



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **14786** (13) **U**
(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ПРОСТАТИЧНОЇ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ НЕОПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) u200600010

(22) 15.02.2006

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Красиллюк Леонід Іванович, Костев Федір Іванович

(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб експериментального моделювання простатичної інтраепітеліальної неоплазії передміхурової залози, що включає використання естрогенів та андрогенів, який **відрізняється** тим, що

досліджуваній тварині у бокову ділянку спини підшкірно вводять нестероїдний естрогенний препарат синестрол у дозі 5 мг разово на тиждень, протягом 3-3,5 місяців, після чого у протилежну ділянку спини щура вводять разово андроген тестостерону пропінат у дозі 20 мг на тиждень, курсом 2-2,5 місяці, потім повторюють введення синестролу за тією самою методикою курсом 1-1,5 місяця, після чого також повторюють введення тестостерону пропінату за вказаним режимом протягом 2-2,5 місяців.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до урології, і призначається для експериментального моделювання простатичної інтраепітеліальної неоплазії передміхурової залози, з метою вивчення патогенеза та можливостей профілактики і лікування.

Рак передміхурової залози - одне з розповсюджених захворювань серед чоловіків старшого віку [1]. Незважаючи на застосування сучасних методів діагностики та лікування, близько 90% вперше діагностованих пухлин передміхурової залози знаходяться в стадії, коли радикальне хірургічне лікування неможливе. Останнім часом велике значення в патогенезі раку передміхурової залози надається особливостям передракових змін передміхурової залози - простатичної інтраепітеліальної неоплазії [2, 3], та вивченню механізмів і засобів націлених на переривання канцерогенезу і пошук хемопреventивних агентів, ефективних на різних його стадіях [4].

Найбільш близьким до запропонованого технічного рішення є спосіб моделювання простатичної інтраепітеліальної неоплазії у щурів лінії Нобел [5] із використанням підшкірне імплантованих силіконових капсул, що містять тестостерон і 17 β -естрадіол, з наступною зміною кожні 2 місяці на протязі 36 тижнів. Але зазначена методика потребує 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 корисної моделі поставлено задачу розробки адекватної ефективної моделі простатичної інтраепітеліальної неоплазії щурів лінії Вістар, шляхом використання естрогенів і андрогенів, що дасть можливість вивчати морфологічні, цитологічні, біохімічні та імуногістохімічні зміни за умов цієї патології.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно корисної моделі, досліджуваній тварині у бокову ділянку спини підшкірно вводять нестероїдний естрогенний препарат синестрол у дозі 5мг разово на тиждень, на протязі 3-3,5 місяців, після чого у протилежну ділянку спини щура вводять разово андроген тестостерону пропінат 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 тестостерона пропіната 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 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

(13) **U**
(11) **14786**
(19) **UA**

правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних досліджень.

Щурам щотижня на протязі перших трьох місяців вводили у бокову ділянку шкіри підшкірне синестрол у дозі 5мг, після чого у протилежну ділянку шкіри щурів вводили підшкірне 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.

Гістологічне 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 просвіті простатичних залоз виявлялась білкова рідина з домішкою поодиноких еритроцитів і білкових флоккулів. 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

діляшок з появою дво- і трьох рядності. Міоепітеліальні клітини розміщуються в один шар, містять паличкоподібні ядра, які розміщуються паралельно базальній мембрані. Ці зміни є ознакою наявності простатичної епітеліальної неоплазії низького та високого ступеня.

Гістологічне 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 I.A. 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. //Cancer Res. - 2002. - V.62. - P.5178-5182.



Fig. 1

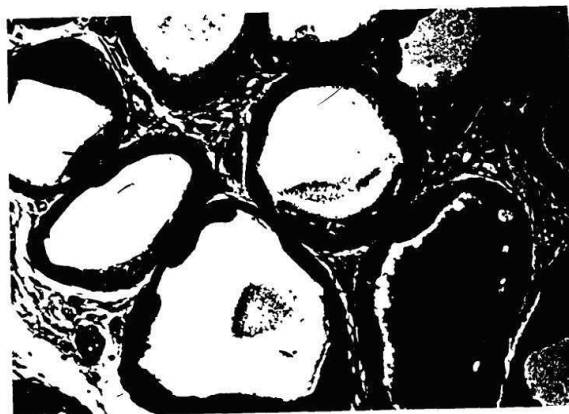


Fig. 2

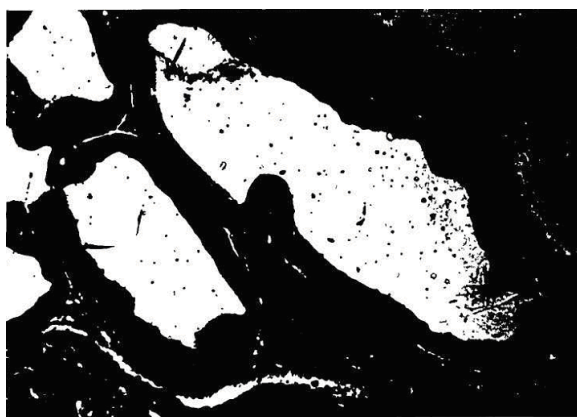


Fig. 3

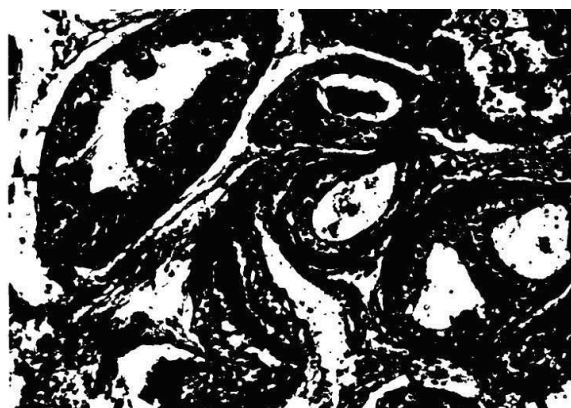


Fig. 4