

## ВЛИЯНИЕ РЕЦЕПТОРОВ 17 $\beta$ -ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА В СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У СОБАК

Л. В. Пестовникова

Воронежский аграрный университет им. К. Д. Глинки,  
ООО «ВК Центр», г. Москва

В зависимости от целого ряда факторов, таких как, темп опухолевого роста, стадии заболевания, выраженности инфильтративного компонента, состояния окружающих тканей, возрастной, породной особенности животного, гормонального фона (эстрадиолов и эстрагенов), сопутствующих заболеваний, иммунного статуса, экологии, ухода и содержания животного и других факторов, планируются методы лечения животных, больных раком. Но до настоящего времени, доминирующее положение занимает комбинированное лечение рака молочной железы. Возможность определения рецепторов эстрагенов и прогестеронов в опухоли позволяет с высокой точностью прогнозировать эффект гормонотерапии у собак больных раком молочной железы.

### ВВЕДЕНИЕ

Возможность определения рецепторов эстрагенов и прогестеронов в опухоли позволяет с высокой точностью прогнозировать эффект гормонотерапии у собак, больных раком молочной железы. Появление новых эффективных гормональных препаратов, в том числе и тех, чей механизм действия связан с химической кастрацией, оживляет интерес к выключению функции яичников как методу гормональной терапии при раке молочной железы у собак. Этому немало способствовало появление результатов мета-анализа, опубликованных в литературе исследований [1], посвященных изучению роли выключения функции яичников в качестве адьювантной терапии у собак, больных раком молочной железы.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Были проанализированы результаты терапии собак, больных раком молочной железы. Все эти исследования были разделены на две большие группы — интактных и кастрированных самок, — в которых сравнивались результаты наблюдения без лечения или выключения функции яичников после оперативного вмешательства. Выключение функции последних достоверно уменьшило риск развития рецидива на 25% и риск смертности на 24%. Из вышеуказанного можно сделать вывод, что выключение функции яичников достоверно уменьшает риск развития рецидива и смертности сук, больных раком молочной железы.

Материалом служили 170 интактных и кастрированных самок собак различных возрастных

групп и пород, которых прооперировали по поводу опухоли молочной железы в условиях ветеринарной клиники «Биоконтроль» РОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина в городе Москве в период с 1999 по 2006 год. Собаки для экспериментальных исследований были отобраны методом случайной выборки по принципу парных аналогов.

Перед операцией проводили опрос хозяев животных с целью уточнения анамнеза с точки зрения сексуального цикла самок собак. Устанавливали следующие данные:

- порода, возраст и пол животного; у кастрированных самок — время их стерилизации;
- предварительная (первичная) подготовка животного к подавлению течки, частота применения и виды применявшихся препаратов;
- нерегулярные интервалы между периодами течки;
- ранее перенесенные болезни репродуктивной системы;
- число ложных щенностей;
- время возникновения и роста опухоли.

У интактных самок регистрировалось общее количество прошедших периодов течки, а у кастрированных — число течек, зарегистрированных до стерилизации. В течение полугодия (максимум 2,5 года) после операции проводились послеоперационные клинические контрольные исследования, в ходе которых осуществлялось наблюдение за возникновением новых опухолевых образований в молочной железе, а также контролировались рецидивы и метастазы опухолей.

У всех собак исследовали концентрацию гормонов 17 $\beta$ -эстрадиола и прогестерона в плазме крови перед операцией, а также в течение полуго-

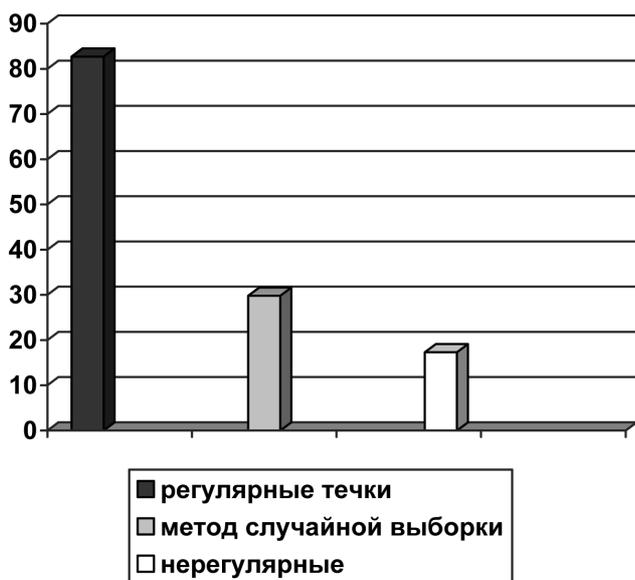


Рис. 1. Сопоставление регулярности течек

дичного периода после хирургического вмешательства. Измерение концентрации гормонов в плазме крови осуществляли с помощью радиоиммунологических методов для 17β-эстрадиола и прогестерона. За основу были взяты исходные значения.

Перед операцией у всех, а в момент контрольного обследования у некастрированных самок с помощью эксфолиативной вагинальной цитологии устанавливалась стадия цикла, отбор и лабораторный анализ взятого материала. Окрашивание препаратов проводилось с помощью быстроокрашивающей краски производства фирмы «Биомед». На основании полученных результатов анализов вагиноцитологии было сделано следующее заключение. Результаты тестов по концентрации гормонов в плазме крови соответствуют исходным значениям и вполне соответствуют стадиям цикла.

Методом иммуногистохимического окрашивания парафиновых срезов в 133 образцах тканей, подвергшихся опухолевому изменению отобранных у исследуемых сук, были обнаружены рецепторы гормонов.

У 82,7% пациентов имели место регулярные течки, интервалы между которыми составляли от 5 до 9 месяцев. У 17,3% самок интервалы между течками были нерегулярными, но только у трех из них развитие опухоли можно было по времени сопоставить с нерегулярными течками. У 10 собак в период исследований нами было отмечено нарушение регулярности течки. У этих же животных в дальнейшем владельцами зарегистрирован рост опухоли в паховой молочной железе. Прослеживалась циклическая зависимость роста опухолей от

нарушения цикла течки. Это явление мы констатировали на протяжении последних 4 лет наблюдений (2002—2006 гг.).

Средний возраст животных к моменту операции составлял 9,5 лет. Самой молодой собаке было 5 лет, самой старой — 16 лет.

Всего было представлено 10 пород собак, среди них:

- менее склонные к раку молочной железы — йоркширский терьер и шнауцеры (миттель, ризен, цверг);
- более склонные — таксы, коккер-спаниели и беспородные (метисы);
- чаще всего рак молочной железы встречается у немецкой овчарки и пуделя.

Влияние неоплазий в зависимости от возраста и породы собак

Факторы, повышающие риск возникновения рака молочной железы в зависимости от возраста.

5—7 лет:

- нарушение функции щитовидной железы;
- первая беременность после пяти лет;
- наследственность;
- предшествующая или сопутствующая гиперплазия молочной железы.

7—10 лет:

- ранняя первая течка;
- нарушение менструального цикла (нерегулярность течек, обильность);
- нарушение детородной функции (бесплодие);

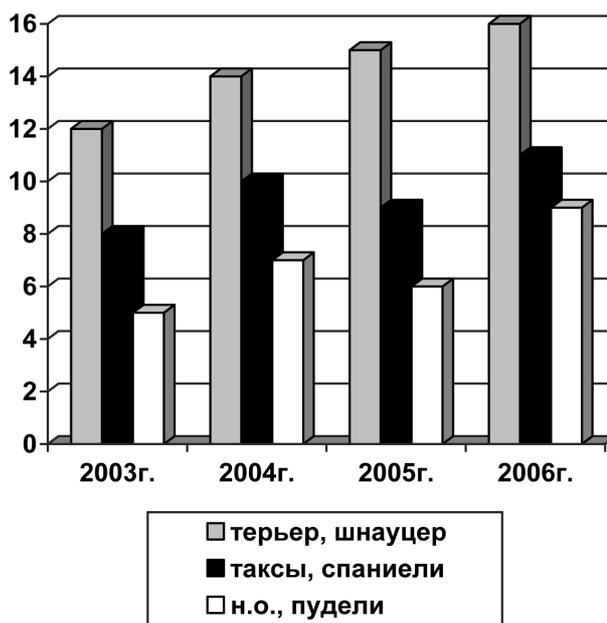


Рис. 2. Распространение неоплазий молочной железы в зависимости от породы

- воспаление и гиперпластические изменения яичников;
  - хроническая гепатопатия;
  - наследственность;
  - гиперплазия молочных желез.
- 10—15 лет:
- ожирение;
  - сахарный диабет;
  - фиброма матки.
- Старше 15 лет:
- сочетание ранней течки и раннего окончания последней;
  - поздние первые и последние роды;
  - злокачественные новообразования репродуктивной системы.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно проведенному исследованию, интактные самки собак заболевали в два с половиной раза чаще, чем кастрированные животные. Это соотношение (71% : 29%) применимо и ко всей популяции (73% : 27%). Было бы неоправданным на основании данного исследования с определенностью делать выводы о взаимосвязи между ранней кастрацией и снижением риска заболевания: все задействованные самки собаки подвергались кастрации уже после 2-й течки. Пожалуй, ранняя кастрация собак в Москве, в отличие от других регионов, является общепринятой практикой. Можно утверждать, что кастрация, проведенная после более чем двух периодов течки, не предохраняет против возникновения опухоли молочной железы.

Нет оснований утверждать, что состояние цикла влияет на концентрацию рецепторов эстрадиола, однако концентрация рецепторов прогестерона в Анэструсе выше, чем во время Метаэструса.

В доброкачественных опухолях молочной железы диагностировалось до 90% клеток рецепторов эстрадиола и до 80% клеток рецепторов прогестерона. В злокачественных опухолях молочной железы выраженность рецепторов варьирует в гораздо большей степени — от 0% до 90%, как эстрадиола, так и позитивного прогестерона.

Распределение рецепторов в границах опухоли было негетогенным. В основном рецепторы группировались по регионам. В недифференцированных регионах опухолей имело место меньшее количество рецепторов.

Содержание рецепторов не концентрировано в тканях растущей опухоли паховой молочной железы. Оно подвержено значительным колебаниям в пределах этой опухоли. Данная изменчивость ха-

рактерна как для гистологически идентифицированных, так и для опухолей других видов.

В полном соответствии с немногочисленными исследовательскими данными, приведенными в научной литературе [2], наши исследования дают основание нам утверждать, что нерегулярность периодов течки оказывает влияние на развитие опухоли молочной железы. Многие ученые считают [3—5], что между заболеваниями органов половой системы, нарушением эндокринного баланса и возникновением опухолей молочной железы существует взаимосвязь.

У самок собак с опухолью молочной железы нарушение гормонального баланса встречается чаще, чем у здоровых животных. Чуть более четверти обследованных животных (26,7%) страдали от патологических изменений органов половой системы, у пяти животных это было выявлено при гистопатологическом обследовании. Сам факт, что у двух самок собак, у которых после кастрации было отмечено обратное развитие существующих опухолей, нами был поставлен диагноз эндометрит и гнойное воспаление матки, позволяет сделать вывод о существовании взаимосвязи между заболеваниями органов половой системы и возникновением опухоли молочной железы. Не все самки собак с опухолью молочной железы были стерилизованы, так что нам более вероятным представляется, что у части пациентов дальнейшее бессимптомное изменение половых органов остается необнаруженным.

Систематические ложные щенности не оказывают влияние на скорость роста опухоли и ее качество. Это утверждение совпадает с данными научного исследования. По-видимому, щенность в очень незначительной степени оказывает сдерживающее влияние на рост опухоли молочной железы.

Независимо от ложных щенностей, у самок собак, никогда не приносивших потомство, опухоль встречается в 3,5 раза чаще, чем у собак, уже имевших щенков.

Измерение концентрации гормонов  $17\beta$ -эстрадиола и прогестерона в плазме крови не выявило значительного расхождения между самками собак с опухолью молочной железы и здоровыми животными. Поскольку концентрация гормонов измерялась только трижды, с перерывами в полгода, полной картины всего периода цикла у отдельной самки собаки не было получено. В пределах нормальных колебаний концентрации гормонов у отдельных собак при построении графика отмечались резкие понижения количества указанных гормонов. Эти индивидуальные колебания кон-

центрации гормонов 17 $\beta$ -эстрадиола и прогестерона в плазме крови животных имеют физиологическую природу. В крови кастрированных самок собак в небольшом количестве обнаружен 17 $\beta$ -эстрадиола и прогестерон, поскольку эти гормоны вырабатываются не только в яичниках, но и в коре надпочечников. В ходе данного исследования посредством эксфолиативной вагинальной цитологии устанавливается, на какой стадии цикла находились самки собак, а также дается оценка, лежат ли полученные в результате измерений значения концентрации гормонов в соответствующей области данных для сопоставления. Оказалось, что никаких расхождений между данными, полученными в ходе настоящего исследования, и исходными данными для сопоставления не было. В противоположность этому, в некоторых исследованиях — у 24 из 39 задействованных самок собак с опухолями молочной железы — была измерена концентрация в плазме крови гормонов 17 $\beta$ -эстрадиола и прогестерона; полученные результаты указывают на сдвиги в сексуальном цикле.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы настоящего исследования относительно концентрации рецепторов гормонов в здоровых тканях молочной железы и в тканях опухолей в значительной степени соответствуют данным научной литературы. В 94% здоровых тканей молочной железы обнаружены рецепторы эстрогена или прогестерона — или и тех, и других, и только в 2% здоровых тканей молочной железы не образуются рецепторы гормонов.

В доброкачественных опухолях молочной железы ткани опухоли позитивны на эстроген и прогестерон. В 72% злокачественных опухолей обнаружены рецепторы обоих гормонов, менее чем в 20% представлены рецепторы одного из гормонов, и в 5% опухолей не образуется никаких гормонов. И по результатам настоящего исследования обращает на

себя внимание очень большой разброс рецепторов гормонов, как и их неравномерное размещение — и в молочных железах, и в опухолях. Однако у самок собак в 70% случаев возникают рассеянные опухоли. К сказанному следует добавить, что рассеянные (множественные) опухоли у самки собаки, идентифицируемые гистологически, содержат рецепторы гормонов в различной концентрации. Следовательно, поскольку терапии будут подвергаться только отдельные опухоли или, скорее, только отдельные участки с опухолью, то и успех терапии будет сомнительным. По мере увеличения размера и дифференциации опухоли понижается концентрация рецепторов эстрадиола и прогестерона, как и процентное содержание рецептов позитивных опухолей. Таким образом, именно при злокачественных опухолях, когда рекомендуется дополнительная к операции терапия, вряд ли будет оправданным терапевтическое применение антигормонов. В одном из наших исследований у 5 из 7 задействованных самок с неоперабельной или метастазирующей опухолью молочной железы было установлено обратное развитие опухоли, в то время как в другом исследовании никакого антиопухолевого действия обнаружено не было.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпов В. А. Акушерство и гинекология мелких домашних животных. / В. А. Карпов. — М.: Росагропромиздат, 1990.
2. Миценко С. Н., Морозов Ю. А. Гормонозависимость и гормонотерапия опухолей молочных желез у собак // Информационный листок №017-064-01. Ростовский ЦНТИ. — Ростов-на-Дону, 2001.
3. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. / Л. М. Берштейн. — С.-Петербург: Наука, 2000.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. / Я. В. Бохман. — С.-Петербург: Фолиант, 2002.
5. Вихляев Е. М., Железнов Б. И. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. / Е. М. Вихляев, Б. И. Железнов и др. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — С. 424—487.