



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84426 (13) C2
(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ПРОСТАТИЧНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) а200600009

(22) 15.02.2006

(24) 27.10.2008

(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

(72) КРАСИЛЮК ЛЕОНІД ІВАНОВИЧ, UA, КОСТЄВ
ФЕДІР ІВАНОВИЧ, UA(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA(56) Романенко А.М., Забарко Л.Б., Непомнящий
В.М. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози,
передрак та рак передміхурової залози, сучасні
гістологічні класифікації та імуногістохімічні харак-
теристики // Урологія. - 2002. - №4. - С.5-10.Christov R.T., Moon P.C., Lantvit D.D. et al. 9-us-
Retinoic Acid but Not 4-(Hydroxyphenil) retinamide
inhibits Prostate Intraepithelial Neoplasia in Noble
Rats. // Cancer Res. - 2002. - V.62. - P.5178-5182.

UA A22491 03.03.1998

RU C1 2182370 10.05.2002

(57) Спосіб експериментального моделювання
простатичної інтраепітеліальної неоплазії перед-
міхурової залози шляхом використання естрогенів
та андрогенів, який відрізняється тим, що дослі-
джуваній тварині у бокову ділянку спини підшкірно
вводять нестероїдний естрогенний препарат сине-
строл у дозі 5мг разово на тиждень, протягом 3-3,5
місяців, після чого у протилежну ділянку спини
щуро вводять разово андроген тестостерону про-
піонату у дозі 20мг на тиждень, курсом 2-2,5 місяці,
потім повторюють введення синестролу за тією
самою методикою курсом 1-1,5 місяці, після чого
також повторюють введення тестостерону пропіо-
нату за вказаним режимом протягом 2-2,5 місяців.

Винахід відноситься до медицини, а саме до
урології, і призначається для експериментального
моделювання простатичної інтраепітеліальної
неоплазії передміхурової залози, з метою вивчен-
ня патогенеза та можливостей профілактики і ліку-
вання.

Рак передміхурової залози - одне з розповсю-
дженніших захворювань серед чоловіків старшого
віку [1]. Незважаючи на застосування сучасних
методів діагностики та лікування, близько 90%
вперше діагнованих пухлин передміхурової
залози знаходяться в стадії, коли радикальне хі-
рургічне лікування неможливе. Останнім часом
велике значення в патогенезі раку передміхурової
залози надається особливостям передракових
змін передміхурової залози - простатичної інтрае-
пітеліальної неоплазії [2, 3], та вивченню механіз-
мів і засобів націлених на переривання канцероге-
незу і пошук хемопреентивних агентів,
ефективних на різних його стадіях [4].

Найбільш близьким до запропонованого техні-
чного рішення є спосіб моделювання простатичної
інтраепітеліальної неоплазії у щурів лінії Нобел [5]
із використанням підшкірно імплантованих силіко-
нових капсул, що містять тестостерон і 17β-
естрадіол, з наступною зміною кожні 2 місяці на
протязі 36 тижнів. Але зазначена методика потре-

бує коштовних речовин, матеріалів та умов її
створення.

Істотним недоліком цієї моделі є те, що вона
створена для щурів лінії Нобел. Крім того, зміна
імплантатів є травматичною.

В основу винаходу поставлено задачу розроб-
ки адекватної ефективної моделі простатичної
інтраепітеліальної неоплазії щурів лінії Вістар,
шляхом використання естрогенів і андрогенів, що
дасть можливість вивчати морфологічні, цитологі-
чні, біохімічні та імуногістохімічні зміни за умов цієї
патології.

Поставлена задача вирішується тим, що, згід-
но винаходу, досліджуваній тварині у бокову діля-
нку спини підшкірно вводять не стероїдний естро-
гевиний препарат синестрол у дозі 5мг разово на
тиждень, на протязі 3-3,5 місяців, після чого у про-
тилежну ділянку спини щуро вводять разово андро-
ген тестостерону пропіонат у дозі 20мг на тиж-
день, курсом 2-2,5 місяці, потім повторюють
введення синестролу за тією самою методикою
курсом 1-1,5 місяці, після чого також повторюють
введення тестостерона пропіоната за вказаним
режимом на протязі 2-2,5 місяців.

Спосіб виконується наступним чином.

Моделювання простатичної інтраепітеліальної
неоплазії проведено на 60 білих щурах-самцях 3-х

(13) C2

(11) 84426

(19) UA

місячного віку лінії Вістар, яких тримали за звичайних умов: 12-годинна зміна світла та темряви, їх годування стандартною дієтою, забезпечення вільного доступу до їжі та води. Всі роботи з лабораторними тваринами проводили із дотриманням правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних досліджень.

Щурам щотижня на протязі перших трьох місяців вводили у бокову ділянку спини підшкірно синестрол у дозі 5мг, після чого у протилежну ділянку спини щурів вводили підшкірно один раз на тиждень тестостерон пропіонат у дозі 20мг на тиждень на протязі двох місяців, а потім знову - у дозі 5мг на тиждень вводили синестрол, а на восьмий-дев'ятий місяці моделювання - посторно вводили тестостерон пропіонат - 20мг на тиждень. Щомісячно частину щурів виводили з досвіду шляхом декапітації. В паравезикулярній ділянці розтинали шкіру до 2-2,5см, м'язи розсовували. Гострим шляхом виділяли передміхурову залозу із сем'яника пухирцями єдиним блоком. Для морфологічних досліджень брали частки передміхурової залози і готували постійні гістологічні препарати.

Гістологічні зміни передміхурової залози (Фіг.1) після трьох місяців, моделювання визначалися тим, що залоза була структурована, дещо, потовщена за рахунок збільшення маси гладком'язових клітин. Епітеліальна висилка залози має розтягнутий вигляд внаслідок великої кількості секрету. Епітелій розташований на lamina propria, утвореній сполучною тканиною, яка пронизана великою кількістю перезаповнених кров'ю капілярів. Ядро епітеліальних клітин розташовано центрально з деяким зсувом в базальну сторону, має округло-овальну форму і містить ядерця дрібні, базофільні і розташовані центрально.

Гістологічно після 4-5 місяців моделювання (Фіг.2) спостерігалось збільшення розмірів простатичних залоз. Епітелій високий циліндричний, цитоплазма забарвлюється базофільно. Ядра овально-круглої форми, розташовані базально, визначається слабо виразний поліморфізм ядер, зі збільшенням деяких розмірів у два рази. Ядерця дрібні, одиночні, базофільні, розміщуються центрально, хроматин дрібнодисперсний. Стромальні елементи слабо інфільтровані лейкоцитами, з помірним набряком. Міоепітелій розташований в один шар з паличковидними ядрами, що розміщені паралельно базальній мембрані. Ці ознаки характерні для простатичної інтраепітеліальної неоплазії низького ступеню. Інші гістологічні зміни визначилися після 6 місяців експерименту (Фіг.3). У і просвіті простатичних залоз виявлялась білкова рідина з домішкою поодиноких еритроцитів і білкових флукулятів. В усіх залозах містяться у різних кількостях істинні сосочки, а окремі з них мають підвищену їх кількість. Епітелій високий, циліндричний. Цитоплазма забарвлюється еозинофільно. Ядра округло-овальної форми з переважанням округлих, у деякій частині клітин ядра орієнтовані паралельно базальній мембрані.

Визначається слабо виразний поліморфізм ядер зі збільшенням розмірів.

Ядерця дрібні, поодинокі, базофільні, хроматин дрібнодисперсний.

Відзначається осередкова гіперплазія епітелію деяких залоз у вигляді бляшок з появою дво- і трьох рядності. Міоепітеліальні клітини розміщуються в один шар, містять паличкодрібні ядра, які розміщуються паралельно базальній мембрані. Ці зміни є ознакою наявності простатичної епітеліальної неоплазії низького та високого ступеня.

Гістологічно після 8 місяців моделювання (Фіг.4) у передміхурових залозах щурів визначались зміни, які є характерними для простатичної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеню: частина передміхурових залоз була кістозно розширена. Виявляються несправжні сосочки, які утворені циліндричним епітелієм з розташованими ядрами на різних рівнях у 5-6 рядів. Ядра помірно гіперхромні, овальні, розміщені перпендикулярно базальній мембрані, відзначається виразний поліморфізм їх форми. Поза сосочками епітелій залоз високий циліндричний з округлими овальними ядрами, співвідношенням цитоплазми до ядра 2:1. В окремих залозах з вакуолями поблизу апікального краю клітини міоепітелію розміщуються в один шар, містять паличковидні ядра, які розташовані паралельно базальній мембрані. Окрім цього, у зонах зливання несправжніх сосочків відзначалась гіперплазія, місцями з утворенням аркадоподібних структур.

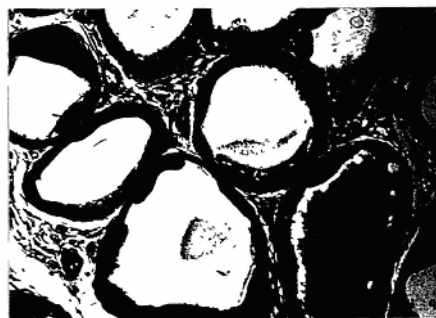
У порівнянні з прототипом, запропонований спосіб надає можливість відтворення моделі простатичної інтраепітеліальної неоплазії передракового стану передміхурової залози, яка відображає патогенетичні зміни передміхурової залози [5], індуктовані зміною гормонального балансу організму щурів, не передбачає оперативного втручання у щурів, що надає можливість участі таких тварин у тривалих лабораторних дослідженнях, значно зменшує їхню летальність внаслідок лише створення самої моделі. Методика не передбачає використання дефіцитних або дорого коштовних речовин, що також є позитивним ефектом.

Література:

1. Возианов А.Ф., резников А.Г., Клименко И.А. Эндокринная терапия рака предстательной железы. - К.: Наукова думка, 1999. - 280с.
2. Романенко А.М., Забарко Л.Б., Непомнящий В.М. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, передрак та рак передміхурової залози, сучасні гістологічні класифікації та імуногістохімічні характеристики // Урологія. - 2002. - №4. - С.5-10.
3. Bostwick D.E., Montironi R, Sestorhenn LA. Diagnosis of prostate intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group / consensus report // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. - 2000. - P.3-10.
4. Littrup P.J. Imaging and prostatic cancer chemoprevention: Current diagnosis and future directions // Urology. - 2001. Apr; 57 (4 Suppl 1): 121-123.
5. Christov R.T., Moon P.C., Lantvit D.D. et al. 9-*us*-Retinoic Acid but Not 4-(Hydroxyphenyl) retinamide inhibits Prostate Intraepithelial Neoplasia in Noble Rats. // CancerRes. -2002.- V.62. -P.5178-5182.



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3



Фіг.4