

**БІЛИЙ Д.Д.**, канд. вет. наук  
*Дніпропетровський державний аграрний університет*  
**РУБЛЕНКО М.В.**, академік НААН  
**ШАГАНЕНКО В.С.**, канд. вет. наук  
*Білоцерківський національний аграрний університет*

## **ГЕМОСТАЗОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У СОБАК ЗА РІЗНИХ РОЗМІРІВ ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

У статті наведено результати вивчення порушень показників системи гемостазу за новоутворень молочної залози у собак. Встановлено залежність розмірів пухлинних уражень та рівня змін основних гемостазологічних показників (зокрема, збільшення величини неоплазій прямо пропорційне ступеню порушення механізмів згортання та фібринолізу), що дозволяє застосовувати їх як один із прогностичних факторів за цієї патології. За збільшення розмірів неоплазій молочної залози у собак встановлено зростання рівня злоякісності новоутворень, що підтверджено дослідженнями гемостазологічного статусу хворих тварин та клінічними даними.

**Ключові слова:** гемостаз, розмір пухлини, собаки

**Постановка проблеми.** Поряд із такими чинниками як вік тварини, ожиріння, гормональний статус, що належать до прогностичних критеріїв за неоплазій молочної залози, важливим прогностичним фактором є їх розмір. Згідно з аналізом [1-3], у більшості випадків за значних розмірів пухлин молочної залози у собак, гістологічно доведено їх злоякісність та зменшення частоти виживаності. Зокрема, собаки з неоплазіями, меншими за 3 см, мають достовірно більшу виживаність [4]. За даними [5], розмір пухлини також виявився найбільш важливим прогностичним фактором – за розмірів менших 4,1 см зареєстровано достовірно більшу виживаність ( $p = 0,0007$ ) та меншу ймовірність рецидиву ( $p = 0,0005$ ).

Водночас інформація щодо значущості такого клінічного показника, як величина новоутворення, поодинокі, а питання його взаємозв'язку із порушеннями системи гемостазу мало вивчене.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Поширення неоплазій пов'язують зі станом гіперкоагуляції, розвитком різних типів тромбоемболій, які свідчать про достатньо очевидну кореляцію ступеня злоякісності пухлини і наявності тромботичних ускладнень [6, 7].

Попередніми дослідниками встановлені переконливі докази запуску тканиною пухлин, у тому числі у молочної залозі собак ряду механізмів, що зумовлюють інвазію і метастазування клітин неоплазм. Ці механізми реалізуються через процеси активації/інгібіції коагуляції та фібринолізу з розвитком ДВЗ-синдрому [8]. При цьому у деяких працях [9] ряд факторів згортання крові чи продукти їх протеолізу визначаються як діагностично-прогностичні критерії ризику метастазування різних типів пухлин – активність ФУ, протеїну С, розчинного фібрину та продуктів розщеплення фібрину/фібриногену.

В наших попередніх дослідженнях [10] була вивчена динаміка гемостазологічної реакції за неоплазій молочної залози у дрібних домашніх тварин.

**Мета дослідження** – встановити ступінь порушення системи гемостазу за різного розміру новоутворень молочної залози у собак.

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідженні були використані собаки з неоплазіями молочної залози, які надходили до трьох клінік ветеринарної медицини м. Дніпропетровська.

Поряд зі збором анамнезу та клінічним оглядом тварин проводили визначення їх гемостазологічного статусу (на базі кафедри хірургії БНАУ) і патоморфологічні дослідження пухлин загальноприйнятими методиками (в лабораторії кафедри патологічної анатомії ДДАУ).

Дослідження вмісту в плазмі фібриногену здійснювали за методом Бліцера зі співавт. (1997), його метаболіту – розчинного фібрину (РФ) за Т.В. Варецькою зі співавт. (1992), активованого частково тромбопластичного часу – набором фірми «Simko LTD» (Львів). Стан системи фібринолізу вивчали методом фібринових пластин за Т. Astrup et S. Mullers (1952) із визначенням сумарної фібринолітичної активності плазми крові (СФА), плазмінової активності (ПА) та активності тканинного активатора плазміногену, а основних інгібіторів протеїназ –  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ ( $\alpha_1$ -ІІІ) та  $\alpha_2$ -макроглобуліну ( $\alpha_2$ -МГ) за К.Н. Веремієнком зі співавт. (1988), викладених у посібнику [11].

**Результати дослідження та їх обговорення.** За морфометричними показниками пухлин тварин із доброякісними неоплазіями розділили на групи з їх величиною до 2 см (n=3), до 5 см (n=3) та більше 7 см (n=4), а зі злоякісними – 5-6 см (n=8) та більше 10 см (n=4).

Аналіз отриманих результатів дослідження гемостазологічного статусу в собак із доброякісними пухлинами молочної залози вказує на виражену реакцію з боку даної системи. Причому, незважаючи на те, що показники коливались у широких межах, виявлені загальні закономірності порушення функціонування системи гемостазу за неоплазійного процесу, підтверджені статистично достовірною їх різницею у порівнянні із фізіологічною нормою (рис. 1, 2, 3). Так, реєстрували підвищений середній рівень: фібриногену – у 70 % тварин (min-max: 2,92-9,79 г/л); розчинного фібрину – у 90 % пацієнтів (min-max: 7,97-54,18 мг%);  $\alpha_1$ -ІІІ у 80 % собак (min-max: 130,41-157,08 мкмоль/л),  $\alpha_2$ -МГ – у 50 % сук (min-max: 2,55-3,43 г/л). Необхідно відзначити зниження СФА в усіх тварин (min-max: 122,6-510,45 мм). Зміна часу АЧТЧ виявлена в усіх випадках, у половині з яких цей показник був коротшим (min-max: 11,85-38,56 с), а в інших – подовженим (min-max: 83,06-99,48 с).

Як свідчить гемостазологічний статус за доброякісних неоплазій молочної залози у собак, присутня достовірна різниця за окремими показниками, яка пов'язана із розмірами: рівень розчинного фібрину достовірно вищий ( $p < 0,05$ ) у тварин за розмірів пухлин 7 см і більше ( $27,5 \pm 0,4$  мг%)

у порівнянні із пацієнтами, які мали величину вогнища ураження до 2 ( $16,46 \pm 2,8$  мг%) та від 2 до 5 см ( $10,71 \pm 2,79$  мг%), що свідчить про активацію системи згортання крові.

Рівень фібриногену суттєво не змінювався за розмірів новоутворення від 3 до 5 см, але знаходився на високому рівні у тварин із пухлинами до 2 см ( $4,12 \pm 0,74$  г/л,  $p \leq 0,05$ ) та більше 7 см ( $3,67 \pm 0,67$  г/л). Аналогічні зміни характерні також для плазмінової активності, середні величини якої становили відповідно:  $210,77 \pm 40,18$  і  $210,99 \pm 40,18$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

Враховуючи, що вміст фібриногену відображає інтенсивність запальних процесів, його значне підвищення за розмірів доброякісних пухлин до 2 см ( $4,12 \pm 0,74$  г/л) та більше 7 см ( $3,67 \pm 0,67$  г/л) за нормативних показників за величини 3-5 см ( $1,93 \pm 0,16$  г/л) може бути зумовлене вираженістю їх у наступні періоди: формуванням неоплазії на першому етапі та активацією механізмів канцерогенезу на другому, із можливим переходом в бік злоякісності.

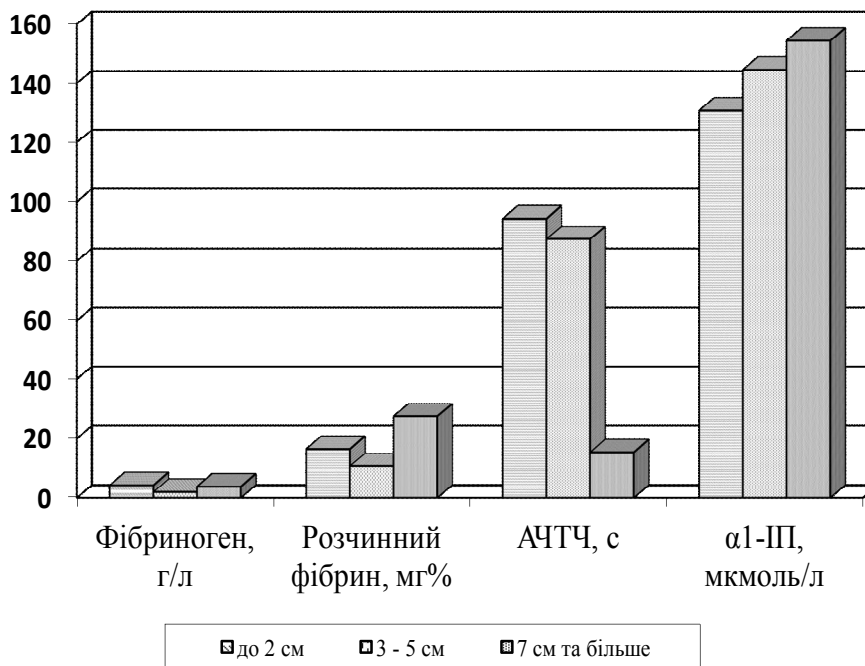


Рисунок 1. Зміни показників системи згортання крові залежно від розміру неоплазії молочної залози у собак

Зазначені зміни перебігають на тлі статистично достовірної ( $p < 0,05$ ) зворотної кореляції величини неоплазії і тривалості активованого часткового тромбопластинового часу (становили відповідно:  $15,37 \pm 3,86$ ;  $87,31 \pm 3,78$ ;  $94,35 \pm 8,07$  с) та зниження сумарної фібринолітичної активності плазми крові (середній рівень складав відповідно:  $274,09 \pm 77,43$ ;  $469,39 \pm 29,84$ ;  $478,71 \pm 54,95$  мм<sup>2</sup>). Максимальне падіння фібринолітичної активності реєстрували у тварин за значних розмірів пухлин (7 см та

більших), що може підтверджувати ймовірність виснаження системи гемостазу, а беручи до уваги подібні показники із пацієнтами за злоякісних новоутворень – можливе погіршення прогнозу.

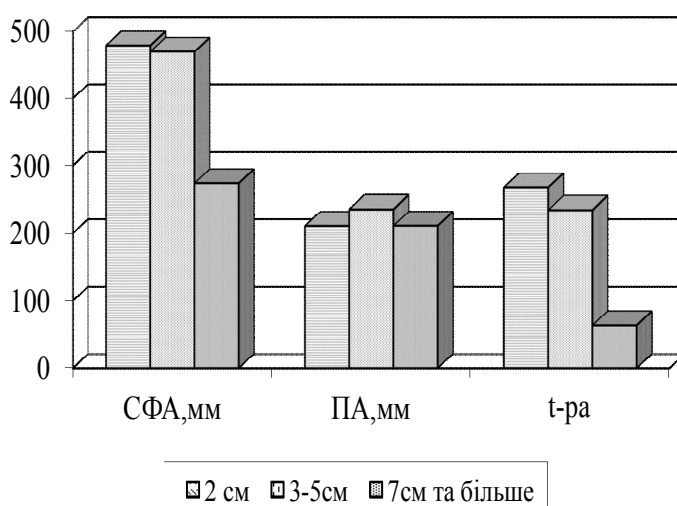


Рисунок 2. Стан фібринолітичної системи крові за різної величини неоплазій молочної залози у собак

Подовження активованого часткового тромбoplastинового часу за доброякісних пухлин розміром від 3 до 5 см вказує на розвиток II та III стадій ДВЗ-синдрому і підтверджує динаміку зрушень інших показників системи гемостазу. Водночас скорочення зазначеного показника за величини новоутворення більше 7 см свідчить про гіперкоагуляцію, яка відбувається в I стадію ДВЗ-синдрому. Наведені зміни можна пояснити тим, що у період між первинною появою неоплазії та інтенсивними механізмами інвазії існує своєрідний період «стабілізації», протягом якого організм компенсує зрушення гемостазологічного статусу.

При цьому активність  $\alpha_1$ -інгібітора плазми перевищувала фізіологічні показники в усіх собак ( $p < 0,05$ ), демонструючи тенденцію до збільшення, пов'язану з величиною пухлини, що зумовило достовірну різницю цього показника ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів з великими і гігантськими ( $154,51 \pm 3,44$  мкмоль/л) та мінімальними ( $130,76 \pm 14,10$  мкмоль/л) неоплазіями.

Враховуючи доведений факт, що неоплазії синтезують у значній кількості протеїнази, які сприяють процесам інвазії і метастазування новоутворень [5, 8], отримані результати підтверджують (кореляція активності  $\alpha_1$ -ІІІ із розміром), що зі збільшенням розміру пухлин підвищується їх злоякісність.

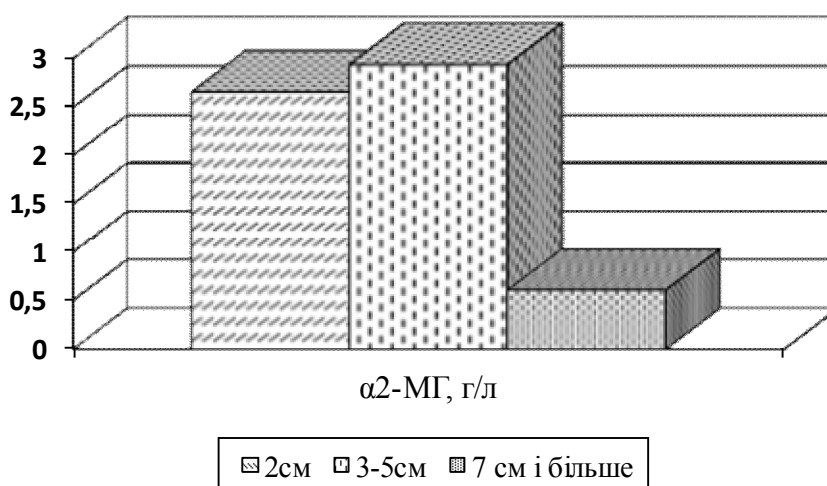


Рисунок 3. Вміст  $\alpha_2$ -макроглобуліну за новоутворень молочної залози у собак

Встановлено, у порівнянні із фізіологічною нормою ( $1,43 \pm 0,05$  г/л), виражене збільшення вмісту  $\alpha_2$ -макроглобуліну в собак із новоутвореннями, розміри яких не перевищували 2 ( $2,66 \pm 0,13$ ,  $p < 0,05$ ) і 5 см ( $2,94 \pm 0,43$  г/л,  $p < 0,05$ ), та зниження за величини неоплазій більше 7 см ( $0,61 \pm 0,17$  г/л,  $p < 0,05$ ), що може свідчити про імунодепресію, характерну для прогресуючого неопластичного процесу, який збігається із думкою інших дослідників [1].

Визначення особливостей перебігу доброякісних новоутворень молочної залози у собак дозволило виявити певні закономірності. Як свідчать отримані дані, виразки на поверхні шкіри, як правило, характерні для значних за розмірами неоплазій, що у переважній більшості випадків супроводжуються інвазією новоутворення у шкіру та вираженою запальною реакцією. Так, зрощення пухлини зі шкірою зареєстровано у 70 % тварин, серед яких лише 10 % мали розмір вогнища ураження 2 см, всі інші – 5 см та більше.

Таким чином, беручи до уваги наявність зв'язку розміру неоплазії із такими клінічними показниками перебігу процесу, як інвазія у шкіру та вираженість запалення, можна стверджувати про те, що зазначені вище зрушення показників системи гемостазу корелюють із ними.

Аналогічні тенденції виявлено також і за злоякісних новоутворень, із тією різницею, що зазначені зміни носять більш виражений характер, що підтверджується достовірною різницею показників системи гемостазу порівняно із доброякісними процесами.

За злоякісних новоутворень молочної залози у собак більшість показників системи гемостазу мала загальні тенденції та не залежала від розмірів вогнища ураження. Зокрема, збільшувався рівень: фібриногену – у 83,33 % (min-max: 2,89-6,35 г/л), розчинного фібрину – 100 % (min-max: 1,59-153,00 мг%),  $\alpha_2$ -макроглобуліну – 58,33 % (min-max: 2,56-9,28 мкмоль/л) і активність  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ – 91,67 % (min-max: 91,45-159,79 мкмоль/л) пацієнтів. При цьому зменшувалась активність: сумарна фібринолітична – у 83,33 % (min-max: 132,7-452,16 мм<sup>2</sup>), плазмінова – у 83,33 % (min-max: 95,0-240,41 мм<sup>2</sup>) і тканинного активатора плазміногена – у 91,67 % (min-max: 37,7-257,67 мм<sup>2</sup>) тварин. Також у 66,67 % собак реєстрували прискорення активованого часткового тромбoplastинового часу (min-max: 72,07-136,65 с).

У собак із зазначеною патологією виражені зрушення гемостазологічного статусу стосувались вмісту  $\alpha_2$ -макроглобуліну та активності  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ. У першому випадку за розміру пухлини до 5-6 см, у порівнянні із фізіологічною нормою, він був збільшений (середні значення становлять  $3,2 \pm 0,56$ ,  $p < 0,05$ ), а у другому – мав статистично достовірну тенденцію до підвищення, яка залежала від величини вогнища ураження (відповідні показники склали  $111,90 \pm 16,29$  та  $140,35 \pm 19,27$  мкмоль/л,  $p \leq 0,05$ ).

Наведене вище можна пояснити більш глибокими порушеннями гемостазологічного статусу за злоякісних неоплазій молочної залози та відповідно індивідуальними особливостями реакції на онкопроцес з боку організму, які відбуваються на межі виснаження компенсаторних механізмів та зумовлюють різнобічність змін цієї системи.

**Висновки.** 1. Виявлено статистично достовірну різницю показників системи гемостазу залежно від розміру доброякісних пухлин молочної залози, які корелюють із клінічними ознаками новоутворень, що відображають особливості перебігу процесу (зокрема, ступінь вираженості запалення).

2. Встановлено підвищення рівня злоякісності зі збільшенням розміру неоплазій молочної залози у собак, що підтверджується відповідними клінічними ознаками та гемостазологічним статусом.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferreira E. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours / E. Ferreira, A.C. Bertagnolli, M.F. Cavalcanti, F.C. Schmitt, G.D. Cassali // *Veterinary and Comparative Oncology*. – 2009. – І.4. – V.7. – P. 230-235.
2. Sorenmo K. Canine mammary gland tumors / K. Sorenmo // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* – 2003. – V.33(3). – P. 573-596.
3. Sorenmo K. U., Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence / K.U. Sorenmo, V.M. Kristiansen, M.A. Cofone, F.S. Shofer, A.M. Breen, M. Langeland, C.M. Mongil, A.M. Grondahl, J. Teige, M.H. Goldschmidt // *Vet. and Comp. Oncology*. – 2009. – V.7. – І.3. – P. 162-172.
4. Philibert J.C. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors / J.C. Philibert, P.W. Snyder, N. Glickman, L.T. Glickman, D.W. Knapp, D.J. Waters // *J. Vet. Intern. Med.* – 2003. – V.17(1). – P. 102-106.
5. MacEwen E.G. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer / E.G. MacEwen, H.J. Harvey, A.K. Patnaik, S. Mooney, A. Hayes, I. Kurzman, W.D. Hardy // *J. Biol. Response Mod.* – 1985. – V.4 (4). – P. 418-426.
6. Goad K.E. Coagulation disorders in cancer / K.E. Goad, H.R. Gralnick // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 1996. – V.10(2). – P. 457-484.
7. Веремеєнко К.Н. Роль протеолиза в інвазії та метастазуванні злоякісних пухлин / Веремеєнко К.Н., Заболотний Д.І., Кизим А.І. // *Журнал АМН України*. – 2002. – №2(2). – С. 217-237.
8. Mischke R. Disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis in dogs with metastasizing mammary carcinoma / R. Mischke, P. Wohlsein, L. Busse, J. Pohlenz // *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* – 1998. – V.140 (12). – P. 497-505.
9. Ranck R.S. Primary intimal aortic angiosarcoma in dog / R.S. Ranck, K.E. Linder, M.D. Haber, D.J. Meuten // *Vet. Pathol.* – 2008. – V.45 (3). – P. 361-364.

10. Рубленко М.В. Гемостазологічна реакція за неоплазій молочної залози у дрібних домашніх тварин / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Науковий вісник ветеринарної медицини: Збірник наукових праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 4 (76). – С. 159-164.

11. Рубленко М.В. Дослідження гемостазу / Методи клінічної лабораторної діагностики / [ В.І. Левченко, В.І. Головаха. І.П. Кондрахін та ін.]; за ред. В.І. Левченка. – К.: Аграрна освіта, 2010. – С. 271-292.

#### **Гемостазологический статус при различных размерах опухолей молочной железы у собак**

**Д.Д. Белый, М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко**

В статье приведены результаты изучения нарушений показателей системы гемостаза при новообразованиях молочной железы у собак. Установлена зависимость размеров опухолевых поражений и уровня изменений основных гемостазологических показателей (в частности, увеличение величины неоплазий прямо пропорционально степени нарушения механизмов свертывания и фибринолиза), что позволяет применять их как один из прогностических факторов при этой патологии. При увеличении размеров неоплазий молочной железы у собак установлен рост уровня злокачественности новообразований, что подтверждено исследованиями гемостазологического статуса больных животных и клиническими данными.

**Ключевые слова:** гемостаз, размер, опухоли, собаки, клинические признаки.

#### **Hemostasological status with the different sizes of tumours breast cancer in dogs**

**D. Belyi, M. Rublenko, V. Shahanenko**

In this study, the parameters of hemostasis disorders in mammary tumors in dogs. The dependence of the size of tumor lesions and level of change hemostasis system main indicators (in particular, the increase in the value of neoplasia in direct proportion to the degree of violation of mechanisms of coagulation and fibrinolysis), which allows to use them as one of the prognostic factors in this disease. By increasing the size of breast neoplasia in dogs found increase in malignant tumors, as confirmed by studies hemostasis status of sick animals and clinical data.

**Key words:** hemostasis, size of the tumour, the dogs, the clinical signs.