

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ЕНДОМЕТРІОЗУ НА ЩУРАХ

А.М. Барбе, А.М. Бербець, І.С. Давиденко, О.М. Юзько

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Ключові слова:
ендометріоз,
експериментальна
модель.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №3
(69). С.03-09.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.69.2019.263

E-mail: adryan@
bsmu.edu.ua

Мета роботи - розроблення та визначення ефективності експериментальної моделі ендометріозу на білих самках щурів.

Матеріал і методи. В експерименті взяли участь 23 статевозрілі нелінійні білі щури *Rattus Norvegicus Wistar* жіночої статі масою 170-200 г, які ще не народжували, віком 14-17 тижнів.

Усі маніпуляції з тваринами виконано відповідно до рекомендацій Міжурядового комітету з біоетики UNESCO (IGBC).

Результати. Розроблено та адаптовано для клінічних експериментальних досліджень експериментальну модель ендометріозу на білих статевозрілих щурах.

Висновки. Проведені дослідження засвідчують про життєздатність та функціональну активність ектопічного ендометрію експериментальної моделі, що вказує на її валідність та можливість використання під час подальших досліджень.

Ключевые слова:
эндометриоз,
эксперименталь-
ная модель.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №3
(69). С.03-09.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭНДОМЕТРИОЗА НА КРЫСАХ

А.М. Барбэ, А.Н. Бербец, И.С. Давиденко, А.М. Юзько

Цель работы - разработка и определение эффективности экспериментальной модели эндометриоза на белых самках крыс.

Материал и методы. В эксперименте приняли участие 23 половозрелые нелинейные белые крысы *Rattus Norvegicus Wistar* женского пола массой 170-200 г, которые еще не рожали в возрасте 14-17 недель.

Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с рекомендациями Межправительственного комитета по биоэтике UNESCO (IGBC).

Результаты. Разработано и адаптировано для клинических экспериментальных исследований экспериментальную модель эндометриоза на белых половозрелых крысах.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют о жизнеспособности и функциональной активности эктопического эндометрия экспериментальной модели, указывают на ее валидность и возможность использования при дальнейших исследованиях.

Key words:
endometriosis,
experimental
model.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.18,
№3 (69). P.03-09.

EXPERIMENTAL MODEL OF ENDOMETRIOSIS IN RATS

A.M. Barbe, A.M. Berbets, I.S. Davydenko, O.M. Yuzko

An experimental model of endometriosis on white mature rats has been developed and adapted for clinical experimental studies.

Objective. Development and determination of the effectiveness of the experimental model of endometriosis on white female rats.

All manipulations with animals were performed in accordance with the recommendations of the UNESCO Intergovernmental Committee on Bioethics (IGBC).

Material and methods. The experiment involved 23 adult non-linear white *Rattus Norvegicus Wistar* female rats weighing 170-200 g, which had not yet given birth at the age of 14-17 weeks.

Conclusions. Studies have shown the viability and functional activity of the ectopic endometrium experimental model which indicates its validity and the possibility of use in further research.

Вступ

Ендометріоз - це хронічний доброякісний гормонозалежний стан, при якому за межами слизової оболонки матки відбувається розростання тканини, за морфологічними та функціональними властивостями ідентичної ендометрію, що призводить до появи клінічних симптомів, які можуть впливати на фізичний стан, психологічний статус і соціальний добробут пацієнтки [1].

Враховуючи, що на момент клінічних проявів більшість жінок уже мають встановлений діагноз ендометріозу, навряд чи можна надати експериментальні докази стосовно патогенезу цього захворювання у людей. Крім того, етичні міркування обмежують виконання контрольованих експериментів, і це не дає змоги кон-

тролювати прогресування захворювання, не виконуючи повторних лапароскопій. Отже, дослідження основних механізмів, за допомогою яких менструальний ендометрій прикріплюється, проникає та встановлює функціональну судинну мережу задля персистенції у позаматковій локалізації, а також розробку нових терапевтичних підходів, доцільніше проводити на експериментальних моделях тварин.

Враховуючи, що менструальна десквамація є необхідною умовою для спонтанного розвитку для цього захворювання, ендометріоз, природно, трапляється тільки у людини та деяких інших приматів. Примати широко використані для дослідження ендометріозу, проте дуже високі витрати на придбання та утримання тварин обмежує використання мавп у ролі експериментальної моделі. З цієї причини використання дрібних лабораторних тварин, особливо гризунів, у функції моделі для ендометріозу шляхом трансплантації шматочків тканини ендометрію в ектопічних ділянках є одним із найбільш доступних методів викликання експериментального ендометріозу.

Ендометріоз, як відомо, є естроген-залежним захворюванням у жінок, та зменшення рівня сироваткового естрогену підтримує регрес цих ектопічних вогнищ [2, 3]. Ауто трансплантовані тканини матки у моделі на гризунах проявляють стероїдну залежність, і таким чином, дана модель широко використовується для визначення відповіді ектопічних вогнищ на стероїдні гормони, а також на препарати, які взаємодіють із дією казанних гормонів. Відповідно до стану речей у людини, зростання ектопічної ендометріальної тканини в обох моделях на гризунах (на щурах та на мишах) є естроген-залежною [4-6]. Серед щурів, яким виконано оваріектомію через 3 тижні після імплантації тканин матки, позаматкові фрагменти розвивалися набагато краще у тварин, які отримували тільки естрогени, аніж при поєднанні естрогенів та прогестерону [7-8], що підтверджує важливу роль естрогенів як фактора, що визначає розмір імплантів і водночас показує антипроліферативну дію прогестерону.

У мишей ектопічні фрагменти матки показують гістологічні характеристики захворювання людини, у тому числі формування множинних, високоваскуляризованих уражень, які містять залози ендометрію, струму та кісти, незалежно від їх перитонеальної локалізації в очеревинній порожнині (9). Лише в обмеженій кількості дослідів на щурах та мишах розділяли ендометрій від міометрію, фіксуючи тільки ендометрій до ектопічних ділянок [10,11-13].

Мета роботи

Розроблення та визначення ефективності експериментальної моделі ендометріозу насамках білих щурів.

Матеріал та методи дослідження

В експерименті взяли участь 23 статевозрілі нелінійні білі щури *Rattus Norvegicus* Wistar жіночої статі масою 170-200 г, які ще не народжували, віком 14-17 тижнів.

Усі маніпуляції з тваринами виконано відповідно до

рекомендацій Міжурядового комітету з біоетики UNESCO (IGBC).

Після завершення періоду адаптації, починаючи з першого дня досліду, щурам уведено підшкірно, у ділянці спини, по 0,06 мг/кг маси тіла естрадіолу валерату. Ін'єкцію естрадіолу валерату у дозі 0,06 мг/кг повторно виконано на третій день досліду; тоді ж виключено останнє харчування, як і в першій половині четвертого дня.

На четвертий день досліду виконано експериментальну індукцію ендометріозу шляхом оперативного втручання та імплантації аутологічного фрагменту матки за модифікованою методикою A. Golan та співавт. та T.Hirata та співат. [12, 14].

На 26-ий день досліду (22-ий день після оперативного втручання) виконано евтаназію шляхом декапітації з використанням тіопенталового знечулення у дозі 5-7 мг/кг маси тіла тварини.

Після евтаназії одразу ж виконано розтин черевної порожнини П-подібним розрізом з метою збереження цілісності ендометріюїдних імплантів.

Згодом проводили макроскопічне дослідження імплантів та сепарування уражень від підлеглого шару очеревини та м'язів черевної стінки зі збереженням цілісності кістозних утворень для подальшого гістологічного дослідження.

Макроскопічне дослідження ендометріюїдних уражень.

Після евтаназії розкривали черевну порожнину П-подібним розрізом з метою збереження цілісності імплантів. Ідентифікували локалізацію обох підсаджених фрагментів матки та виконували знімки уражень на цифрову дзеркальну фотокамеру CanonEOS 550D.

Макроскопічно оцінювали наявність та тип уражень: кісти заповнені темною рідиною, кісти заповнені світлою рідиною, ураження у вигляді солідної тканини або відсутність макроскопічних ознак ураження.

За допомогою офісної прозорої міліметрової лінійки вимірювали найменший та найбільший діаметр уражень.

З метою визначення об'єму уражень використовували формулу:

$$V = \frac{2}{3} \cdot \pi \cdot \left(\frac{d_1 + d_2}{4} \right)^2$$

де d1 та d2 - це відповідно найменший та найбільший діаметр ураження.

Виходячи з даних про те, що ураження в запропонованій експериментальній моделі мають переважно напівсферичну форму, вирішено використовувати формулу об'єму напівсфери з деякими практичними модифікаціями для визначення об'єму уражень.

Гістологічне дослідження ендометріюїдних уражень.

Забір матеріалу для морфологічних досліджень проводили відповідно до стандартних вимог для виготовлення гістологічних препаратів. Фіксація фрагментів тканин після промивання їх у дистильованій воді здійснювалася в 10-12%-ому розчині нейтрального формаліну, після чого їх переносили в 3-5%-ий розчин нейтрального формаліну, де вони і зберігалися. Зневод-

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3 (69)

нювали препарати шляхом послідовного проведення об'єктів через етанол зростаючої концентрації.

У подальшому заливали в парафін і робили гістологічні зрізи мікротомом товщиною від 3 до 5 мкм. Для отримання диференційованої поліхромії тканин фарбували їх гематоксилін-еозином. На санному мікротомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм.

З метою об'єктивізації даних гістологічного дослідження проводили морфометричні вимірювання характеристик тканин на отриманих мікрофотографіях. До характеристик, які підлягали вимірюванням, належали:

- товщина залозистого шару клітин;
- площа ядерної ділянки клітин залозистого епітелію;
- товщина секреторної частини клітин залозистого епітелію.

Також визначали денситометричну густину ядер залозистого епітелію та денситометричну густину клітини загалом. Для визначення денситометричної густини використовували вбудований у ПЗ Image Лінструмент Гістограма (Histogram) у режимі монохромної гістограми. Отримували значення у 8-бітному діапазоні - від 0 до 255, де 0 - це повна непрозорість ділянки (темна ділянка) зображення, а 255 - відповідно, повна прозорість ділянки (світла ділянка) зображення.

Усі вимірювання виконували на фотографіях зрізів за допомогою програмного забезпечення ImageJ, які вільно розповсюджуються Національним Інститутом Здоров'я (NIH) США.



Рисунок 1. Ендометріюїдні кістозні структури з темним вмістом

но ознаки ураження очеревини (гіперемія та набряк).

При морфометрії у контрольній групі з індукованою моделлю експериментального ендометріозу отримали дані: середній найбільший діаметр уражень становив $9,92 \pm 2,09$ мм, середній найменший діаметр уражень - $8,42 \pm 2,02$ мм.

Середній об'єм ендометріюїдних кістоподібних утворень, розрахований за модифікованою формулою на півсфери, становив $243,88 \pm 99,96$ мм³.

Гістологічне дослідження ендометріюїдних вогнищ.

При мікроскопічному дослідженні ендометріюїдних уражень спостерігали залозистий секретуючий епітелій, орієнтований секретуючим полюсом в бік по-

Результати та їх обговорення

Макроскопічне дослідження ендометріюїдних вогнищ.

Макроскопічне дослідження ендометріюїдних вогнищ проводили одразу після евтаназії, після розкриття черевної порожнини щура П-подібним розрізом.

Враховуючи той факт, що в клінічній медицині єдиним достовірним методом діагностики ендометріозу є візуальна ідентифікація вогнищ при лапароскопії з подальшою гістологічною верифікацією, а ступінь важкості ендометріозу визначається розмірами, кількістю вогнищ та їх локалізацією, на нашу думку, є доцільною візуальна оцінка та проведення морфометрії при експериментальній моделі ендометріозу.

На основі даних морфометрії визначали об'єми уражень, що є ще одним параметром об'єктивізації під час проведення статичних досліджень.

Враховуючи, що індукований експериментальний ендометріоз у щурів зазвичай проявляється ростом кіст (9, 14, 15), при оцінці валідності контролю, при макроскопічній оцінці наша увага була привернута саме до пошуку цих структур та визначення їх типів.

При визначенні типів уражень отримані такі дані: у 45% випадків (18 аутоотрансплантованих клаптів) визначено кістозні структури з мутним або темним вмістом (рис. 1), у 50% (20 аутоотрансплантованих клаптів) - визначено кістозні структури з прозорим або майже прозорим вмістом (рис. 2), у 5% (2 аутоотрансплантовані клапті) - не визначено кістозних структур, проте виявле-

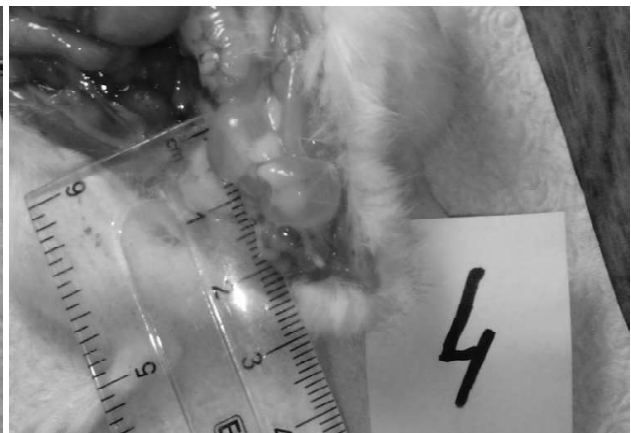
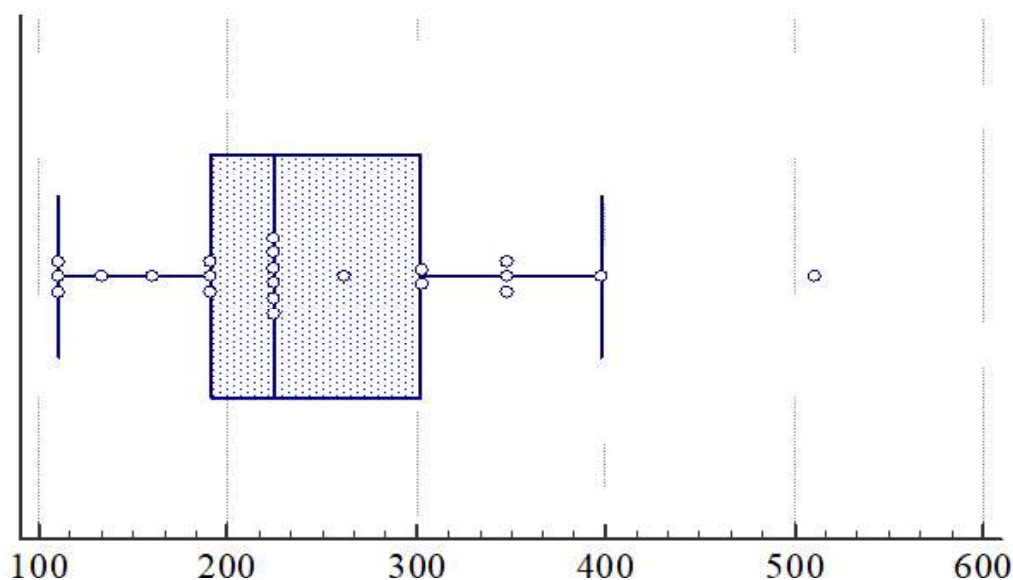


Рисунок 2. Ендометріюїдні кістозні структури зі світлим вмістом

рожнини кісти; нижче розташувалася строма залоз, яка відповідно лежала на міометральній основі, що збереглась при трансплантації). У мікропрепаратах також визначали залишки шовного матеріалу (рис. 3), що засвідчує про належність цього фрагмента тканин до трансплантованих фрагментів рогу матки.

Задля об'єктивізації мікроскопічного дослідження використовували кілька морфометричних параметрів. Серед них: визначення висоти клітин залозистого епітелію, визначення висоти секреторної частини клітин залозистого епітелію, визначення площі ядра, проведення денситометрії ядра та клітини в цілому. Саме ці характеристики, на нашу думку, вказують на функціональну активність ендометріюїдних імплантів.

Рисунок 3. Розподіл значень об'єму кістоподібних утворень, мм³

Дані морфометрії та їх статистична обробка наведені у таблиці 1.

Для кращого розуміння особливостей морфології ектопічного ендометрію імплату порівняно з еутопічним ендометрієм, нами було виконано морфологічне та морфометричне дослідження останнього

(еутопічного ендометрію) у абсолютно інтактних шурів (3 досліджувані тварини). Еутопічний ендометрій шурів знаходився у фазі проєструса.

Нами проведені аналогічні вимірювання морфометричних характеристик, як і у групі з гетеротопічним імплатом (таблиця 2).

Таблиця 1

Післяопераційні вклучення в різні періоди спостережень (n=96)

	Середня	95% ДІ середньої	Медіана	95% ДІ медіани	Стандартне відхилення	Стандартна помилка	Кількість вимірів
Висота клітини, мкм	50,01	45,85-54,15	47,24	43,03-52,51	10,69	2,02	58
Висота секреторного полюсу клітини, мкм	16,30	14,29-18,31	15,00	12,49-18,77	5,57	0,98	42
Площа ядра, мкм ²	76,27	65,32-87,21	72,08	65,00-88,81	23,38	5,22	50
Відносна щільність ядра, 0-255	84,91	80,01-90,79	87,00	80,92-89,00	10,75	2,34	50
Відносна щільність клітини, 0-255	109,95	105,16-114,73	112,00	103,48-119,00	10,51	2,29	50

Таблиця 2

Основні морфометричні характеристики залозистого епітелію еутопічного ендометрію у абсолютно інтактних шурах

	Середня	95% ДІ середньої	Медіана	95% ДІ медіани	Стандартне відхилення	Стандартна помилка	Кількість вимірів
Висота клітини, мкм	28,38	26,19-30,57	27,26	25,10-29,85	6,65	1,07	28
Висота секреторного полюсу клітини, мкм	11,88	10,75-13,02	10,61	9,99-13,31	3,2	0,56	28
Площа ядра, мкм ²	101,26	90,88-111,65	96,66	91,39-113,83	24,01	5,01	28
Відносна щільність ядра, 0-255	92,47	90,10-94,84	92,0	89,34-96,30	30,07	5,48	28
Відносна щільність клітини, 0-255	111,08	108,04-114,12	110,0	107,00-115,00	7,02	1,46	28

Як можна побачити з наведених таблиць (таблиця 1, 2) та з рис.4, існують певні відмінності у морфометричних характеристиках. У першу чергу, це стосується висоти залозистих клітин, які мають достовірно більший розмір у ектопічному аутоотрансплантованому ендометрію, ніж в еутопічному. Аналогічні зміни спостерігаємо і стосовно розміру секреторного сегмента клітин. Проте, на нашу думку, ці морфометричні зміни викликані, ймовірно, змінами умов існування клітин у ектопічному трансплантаті, оскільки розміри та віднос-

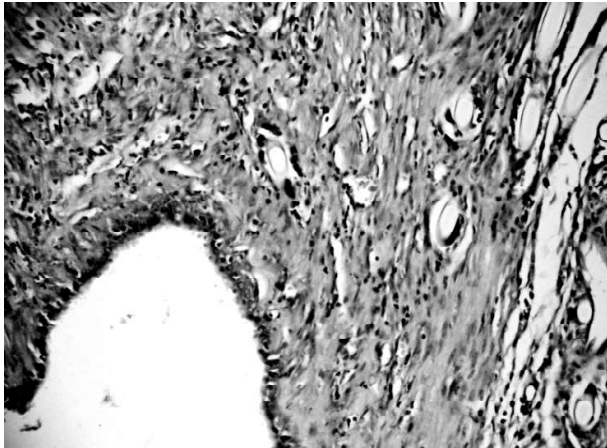


Рисунок 4. Експериментальний ендометріоз у щура, 26-ий день дослідю. Стрілками позначені залишки шовного матеріалу.

Гематоксилін і еозин. Об.10х, Ок. 10х

описаній картині Rezende та співавт., Netota співавт. та Amaral та співавт. [17,18,19].

Висновки

Отже, експериментальне моделювання нами зовнішнього генітального ендометріозу у щурів дало підставу зробити такі висновки:

1. Естрогенна підготовка тварин до оперативного втручання відіграє важливу роль для поліпшення технічних можливостей при виділенні рогу матки та його препаруванні.

2. Виконання оваріектомії з подальшою естрогенною підтримкою дає змогу усунути можливі циклічні зміни гормонального фону щура.

3. Проведені морфологічні та морфометричні дослідження засвідчують про життєздатність та функціональну активність ектопічного ендометрію, що вказує на валідність експериментальної моделі та можливість її використання під час дослідження впливу біоактивних речовин на імплантацію та розвиток експериментальних ендометріюїдних вогнищ.

Список літератури

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364(9447):1789-99. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
- Lapp T. ACOG issues recommendations for the management of endometriosis. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician*. 2000;62(6):1431.
- Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:343-52. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02795.x
- Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril*. 1985;44(5):684-94. doi:

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3(69)

на щільність ядер не підтримують вищенаведену тенденцію. Водночас морфологічно спостерігаємо життєздатність та функціональну активність залозистого епітелію ектопічних трансплантатів (рис. 4, рис. 5).

Отримані нами морфологічні дані відповідають даним джерел літератури, де використовувалась подібна або аналогічна методика. Так, Elgamal та співавт. (16) описують ектопічні ендометріюїдні вогнища макроскопічно у вигляді кіст, заповнених рідиною, а гістологічна картина, отримана нами, повністю відповідає

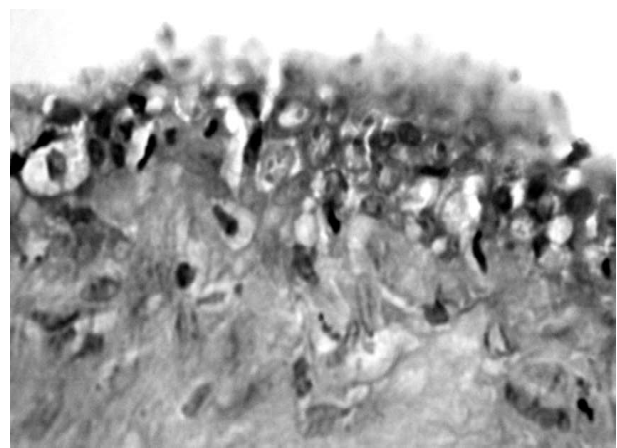


Рисунок 5. Експериментальний ендометріоз у щура, 26-ий день дослідю. Гематоксилін і еозин. Об.40х, Ок. 10х

10.1016/S0015-0282(16)48988-0

5.Rajkumar K, Schott PW, Simpson CW. The rat as an animal model for endometriosis to examine recurrence of ectopic endometrial tissue after regression. *Fertil Steril*. 1990;53(5):921-5. doi: 10.1016/S0015-0282(16)53532-8

6.Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Santorsola R, Cozzolino S, Filardo P, et al. Dynamic aspects of endometriosis in a mouse model through analysis of implantation and progression. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;263(3):102-7. doi: 10.1007/s004040050005

7.Shor E, Baracat EC, Simoes MJ, de Freitas V, Giannotti Filho O, de Lima GR. Effects of conjugated estrogens and progesterone in surgically induced endometriosis in oophorectomized rats. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1999;26(3-4):158-61.

8.Fang Z, Yang S, Lydon JP, DeMayo F, Tamura M, Gurates B, et al. Intact progesterone receptors are essential to counteract the proliferative effect of estradiol in a genetically engineered mouse model of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82(3):673-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.048

9.Cummings AM, Metcalf JL. Induction of endometriosis in mice: a new model sensitive to estrogen. *Reprod Toxicol*. 1995; 9(3):233-8. doi: 10.1016/0890-6238(95)00004-T

10.Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(2):216-26. doi: 10.1530/eje.0.1380216

11.Somigliana E, Vigano P, Rossi G, Carinelli S, Vignali M, Panina-Bordignon P. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14(12):2944-50. doi: 10.1093/humrep/14.12.2944

12.Hirata T, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Harada M, Take-mura Y, et al. Development of an experimental model of endometriosis using mice that ubiquitously express green fluorescent protein. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2092-6. doi: 10.1093/humrep/dei012

13.Yao Z, Shen X, Capodanno I, Donnelly M, Fenyk-Melody J, Hausmann J. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel

SERM compounds. *J Invest Surg.* 2005;18(4):177-83. doi: 10.1080/08941930591004412

14. Golan A, Winston RM, Dragenio R. Experimental endometriosis: a microsurgical animal model in rats. *Isr J Med Sci.* 1984;20(11):1094-6.

15. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;59(3):681-4. doi: 10.1016/S0015-0282(16)55823-3

16. Elgamal AD, Othman E-ER, Agmed FS. Ultrastructural Features of Eutopic Endometrium in a Rat Model of Endometriosis. *J Microsc Ultrastruct.* 2016;4(1):20-7. doi: 10.1016/j.jmau.2015.10.002

17. Rezende CAL, Silva AL, Junior JLS, Gobbi H, Martins MMF. Experimental model for endometriosis. Comparative histological study between the ectopic and eutopic endometrium. *Acta Cir Bras.* 1997;12(4):226-30. doi: 10.1590/S0102-86501997000400003

18. Nogueira Neto J, Torres OJ, Coelho TM, Nunes JN Jr, Aguiar GC, Costa LK. Evaluation of the macroscopic growth degree of experimental endometriosis in rats. *Acta Cir Bras.* 2007;22(Suppl 1):8-11. doi: 10.1590/S0102-86502007000700003

19. do Amaral VF, Dal Lago EA, Kondo W, Souza LC, Francisco JC. Development of an experimental model of endometriosis in rats. *Rev Col Bras Cir.* 2009;36(3):250-5. doi: 10.1590/S0100-69912009000300012

References

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364(9447):1789-99. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5

2. Lapp T. ACOG issues recommendations for the management of endometriosis. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician.* 2000;62(6):1431.

3. Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:343-52. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02795.x

4. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril.* 1985;44(5):684-94. doi: 10.1016/S0015-0282(16)48988-0

5. Rajkumar K, Schott PW, Simpson CW. The rat as an animal model for endometriosis to examine recurrence of ectopic endometrial tissue after regression. *Fertil Steril.* 1990;53(5):921-5. doi: 10.1016/S0015-0282(16)53532-8

6. Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Santorsola R, Cozzolino S, Filardo P, et al. Dynamic aspects of endometriosis in a mouse model through analysis of implantation and progression. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;263(3):102-7. doi: 10.1007/s004040050005

7. Shor E, Baracat EC, Simoes MJ, de Freitas V, Giannotti Filho O, de Lima GR. Effects of conjugated estrogens and progesterone in surgically induced endometriosis in oophorectomized rats. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999;26(3-4):158-61.

8. Fang Z, Yang S, Lydon JP, DeMayo F, Tamura M, Gurates B, et al. Intact progesterone receptors are essential to counteract the proliferative effect of estradiol in a genetically engineered mouse model of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82(3):673-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.048

9. Cummings AM, Metcalf JL. Induction of endometriosis in mice: a new model sensitive to estrogen. *Reprod Toxicol.* 1995;9(3):233-8. doi: 10.1016/0890-6238(95)00004-T

10. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(2):216-26. doi: 10.1530/eje.0.1380216

11. Somigliana E, Vigano P, Rossi G, Carinelli S, Vignali M, Panina-Bordignon P. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum Reprod.* 1999;14(12):2944-50. doi: 10.1093/humrep/14.12.2944

12. Hirata T, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Harada M, Take-mura Y, et al. Development of an experimental model of endometriosis using mice that ubiquitously express green fluorescent protein. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2092-6. doi: 10.1093/humrep/dei012

13. Yao Z, Shen X, Capodanno I, Donnelly M, Fenyk-Melody J, Hausmann J. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *J Invest Surg.* 2005;18(4):177-83. doi: 10.1080/08941930591004412

14. Golan A, Winston RM, Dragenio R. Experimental endometriosis: a microsurgical animal model in rats. *Isr J Med Sci.* 1984;20(11):1094-6.

15. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;59(3):681-4. doi: 10.1016/S0015-0282(16)55823-3

16. Elgamal AD, Othman E-ER, Agmed FS. Ultrastructural Features of Eutopic Endometrium in a Rat Model of Endometriosis. *J Microsc Ultrastruct.* 2016;4(1):20-7. doi: 10.1016/j.jmau.2015.10.002

17. Rezende CAL, Silva AL, Junior JLS, Gobbi H, Martins MMF. Experimental model for endometriosis. Comparative histological study between the ectopic and eutopic endometrium. *Acta Cir Bras.* 1997;12(4):226-30. doi: 10.1590/S0102-86501997000400003

18. Nogueira Neto J, Torres OJ, Coelho TM, Nunes JN Jr, Aguiar GC, Costa LK. Evaluation of the macroscopic growth degree of experimental endometriosis in rats. *Acta Cir Bras.* 2007;22(Suppl 1):8-11. doi: 10.1590/S0102-86502007000700003

19. do Amaral VF, Dal Lago EA, Kondo W, Souza LC, Francisco JC. Development of an experimental model of endometriosis in rats. *Rev Col Bras Cir.* 2009;36(3):250-5. doi: 10.1590/S0100-69912009000300012

Відомості про авторів:

Барбе А. М. - аспірант кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу України

"Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Бербець А. М. - канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу

України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Давиденко І. С. - д. мед. наук, завідувач кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України

"Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна

Юзько О. М. - д. мед. наук, завідувач кафедри акушерства та гінекології Вищого державного навчального закладу

України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Сведения об авторах:

Барбэ А. М. - аспирант кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного заведения Украины

"Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Бербец Андрей Николаевич - к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного

заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Давыденко И. С. - д. мед. н., заведующий кафедрой патологической анатомии Высшего государственного учебного

заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Юзько А. М. - д. мед. н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Высшего государственного учебного

заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Information about authors:

Barbe A. M. - PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Berbets A. M. - PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Davydenko I. S.-M.D., Head of the Department of Pathological Anatomy, Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Yuzko O.M. - M.D., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 21.08.2019

Рецензент – проф. О.В.Кравченко

© А.М. Барбе, А.М. Бербець, І.С. Давиденко, О.М. Юзько, 2019
