тканини легень на запальний процес за відсутності лікування. Тварин обстежували загальноклінічними методами, на підставі яких проводили підбір поросят з урахуванням анамнезу, віку та клінічного стану. Сечу, отриману у тварин цієї групи під час фізіологічного сечовипускання, досліджували дворазово (на початку та на 22 день досліду). З метою вивчення реактивності біополімерів сполучної тканини та виділення їх складових під час запалення у сечі поросят визначали: оксипролін – за методом А.А. Крель і Л.М. Фурцевої [4, 5]; уронові кислоти – за специфічною реакцією з карбазолом [3]; кальцій – з індикатором мурексидом [6]; фосфор за відновленням фосфорно-молібденової кислоти [6, 7]. Біохімічні дослідження

сечі виконувались на базі біохімічної лабораторії Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМНУ м. Харкова.

Результати дослідження. Вивчення біохімічних показників сечі клінічно здорових поросят різного віку, що характеризують стан біополімерів сполучної тканини в організмі, нами було досліджено та описано раніше [стаття Львів].

Індикатором метаболізму біополімерів сполучної тканини, а саме основного структурного білка – колагену, є оксипролін – специфічна “мітка” колагену. За даними літератури, рівень оксипролінурії залежить, у першу чергу, від віку; зокрема, він є найбільший у здорових дітей у віці 8–14 років, що пов'язано з їх інтенсивним ростом, і поступово знижується до рівня, який стабілізується, близько 22–24-річного віку, коли відбувається “закриття” зон росту довгих кісток [1]. У дітей, хворих на гостру пневмонію, Б.П. Нікітін [1] досліджував у динаміці вміст білокзв'язаного оксипроліну плазми крові та загального оксипроліну сечі. У частини хворих було встановлено підвищення білокзв'язаного оксипроліну у сироватці крові, в інших – зниження його рівня. У той же час вміст оксипроліну знижувався в сечі усіх пацієнтів. Його підвищення відбувалося тільки наприкінці захворювання. Аналогічні висновки були зроблені і G.M. Tebenchuk [9], який при дослідженні екскреції оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пневмонії виявив його зниження. У дорослих пацієнтів, за даними М.А. Осадчук [10], за гострої пневмонії лише в поодиноких хворих відбувалося підвищення ступеню оксипролінурії. Але даних про вміст оксипроліну та уронових кислот у сечі свиней ми не знайшли як у нормі, так і за бронхопневмонії. Тому нами було проведено дослідження вмісту кінцевих метаболітів обміну колагену та ГАГ – оксипроліну та уронових кислот, а також рівня екскреції кальцію і фосфору з сечею хворих поросят (табл. 1).

Таблиця 1

Показники сечі у дослідній групі поросят (Lim; M±m)

Показник	Контрольна група (n=5)	Хворі поросята на початку досліджу (n=6)	Ступінь вірогідності, p<
Оксипролін, мг/л	51,3–79,1 65,2±5,4	52,6–63,4 58,0±2,2	0,5
Уронові кислоти, мг/л	4,7–9,9 7,3±1,0	6,5–8,9 7,7±0,5	0,5
Кальцій, мг/л	99,3–426,3 262,8±63,6	105,7–327,2 216,5±45,2	0,5
Фосфор, г/л	0,3–0,9 0,6±0,1	1,0–1,5 1,2±0,1	0,01

При порівнянні поросят 2-місячного віку обох груп (дослідної і контрольної) видно, що на початку досліджень не спостерігалось вірогідної різниці концентрації у сечі оксипроліну, уронових кислот і кальцію ($p>0,05$), що свідчило про відсутність деструкції колагенових та еластинових волокон сполучної тканини легень на ранній стадії захворювання. Проте нами встановлено вірогідне підвищення ($p<0,01$) екскреції з сечею фосфору у 2 рази у

поросят дослідної групи. Зазвичай, підвищення концентрації фосфатів у сечі спостерігається як наслідок розвитку ацидотичного стану організму [11], виникнення якого зумовлено розвитком порушення газообміну за пневмонії.

У роботі Н.В. Сиромятникової [12] стверджується, що на другому тижні гострого перебігу пневмонії підвищується екскреція оксипроліну з сечею, а високі показники оксипроліну, гаптоглобіну і мукопротеїнів у сироватці крові є показником несприятливого прогнозу захворювання. Значно менше відомостей про зміни ГАГ, особливо про інтенсивність виведення цих сполук із сечею за хвороб легень. Вона наводить дані про підвищення екскреції з сечею ГАГ приблизно у 1,5 раза, порівняно з віковою нормою. Але даних про вміст оксипроліну та уронових кислот у сечі свиней ми не знайшли як у нормі, так і за бронхопневмонії.

Нами було досліджено рівень екскреції кінцевих метаболітів обміну колагену та ГАГ із сечею поросят дослідної групи на 22 день від початку досліджень (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні екскреції сполучнотканинних метаболітів серед хворих поросят

Показник	Початок дослідю (n=6)	22 день дослідю (n=4)	Рівень вірогідності, p<
Оксипролін, мг/л	58,0±2,2	108,3±5,6	0,001
Уронові кислоти, мг/л	7,7±0,05	11,9±1,2	0,01
Кальцій, мг/л	216,5±45,2	278,5±54,8	-
Фосфор, г/л	1,2±0,15	0,8±0,17	-

На 22 добу дослідю ми спостерігали вірогідне підвищення екскреції оксипроліну у 1,9 рази (p<0,001) і уронових кислот у 1,5 рази (p<0,01). Вважаємо, що це свідчить про хронізацію запалення у легенях і подальшу деструкцію біополімерів сполучної тканини легень. Вміст кальцію відрізнявся значною варіацією даних, і вірогідної різниці встановити не вдалося, а вміст фосфору залишався на однаковому рівні з початком захворювання.

Висновки. Таким чином, за початкової стадії гострого перебігу бронхопневмонії оксипролін і уронові кислоти не виводяться з організму поросят у підвищеній кількості. В міру хронізації процесу за відсутності відповідного лікування відбувається деструкція як протеогліканів, так і колагену у легенях, що супроводжується збільшенням екскреції оксипроліну та уронових кислот з сечею. Вміст кальцію і фосфору у сечі поросят на 22 день захворювання залишається у межах норми. Отже, за цими даними можна оцінити ступінь деструкції біополімерів сполучної тканини легень поросят на різних стадіях розвитку патологічного процесу.

Література

1. Никитин Б.П. Содержание оксипролина в моче и крови при острой пневмонии у детей / Б.П. Никитин, В.Н. Потапова, В.Я. Устинова [и др.] // Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. – Л., 1979. – С. 92.

2. Fujita T. Bone and bone related biochemical examinations. Significance of measurement of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, corrected calcium and urine calcium // Clin Calcium. – 2006. – V. 16 (6). – P. 898–903.
3. Меркурьева Р.В. Сравнительная оценка методов определения гликозаминогликанов мочи / Р.В. Меркурьева, М.Р. Гусева // Лаб. дело. – 1974. – № 3. – С. 162–167.
4. Гапузов В.В. Определение оксипролина в суточной моче / В.В. Гапузов // Лаб. дело. – 1990. – №30. – С. 43–45.
5. Крель А.А. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике / А.А. Крель, Л.Н. Фурцева // Вопр. мед. хим. – 1968. – Т. 14. – Вып. 6. – С. 635–640.
6. Покровский А.А. Определение кальция в моче методом комплексонометрического титрования с индикатором мурексидом (по Гринблату и Хартману) / А.А. Покровский // Биохим. методы исследования. – М., 1969. – С. 418–419.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – [2-е изд.]. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 920 с., ил.
8. Вікуліна Г.В. Біохімічні показники стану сполучної тканини в сечі поросят різного віку / Г.В. Вікуліна, Д.В. Кібкало // Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. – Т. 11, № 2 (41). – Ч. 2. – Львів, 2009. – С. 42–45.
9. Tebenchuk GM. Oxypoline in urine and blood in acute respiratory infections in young children // Pediatrics. – 1971. – V. 50 (9). – P. 69–72.
10. Осадчук М.А. Доклиническая диагностика пневмосклероза у больных затяжной пневмонией / М.А. Осадчук // Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. – Л., 1979. – С. 92–93.
11. Біохімічні показники в нормі і при патології / [Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків та ін.]; за ред. О.Я. Склярєва. – К.: Медицина, 2007. – 320 с.
12. Козлов И.А. Метаболические функции легких / И.А. Козлов, М.А. Выжшина, М.Л. Бархи // Анестезиология и реаниматология. – 1983. – № 1. – С. 67–76.

Summary

Chronization of inflammatory process in lungs, unlike the initial stage, characterized by an increase excretion of oxypoline, uronic acids with urine that is the index of bringing in to the pathological process of biopolimers of connective tissue of lungs, the components of that are subject to destruction and alteration that results in fibrosis of the bronchial system and pulmonary tissue. Thus, the indexes of the state of biopolimers of connective tissue allow to define the stage of pathological process, estimate efficiency of complex of curative measures.

Рецензент – д.вет.н., профессор Гунчак В.М.