

were marked, infected animals reacted in indirect hem agglutination test in higher percent of cases, than in an serum agglutination test and titers of it were higher than the complement fixation test in comparison with serum agglutination test.

The researches which have been carried out on a significant amount of animals, on farms with various epizootics a condition on a brucellosis, fix specificity, high sensitivity and suitability indirect hem agglutination test at diagnosis of this disease.

Литература

1. Красиков А.П. // Автореф. дис... д-ра вет. наук. 1996.
2. Хаиров С.Г., Юсупов О.Ю. и др. // Ветеринария, 2005, 2.

УДК 619:618.19:636.7

Г.С. Терентюк, В.А. Черванев

ФГОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет»

ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК

Лечение больных раком молочной железы представляет собой одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии, что прежде всего связано с неоднородностью заболевания, умеренной чувствительностью опухоли к химио- и гормонотерапии, отсутствием абсолютных признаков чувствительности и резистентности к современным противоопухолевым препаратам.

Используя достижения в клинической онкологии последних десятилетий, синтез противоопухолевых препаратов с принципиально новыми механизмами действия привел к несомненному прогрессу в лечении рака молочной железы. Однако, как показали последние исследования, совершенствование лекарственного лечения не сопровождается снижением смертности от этой патологии (Е.Ж. Жмаева, 2002)

Всесторонний анализ литературных данных (Н.Ж. Zimmerman, 1999; E.W. Sutherland, 2002; J. Wallach, 2004), а также собственный обширный опыт лечения больных животных с этой патологией (Г.С. Терентюк, В.А. Черванев, С.С. Пальцев, 2007) позволили сформулировать принципы проведения лекарственного лечения при раке молочной железы. Лечение должно быть своевременным, рациональным, последовательным, адекватным, перспективным, этапным, комплексным.

Препараты на основе рекомбинантных цитикинов все чаще используются в иммунотерапии злокачественных новообразований. Циклоферон и ронко-

лейкин не являются типичными противоопухолевыми препаратами. Тем не менее, их можно отнести к классу средств, обладающих противоопухолевым действием, благодаря целому ряду биологических свойств, включая влияние на процессы программированного клеточного роста, дифференцировку и другие клеточные функции. По структуре циклоферон это секреторный гликопротеин. Биологическая активность циклоферона заключается в его противовирусном, противомикробном, антипролиферативном иммуномодулирующем действии. Антиканцерогенные свойства циклоферона связаны со способностью стимулировать систему репарации ДНК, модулировать экспрессию генов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, подавлять клеточную репликацию онковирусов, контролировать ангиогенез, активировать эффекторные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), а также увеличивать клеточную адгезию, продукцию других цитокинов. Более чем в 60% случаев рак молочной железы утрачивает одну или большее число аллелей главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 1. В то же время молекулы МНС 1 класса, представленные на поверхности опухолевых клеток, являются мишенями для макрофагов, которые запускают противоопухолевую иммунную реакцию. Циклоферон регулирует экспрессию МНС-антигенов 1-го типа на поверхности опухолевых клеток и так же как циклоферон, ронколейкин модули-

рует фармакокинетику некоторых противоопухолевых препаратов. Например, ронколейкин индуцирует образование Ил-1 и ТНФ- провоспалительных цитокинов, обладающих синергизмом с препаратами платины. Повышая проницаемость капилляров для дакарбазина, Ил-2 способствует ротсу его эффективности. Ил-2 стимулирует образование моноцитами окиси азота, которая усиливает цитотоксический эффект химиотерапии. В тоже время чрезвычайно сложно предсказать развитие той или иной реакции организма животного на действие цитокинов. Связано это с рядом причин: некоторые типы реакции организма животного обеспечиваются активностью двух или более цитокинов, и для осуществления таких реакций отсутствие одного из них может компенсироваться наличием другого, обладающего той же активностью в отношении конкретной функции; ряд цитокинов может индуцировать продукцию других, а взаимодействие нескольких приводит к различным биологическим эффектам, зависящим от особенностей клеточ-мишеней, экспрессии рецепторов, путей передачи внутриклеточного сигнала; некоторые цитокины могут взаимодействовать с клеткой через один и тот же рецептор, но при этом биологические ответы на них будут различны.

Представленные данные указывают на чрезвычайно важное значение цитокиновых и интерфероновых сигналов для функционирования многих процессов в организме животных и дальнейшее изучение механизмов их взаимодействия будет способствовать их клиническому применению в онкологии.

Выше сказанное продемонстрируем клиническим случаем, наблюдением в нашей клинике.

Собака, сука, 11,5 лет поступила на прием в клинику 2.04.06 из Анамнеза: течка закончилась месяц назад, животное оперировалось в ноябре 2005 года по поводу новообразования молочной железы. При поступлении было проведено комплексное обследование, состоявшее из рентгенологического, ультразвукового, цитологического исследований, морфологического и биохимического исследований крови пациента.

Собственные исследования

На рентгенограммах и в брюшной полости обнаружены два округлых образования, диаметром 5,8 и 5 см. На УЗИ-

протоколе – два округлых образования 5,8 и 5 см. При пальпаторном обследовании молочных желез определяется новообразование 2,3 см, плотное, малоподвижное. Отмечалась отечность окружающей ткани.

Морфологический состав крови представлен следующими показателями: гемоглобин – 117г/л., эритроциты – 3,86 г/м. Это сопровождалось лейкопенией и лимфоцитопенией.

На иммунограмме – тотальная иммуноглобулинемия классов М, А, G, МНС-антигенов 2-го типа на макрофагах, что делает опухолевую клетку уязвимой для различных эффекторов иммунной системы. Помимо антипролиферативного действия циклоферон влияет на различные физиологические параметры клеток. Он вызывает изменение цитоскелета, включая повышение структурированности микрофиламентов, перераспределения фибронектина, увеличения объема клеток, которые становятся более уплощенными, повышение ригидности плазматической мембраны и снижения подвижности клеток. Эти эффекты играют существенную роль в противоопухолевой активности.

Данные литературы (Г.С. Терентюк, В.А. Черванев, С.С. Пальцев, 2007) указывают на то, что циклоферон синергически взаимодействует с другими цитокинами и другими химиотерапевтическими агентами. Отмечено синергическое ингибирующее влияние сочетания циклоферона и ронколейкина на опухоли, причем, когда каждый из них мог быть неэффективен в монорежиме к веществам, противоопухолевую активность, которые. Потенцирует циклоферон. К ним относятся фторурацил, цисплатин, циклофосфан, доксирубицин.

Таким образом, циклоферон является плеiotропным цитокином с широким спектром клинической активности как противовирусной, так и антиканцерогенной в связи со сложной системой генных взаимодействий. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, изучены не до конца.

Интерлейкины объединяются следующими свойствами: синтезируются клетками иммунной системы в процессе реализации механизмов естественного и специфического иммунитета; проявляют свою активность при очень низких концентрациях; служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций, об-

ладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью; действуют как факторы роста и дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные реакции, требующие синтеза новых белков); образуют регуляторную сеть в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием; обладают полифункциональной активностью.

Ронколейкин также обладает вышеперечисленными свойствами. Он является фактором роста Т-клеток, физиологическим митогеном для предшественников цитотоксических лимфоцитов. Кроме того, НК-клетки (натуральные киллеры) в среде интерлейкинов-2 созревают в ЛаК-клетке (лимфокин-активированные киллеры), активность которых на порядок выше. Ронколейкин является фактором роста В-лимфоцитов, стимулирует синтез антител, активирует систему комплемента. Его можно рассматривать как компонент «микроэндокринной системы». Адекватное функционирование этой системы обеспечивает повышение уровня интерлейкина-2 в ответ на агент и экспрессии нормального количества рецепторов к нему на клетках. Вышеперечисленные функции интерлейкина-2 позволяют использовать его в качестве компонента иммунотерапии рака молочной железы в лечебном и адьювантном режимах.

Биохимический анализ крови свидетельствует о гипопротемии, гипоальбуминемии. Отмечена увеличенная активность ферментов АСАТ, АЛАТ. При цитологическом исследовании установлен высокодифференцированный рак молочной железы с метастазами в яичники и матку.

Первый этап химиотерапии с 16 апреля 2006 нами был определен комбинацией циклофосфана по 300 мг внутримышечно и 5-фторурацила по 375 мг внутривенно. На пятые сутки при лабораторном мониторинге были отмечены следующие изменения. Анемический синдром (снижение уровня гемоглобина до 78 г/л, эритроцитов до 2,11 г/л) обусловлен, на наш взгляд, токсическим действием цитостатиков на костный мозг. Цейкопения, обусловленная побочным эффектом на гранулоцитарный росток.

Усиливающийся внутриклеточный цитоллиз, выражающийся увеличением уровня трансаминаз, билирубина стал

прямым показанием для подключения гепатопротекторов (эссенциали, серипар), глюкоза, рибоксин, витаминотерапия, что позволило удерживать данные биохимических показателей не на критическом уровне. Повторное ультразвуковое исследование зафиксировало уменьшение размера опухолей до 4,2 / 3,4 см и 2,4 см.

С 15 мая 2006 к комплексному лечению был добавлен ронколейкин по 200 тыс. ед. подкожно, 1 раз в сутки. Всего 5 инъекций. Проведенный мониторинг лабораторных исследований выявил тенденцию к нормализации уровней иммуноглобулинов, лимфоцитов, снижением биохимических показателей, характеризующих нарушение белкового и пигментарного обменов.

С 20 мая 2006 был осуществлен 2 этап химиотерапии. Он состоял из циклофосфана – 200 мг, внутримышечно, 5-фторурацила – 250 мг, внутривенно. Через 7 дней ультразвуковое заключение дает четкий регресс размеров опухоли 2,8 см и 1,6 см. С 27.05.06 проведен 3 этап введения циклофосфана – 200 мг и 5-фторурацила – 250 мг. внутривенно. Рентгенологическое заключение об отсутствии новообразований в брюшной полости. При этом УЗИ – заключение фиксирует размеры опухоли как 2,3 см и 1,5 см. На иммунограмме вновь наблюдается картина гипои иммуноглобулемии. Полиорганная недостаточность вполне компенсирована и по клиническим данным и по лабораторным показателям в тех же границах. На этом фоне 11 июня 2006 года была выполнена мастэктомия с овариогистерэктомией и через 3 недели начат интенсивный курс иммунотерапии, включающий в себя введение циклоферона по 125 мг. внутримышечно один раз в 3 дня, всего 5 инъекций, ронколейкина по 250 тыс. ед. подкожно, один раз в 3 дня, всего 5 инъекций. Через месяц данная схема была повторена. С 5 июля 2006 года при ультразвуковом исследовании очаговых изменений в печени и брюшной полости не выявлено. Данные лабораторного мониторинга представлены в таблице.

Полученный нами результат свидетельствует о преимуществе применения циклофосфана с 5-фторурацилом в увеличении безрецидивной и общей выживаемости в сочетании с массивной иммунотерапией. Вместе с тем, использование подобной схемы сопровождается достаточно большой токсичностью, что нашло подтверждение в биохимическом и

Таблица

Показатели						
Гемоглобин	117	78	81	81	91	93
Эритроциты	3,86	2,11	2,21	2,21	2,86	2,94
Лейкоциты	3,4	3,1	3,3	3,3	3,7	3,7
Лимфоциты	19	17	19	19	24	25
Иммуноглобулин АЗ	1,1	1,1	2,1	2,1	3,1	2,7
Иммуноглобулин М	1,7	1,7	3,7	3,7	4,7	3,3
Иммуноглобулин G	2,1	2,1	4,8	4,8	2,6	7,6
Общий белок	63	63	65	65	67	65
Альбумины	22	22	29	29	30	29
АСАТ	51	136	124	124	76	64
АЛАТ	56	147	135	135	54	53
Билирубин	19,6	31,6	21,6	21,6	19,9	19,4
Размеры опухоли	5*8,5см	4,2*3,4*2,4см		2,8*1,6 см	Отсутствие визуализации	
	До начала лечения	1 этап химиотерапии	Присоединение ронколейкина	2 этап химиотерапии	3 этап химиотерапии	Иммуно-терапия

клиническом анализе крови, связанным с септическими осложнениями, которых нам удалось избежать. Более того, на сегодняшний день отмечается вполне удовлетворительное клиническое состояние собаки, что выражается в улучшении качества жизни животного.

Таким образом, несмотря на относительно короткую историю применения методов биотерапии в лечении рака мо-

лочной железы, полученные нами результаты позволяют надеяться, что иммунотерапевтические подходы займут достойное место в общей системе лечения злокачественных образований у животных. Это не только повысит эффективность лечения, но и расширит наши познания в молекулярно-биологических и иммунологических механизмах канцерогенеза.

SUMMARY

Treatment sick of a cancer of a mammary gland represents one of most challenges of clinical oncology, that first of all is connected with the heterogeneity of disease moderated by sensitivity of a tumour to chemotherapy and a hormone of therapy, absence of absolute attributes of sensitivity and resistency to modern antineoplastic preparations. Received by us the result testifies to advantage of application cyclophosphany with 5-phtorurasylli in increase without recurrent and common survival rate in a combination with massive immunity therapy.

Литература

- Wallach J. Interpretation of diagnostic testes. Boston. 2004.
- Sutherland E.W. Studies on the mechanism of hormone action.- Science, 2002, v.177, p. 401-405
- Zimmerman H.J. Tests of hepatic function – In: Clinical diagnosis by laboratory methods. Philadelphia, London, Toronto 1999, o. 678-684
- Жмаева Е.М. Прогнозирование ближайших и отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы. Автореферат кандидата медицинских наук. М., 2002, 28 с.
- Терентюк Г.С., Черванев В.А., Пальцев С.С. Неоплазии молочных желез у собак. Воронеж: Истоки, 2007. 152 с.