

УДК 616.345-006.6-089.844

І.Я. Гушул,

І.О. Іващук,

І.С. Давиденко,

І.О. Малишевський

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

МОДЕЛЮВАННЯ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ

Ключові слова: рак товстої кишки,
пухлина Герена.**Резюме.** У статті представлена характеристика пухлини Герена та спосіб моделювання раку товстої кишки на дрібних лабораторних тваринах. Патоморфологічно доведено наявність карциноми стінки товстої кишки, яка характеризується ендоепітеліальним ростом. Встановлено середні терміни макровізуалізації пухлини, частоту її виникнення та розвитку ускладнень.**Вступ**

Надзвичайно важлива роль у розвитку сучасного уявлення особливостей пухлинного росту належить прищеплюваним пухлинам, які все більше привертають увагу багатьох науковців.

Використання карциноми Герена, як моделі епітеліальної пухлини є найбільш доцільним, оскільки вона за своїми біологічними та морфологічними властивостями має епітеліальний характер. Карцинома Герена за гістологічною структурою є низькодиференційованим раком, інколи утворюючий залозисті структури. Пухлина у 75% прищеплюється зрілим щурам обох статей, причому спонтанне розсмоктування не відмічається. Період появи пухлини, яку можливо пропальпувати, складає в середньому 7-10 діб. У підшкірній клітковині пухлина росте у вигляді м'яких еластичних вузлів, відмежованих тонкою сполучнотканинною капсулою. Ріст пухлини Герена нерівномірний, складається з двох фаз. Упродовж перших двох тижнів ріст пухлини сповільнений та нерівномірний, який в подальшому змінюється на швидкий. Пухлина великих розмірів досить часто містить велику кількість некротизованих тканин, просяклих кров'ю або гнійними масами з неприємним запахом, розташованих у її центральній частині.

Існуючі способи моделювання раку товстої кишки характеризуються частим метастатичним ураженням внутрішніх органів, високою летальністю тварин, а також локалізація новоутворення поза товстою кишкою робить дані моделі далекими від реальної клінічної картини даного захворювання.

Мета дослідження

Розробити спосіб моделювання раку товстої кишки з високою частотою отримання пухли-

ного росту, контрольованим процесом канцерогенезу, який максимально відповідатиме реальній клінічній картині даного захворювання.

Матеріал і методи

Пухлину Герена отримуємо шляхом ксеноімплантації її клітин під шкіру латеральної поверхні стегна у кількості 4×10^8 , розведені у 0,5 мл фізіологічного розчину. Після досягнення пухлиною відповідних розмірів, під загальним внутрішньом'язовим (в/м) знеболенням (розчин хлоралгідрату 200-250 мг/кг), в стерильних умовах виконуємо розріз шкіри в проекції останньої, тупим та гострим шляхами її видаляємо. З периферичних частин отриманої пухлини висікаємо шматок тканин прямокутної форми, розмірами 3,0 x 4,0 мм.

Експеримент виконано на 67 статевозрілих нелінійних щурах, середнього віку, обох статей, масою не менше 180 г, яким під загальним в/м знеболенням (розчин хлоралгідрату 200-250 мг/кг), після обробки операційного поля, виконували лапаротомію. У рану виводили ілеоцекальний кут. Виконували розріз товстої кишки довжиною 3-4 мм у поперечному напрямку, в який заводили шматок пухлини Герена відповідних розмірів, прямокутної форми, на 2/3 її довжини. Декількома окремозвузовими швами фіксували шматок пухлини Герена так, щоб всі шари кишки безпосередньо контактували з останньою, а також була відновлена герметизація шлунково-кишкового тракту. Далі виведений ілеоцекальний кут із даною ділянкою товстої кишки занурювали у черевну порожнину, лапаротомну рану пошарово зашивали.

Хірургічні втручання проводилися в умовах віварію Буковинського державного медичного університету, відповідно до національних вимог "Загальних етичних принципів експериментів на

тваринах" (Україна, 2011), які узгоджені з положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985).

На 14-ту добу після виконання оперативного втручання з приводу моделювання раку товстої кишки, під загальним в/м знеболенням (розчин хлоралгідрату 200-250 мг/кг) виконували лапаротомію, огляд органів черевної порожнини на предмет наявності метастазів, висічення ділянки товстої кишки ураженої пухлиною.

Евтаназію щурів здійснювали згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, у стані глибокого наркозу, шляхом введення надлишкової кількості наркотичного препарату, згідно із законом України № 3447-1 від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Для світлооптичного дослідження для гістологічного дослідження, біоптати стінки тонкої та товстої кишок фіксували в 10% нейтральному формаліні. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксилином та еозином. Використовували описову методику виявлених патоморфологічних змін.

Обговорення результатів дослідження

У середньому через два тижні в даній ділянці шлунково-кишкового тракту має місце спайковий процес, в просвіті товстої кишки - злякисне новоутворення, яке на 2/3 стенозує її просвіт, інколи ускладнюється кишковою непрохідністю, профузною кровотечею, параколітичним абсцесом або канцероматозом очеревини (рис. 1).



Рис. 1. Моделювання раку товстої кишки (14-та доба спостереження). 1 - пухлина висхідної частини товстої кишки лабораторного щура.

Проведені патоморфологічні дослідження свідчать про злякисне новоутворення, яке представлено низькодиференційованими епітеліальними клітинами, яке інфільтрує м'язову оболонку товстої кишки. Характеризується переважно ендofітним ростом та перифокальним запаленням, на що вказує повнокров'я венозних судин, а також підсилена інфільтрація плазмоцитами та лімфоцитами слизової оболонки та підслизової ос-

нови кишки в проекції пухлини (рис. 2, 3).

У наших дослідженнях із 67 прищеплених тварин пухлина товстої кишки виникла у 48 (71,6%).

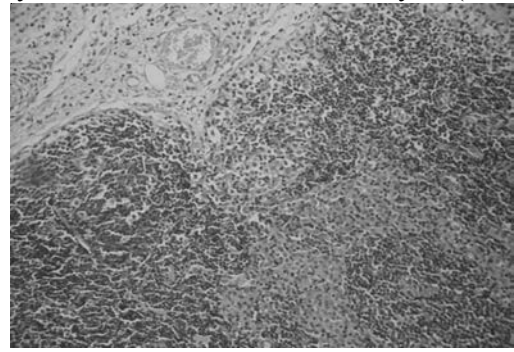


Рис. 2. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки щура з прищепленою пухлиною Герена. Низькодиференційовані епітеліальні клітини, які інфільтрують м'язову оболонку. Гематоксилін і еозин. Об. 10^x. Ок. 10^x.

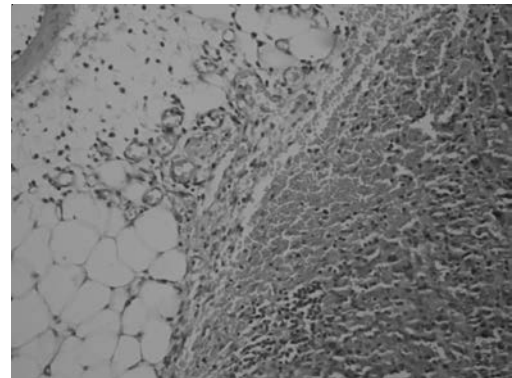


Рис. 3. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки щура з прищепленою пухлиною Герена. Інвазія у підслизову основу, лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація. Гематоксилін і еозин. Об. 10^x. Ок. 10^x.

Середній термін макровізуалізації пухлини товстої кишки склав $14,1 \pm 0,21$ діб. Ускладнення пухлини у вигляді кишкової непрохідності мав місце у 22 (45,8%) тварин. Профузна кровотеча виникла у 3 (6,3%) щурів, а параколітичний абсцес - у 4 (8,3%). Тривалий ріст пухлини, близько одного місця, характеризується розвитком канцероматозу очеревини, появою асцити, кахексії тварини (рис.4).

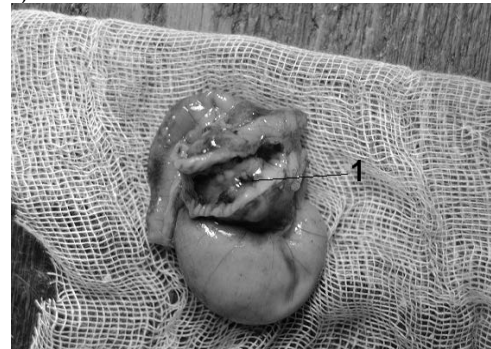


Рис. 4. Моделювання раку товстої кишки (16-та доба спостереження).

1 - пухлина висхідної частини товстої кишки, ускладнена профузною кровотечею.

Таким чином, імплантація шматка пухлини Герена безпосередньо в товсту кишку, а також контакт її із всіма шарами останньої призводить переважно до ендofітного росту новоутворення у потрібному місці шлунково-кишкового тракту, відсутності віддалених метастазів, що робить цей процес максимально наближеним до реальної клінічної картини даного захворювання.

Даний спосіб дозволяє технічно нескладно змоделювати злякисне новоутворення товстої кишки, яке за своїм характеристикам відповідає росту аденокарциноми людини. Використання даної моделі забезпечує можливість вивчення патогенетичних особливостей її перебігу на фоні створених ускладнень раку товстої кишки, а також розробки нових методів лікування

Висновок

1. Запропонований спосіб дозволяє технічно нескладно змоделювати злякисне новоутворення товстої кишки, яке за своїм характеристикам відповідає росту аденокарциноми людини.

2. Використання даної моделі забезпечує можливість вивчення патогенетичних особливостей її перебігу на фоні створених ускладнень раку товстої кишки, а також розробки нових методів лікування.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити біохімічні та мікробіологічні особливості перебігу гострого поширеного перитоніту на фоні змодельованого раку товстої кишки.

Література. 1. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах: метод. посібн. / [В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магальяс та ін.]. - Ч.: Медуніверситет, 2006. - 350 с, іл. 2. Пат. 2457546 РФ, МПК G09B23/28. Спосіб моделювання аденокарциноми товстої кишки людини / Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Рой Т.А., Апарцій А.Г., Чашкова Е.Ю., Кувшинов А.Г.; Заявитель

Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН., заяв. № 2011108850/14 от 09.03.2011; опубл. 27.07.2012. 3. Baktiar O Karim, Huso Mouse models for colorectal cancer / O Karim Baktiar, L Huso David // Am J Cancer Res. - 2013. - Vol. 3 (3). - P. 240-250. 4. Byrne H Individual-based and continuum models of growing cell populations: A comparison / H Byrne, D. Draso // J. Math. Biol. - 2009. - Vol. 56. -P. 657-687. 5. Marusyk A. Tumor heterogeneity: Causes and consequences / A. Marusyk, K. Polyak // -Biochem. Biophys. Acta. - 2010 - Vol. 1. - P. - 105-117. 6. Multiscale cancer modeling / T.S. Deisboeck, Z. Wang, P. Macklin [at al.] // Ann. Rev. Biomed. Engr. - 2011. - Vol. 13. - P. 127-155.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

И.Я. Гушул, А.И. Иващук, И.С. Давиденко,

И.А. Малышевский

Резюме. В статье представлена характеристика опухоли Герена и способ моделирования рака толстой кишки на мелких лабораторных животных. Патоморфологически доказано наличие карциномы стенки толстой кишки, которая характеризуется эндofітным ростом. Определены средние сроки макровизуализации опухоли, частоту ее возникновения и развития осложнений.

Ключевые слова: рак толстой кишки, опухоль Герена.

CANCER MODELING OF THE LARGE INTESTINE

I.Y. Gushul, O.I. Ivashchuk, I.S. Davydenko,

I.O. Malyshevs'kyi

Abstract. The authors present the description of Guerin's tumor and way of the large intestine cancer modeling on small laboratory animals. The presence of carcinoma of the wall of the large intestine which is characterized by entophytic growth has been proved pathmorphologically. Medium periods of tumor onset, occurrence of its origin and the development of complications have been stated.

Key words: large intestine cancer, Guerin's tumor.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №1 (51). -P.44-46.

Надійшла до редакції 19.03.2015

Рецензент – проф. І.В. Шварковський

© І.Я. Гушул, І.О. Иващук, І.С. Давиденко,

І.О. Малышевський, 2015