



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21728 (13) A(51) 6 A 61 B 17/00ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) СПОСІБ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПУХЛИН

1

(21) 94052958
(22) 05.05.94
(24) 20.01.98
(46) 30.04.98, Бюл. № 2
(47) 20.01.98
(72) Бобро Леонід Іванович, Барабой Вілен
Абрамович, Парнева Світлана Леонідівна
(73) Український науково-дослідний інститут
онкології та радіології

2

(57) Способ трансплантации опухолей, со-
державший взятие в стерильных условиях
жизнеспособной ткани опухолей беспород-
ной крысы и введение ее в орган здоровому
животному того же вида, о т л и ч а ю щ и й с я
тем, что в качестве органа для транспланта-
ции берут печень, в которую ткань опухоли
вводят в объеме 1–1,5 мм³.

Изобретение относится к медицине, а
именно к онкологии.

Прототипом к предложенному способу
трансплантации опухолей является способ
внепеченочной трансплантации опухолей
для изучения влияния на рост последних ре-
генерации гепатоцитов при частичной гепа-
тэктомии [Удинцев С.Н., Шахов В.П. –
Уменьшение скорости роста опухоли Эрлиха
и лимфосаркомы Плисса при частичной гепа-
тэктомии // Вопросы онкологии, – 1989, –
Т.35, № 9. – С.1072–1075]. Способ воспроиз-
водится поэтапно: экспериментальным жи-
вотным (беспородным крысам) подкожно и
внутрибрюшинно трансплантируется соот-
ветственно лимфосаркома Плисса и карци-
нома Эрлиха и на 8-е сутки после
трансплантации под эфирным наркозом хи-
рургическим путем удаляется часть доли пе-
чени. Оценку роста внепеченочных
опухолевых трансплантатов проводят паль-
паторно, а функциональное состояние гепа-
тоцитов определяют на 2-е сутки после

частичной гепатэктомии. Весь эксперимент
завершают через 2 недели после трансплан-
тации опухолей, т.е. через неделю после ча-
стичной гепатэктомии.

Недостатками этого способа являются:
способ выполняется в два этапа – внача-
ле трансплантация опухоли, а затем хирур-
гическое вмешательство (частичная
гепатэктомия).

сокращены сроки наблюдений, которые
не дают полной информации о функциональ-
ных сдвигах в печени, поскольку в сроки до
15 суток в этом органе на первый план вы-
ступают явления неспецифического харак-
тера, связанные с операцией (воспаление,
регенерация, а главное – удаление части
функционирующей паренхимы печени);

все методы внепеченочной трансплан-
тации опухолей с последующей частичной
гепатэктомией мало пригодны для изучения
опухолевых специфических метаболических
сдвигов в печени в отдаленные сроки в связи
с распадом ткани опухоли в период ее мани-

(19) UA (11) 21728 (13) A

фестированного роста и насыщением организма продуктами белкового распада, что и усиливает, в основном, катаболическую (дезинтоксикационную) функцию печени, нивелируя синтетическую способность последней.

В основу изобретения поставлена задача создать способ трансплантации опухоли, в котором ткань опухоли трансплантируется непосредственно в ткань печени и который может быть использован как экспериментальная модель для изучения опухоле-специфических нарушений обменных процессов, в которых участвует печень и влияний разнообразных антиоксидантов, адаптогенов, регуляторов метаболизма и коррекций, метаболических сдвигов в организме при опухолевом поражении печени.

Способ заключается во введении жизнеспособной опухолевой ткани здоровой беспородной крысы, и согласно изобретению, фрагмент опухолевой ткани объемом 1–1,5 мм³ трансплантируют непосредственно в печень.

Способ осуществляется следующим образом.

Под эфирным наркозом после соответствующей обработки брюшной стенки крыс производится лапаротомия и в верхней части брюшной полости мобилизуется печень. В месте максимальной толщины любой из долей печени браншей глазного пинцета прокалывается ткань глубиной 2–3 мм, канал расширяется и в него трансплантируют фрагмент ткани опухоли объемом 1–1,5 мм³, взятый в стерильных условиях от крысы-донора.

Для получения сравнительных результатов роста трансплантируемой опухолевой ткани в печени, одновременно трансплантируют фрагмент того же объема аналогичной опухолевой ткани классическим методом под капсулу почки и в ткань селезенки. Для этого в нижней части разреза брюшной стенки с левой стороны мобилизуют вначале почку, затем селезенку и под капсулу почки и в ткань селезенки помещают такой же объем ткани опухоли. Кровоточащие сосуды брюшной стенки перевязывают, в брюшную полость вводится раствор антибиотика, накладывают швы на брюшную стенку и асептическую повязку на рану.

Оценку способа трансплантации опухоли в ткань печени осуществляли по макропрепаратам в динамике роста трансплантатов в сравнении с ростом гомологичной опухоли под капсулой почки и в ткани селезенки, а также по морфологическим изменениям в различных участках опухолевых узлов и смежной с ними ткани

(печени, почки, селезенки) в различные сроки роста трансплантатов вплоть до сроков максимальной гибели животных – 28–30 суток.

Скорость опухолевых трансплантатов - эпителиального (карцинома Герена) и соединительно-тканного (саркома-45) генеза в первые 7 суток была одинаковой в печени и под капсулой почки (фиг.1а,в). Опухолевые трансплантаты распространялись по поверхности этих органов (фиг.2а,в), в то время как в селезенке уже в этот срок отмечался инфильтративный рост опухоли (фиг.2б). Размеры опухолевых трансплантатов были одинаковыми и на 14-е сутки роста (фиг.3), однако опухолевые трансплантаты в печени и селезенке росли инфильтративно, глубоко проникали в ткани, в сравнении с преимущественно экзофитным ростом трансплантатов под капсулой почки (фиг.4а,б,в).

Особенностью опухолевых трансплантатов в органах является не только способность их к инфильтративному росту, разрушение ткани печени и селезенки, но и отсутствие некрозов.

Заметный рост опухолевых трансплантатов в печени и селезенке с замещением большей половины площади селезенки, а в печени всей доли, в сравнении с ростом их под капсулой почки, отмечался на 21-е сутки (фиг.5а,б,в). И в этот отдаленный срок наблюдений в опухолевых трансплантатах отсутствовали некрозы или встречались микроочаги деструкции ткани опухоли. Гибель животных с имплантированными в ткань печени карциномы Герена и саркомой-45 отмечалась, начиная с 25-х суток роста, с максимумом на 28- и 30-е сутки и была обусловлена генерализацией процесса с рассеиванием опухолевых имплантатов по брюшине.

Пример конкретного выполнения.

Под эфирным наркозом после асептической обработки брюшной стенки беспородной крысы весом 90–110 г производится лапаротомия и в верхней части брюшной полости мобилизуется печень. В месте максимальной толщины одной из ее долей браншей глазного пинцета прокалывается ткань глубиной 2–3 мм, канал расширяется и в него помещают фрагмент ткани опухоли объемом 1–1,5 мм³, взятый в стерильных условиях от донора крысы-опухоленосителя.

Для получения сравнительных результатов роста трансплантируемой опухолевой ткани в печени одновременно фрагмент того же объема аналогичной опухолевой ткани трансплантировался классическим методом под капсулу и ткань селезенки. Для этого в нижней части разреза брюшной стенки с

левой стороны мобилизуют вначале почку, затем селезенку и под капсулу почки и в ткань селезенки помещают такой же объем ткани опухоли. Кровоточащие сосуды брюшной стенки перевязывают, в брюшную полость вводится раствор антибиотика, накладывают швы на брюшную стенку и асептическую повязку на рану.

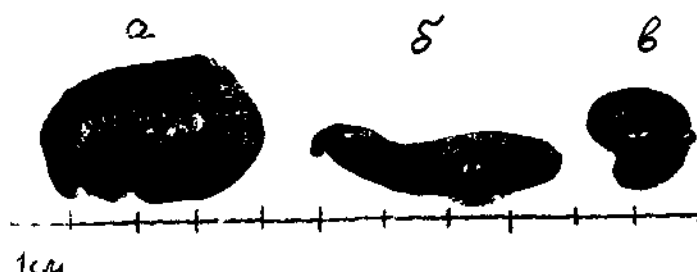
Таким образом, способ трансплантации опухоли в печень дает возможность создать однотипные условия для роста опухолевых трансплантатов различного генеза, а главное, выяснить вопрос влияют ли на процесс роста опухоли факторы, исходящие из организма — опухоленосителя, отражением которых является функциональное состояние печени.

С помощью предлагаемого способа возможно:

изучение влияния опухолевого поражения печени на биосинтез белков, ферментов-регуляторов всех видов обмена веществ и на функциональное значение биологически активных веществ, синтезируемых печенью;

исследование опухоль-индуцируемых изменений детоксицирующей способности печени, скорости течения метаболических процессов в ней, связанных с активностью синтезируемых ею ферментных систем;

проведение анализа обусловленных опухолем поражением печени нарушений равновесия в организме за счет изменений биосинтеза и активности ферментов и биологически активных веществ, определяющих синтетическую и детоксицирующую функции печени.



Фиг. 1. Карцинома Герена. Рост трансплантатов в ткани печени (а), селезенки (б) и под капсулой почки (в) крысы на 7-е сутки



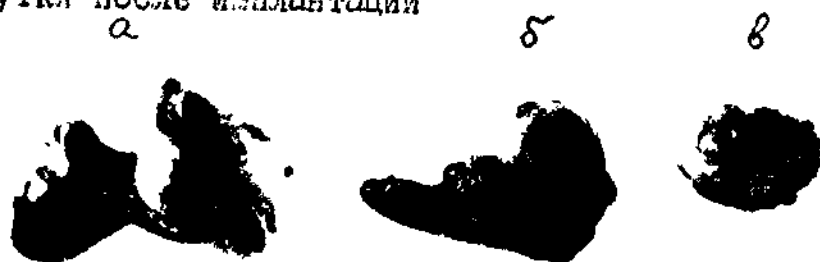
Фиг. 2. Поперечный срез печени (а), селезенки (б) и почки (в) с трансплантатами карциномы Герена на 7-е сутки роста



Фиг.3. Саркома-45. Одинаковие размеры трансплантатов опухоли на 14-е сутки роста их в ткани печени (а), селезенки (б) и под капсулой почки (в) крысы



Фиг.4. Поперечный срез печени (а), селезенки (б) и почки (в) крысы. Инфильтративный рост опухоли в печени и в селезенке в сравнении с ростом той же опухоли (саркома-45) под капсулой почки на 14-е сутки после имплантации



Фиг.5. Саркома-45. Зарастание опухолевой тканью доли печени (а), большей половины площади селезенки (б), в сравнении с опухолевым узлом под капсулой почки (в) на 21-е сутки роста

Упорядник

Техред М.Келемеш

Корректор М.Керецман

Замовлення 4451^а

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21728 (13) A

(51)6 A 61 B 17/00

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23.XII. 1993 р.Публікується
в редакції заявника

(54) СПОСІБ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПУХЛИН

1

(21) 94052958

(22) 05.05.94

(24) 20.01.98

(46) 30.04.98. Бюл. № 2

(47) 20.01.98

(72) Бобро Леонід Іванович, Барабой Вілен
Абрамович, Парнева Світлана Леонідівна(73) Український науково-дослідний інститут
онкології та радіології

2

(57) Способ трансплантации опухолей, содержащий взятие в стерильных условиях жизнеспособной ткани опухолей беспородной крысы и введение ее в орган здоровому животному того же вида, отличающийся тем, что в качестве органа для трансплантации берут печень, в которую ткань опухоли вводят в объеме 1–1,5 мм³.

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии.

Прототипом к предложенному способу трансплантации опухолей является способ внепеченочной трансплантации опухолей для изучения влияния на рост последних регенерации гепатоцитов при частичной гепатэктомии [Удинцев С.Н., Шахов В.П. – Уменьшение скорости роста опухоли Эрлиха и лимфосаркомы Плисса при частичной гепатэктомии // Вопросы онкологии, – 1989, – Т.35, № 9. – С.1072–1075]. Способ воспроизводится поэтапно: экспериментальным животным (беспородным крысам) подкожно и внутрибрюшинно трансплантируется соответственно лимфосаркома Плисса и карцинома Эрлиха и на 8-е сутки после трансплантации под эфирным наркозом хирургическим путем удаляется часть доли печени. Оценку роста внепеченочных опухолевых трансплантатов проводят пальпаторно, а функциональное состояние гепатоцитов определяют на 2-е сутки после

частичной гепатэктомии. Весь эксперимент завершают через 2 недели после трансплантации опухолей, т.е. через неделю после частичной гепатэктомии.

Недостатками этого способа являются: способ выполняется в два этапа – вначале трансплантация опухоли, а затем хирургическое вмешательство (частичная гепатэктомия),

сокращены сроки наблюдений, которые не дают полной информации о функциональных сдвигах в печени, поскольку в сроки до 15 суток в этом органе на первый план выступают явления неспецифического характера, связанные с операцией (воспаление, регенерация, а главное – удаление части функционирующей паренхимы печени);

все методы внепеченочной трансплантации опухолей с последующей частичной гепатэктомией мало пригодны для изучения опухолевых специфических метаболических сдвигов в печени в отдаленные сроки в связи с распадом ткани опухоли в период ее мани-

(19) UA (11) 21728 (13) A

фестированного роста и насыщением организма продуктами белкового распада, что и усиливает, в основном, катаболическую (дезинтоксикационную) функцию печени, нивелируя синтетическую способность последней.

В основу изобретения поставлена задача создать способ трансплантации опухоли, в котором ткань опухоли трансплантируется непосредственно в ткань печени и который может быть использован как экспериментальная модель для изучения опухолевых специфических нарушений обменных процессов, в которых участвует печень и влияний разнообразных антиоксидантов, адаптогенов, регуляторов метаболизма и коррекций, метаболических сдвигов в организме при опухолевом поражении печени.

Способ заключается во введении жизнеспособной опухолевой ткани здоровой беспородной крысы, и согласно изобретению, фрагмент опухолевой ткани объемом 1–1,5 мм³ трансплантируют непосредственно в печень.

Способ осуществляется следующим образом.

Под эфирным наркозом после соответствующей обработки брюшной стенки крысы производится лапаротомия и в верхней части брюшной полости мобилизуется печень. В месте максимальной толщины любой из долей печени браншей глазного пинцета прокалывается ткань глубиной 2–3 мм, канал расширяется и в него трансплантируют фрагмент ткани опухоли объемом 1–1,5 мм³, взятый в стерильных условиях от крысы-донора.

Для получения сравнительных результатов роста трансплантируемой опухолевой ткани в печени, одновременно трансплантируют фрагмент того же объема аналогичной опухолевой ткани классическим методом под капсулу почки и в ткань селезенки. Для этого в нижней части разреза брюшной стенки с левой стороны мобилизуют вначале почку, затем селезенку и под капсулу почки и в ткань селезенки помещают такой же объем ткани опухоли. Кровоточащие сосуды брюшной стенки перевязывают, в брюшную полость вводится раствор антибиотика, накладывают швы на брюшную стенку и асептическую повязку на рану.

Оценку способа трансплантации опухоли в ткань печени осуществляли по макропрепаратам в динамике роста трансплантатов в сравнении с ростом гомологичной опухоли под капсулой почки и в ткани селезенки, а также по морфологическим изменениям в различных участках опухолевых узлов и смежной с ними ткани

(печени, почки, селезенки) в различные сроки роста трансплантатов вплоть до сроков максимальной гибели животных – 28–30 суток.

Скорость опухолевых трансплантатов – эпителиального (карцинома Герена) и соединительно-тканного (саркома-45) генеза в первые 7 суток была одинаковой в печени и под капсулой почки (фиг.1а,в). Опухолевые трансплантаты распространялись по поверхности этих органов (фиг.2а,в), в то время как в селезенке уже в этот срок отмечался инфильтративный рост опухоли (фиг.2б). Размеры опухолевых трансплантатов были одинаковыми и на 14-е сутки роста (фиг.3), однако опухолевые трансплантаты в печени и селезенке росли инфильтративно, глубоко проникали в ткани, в сравнении с преимущественно экзофитным ростом трансплантатов под капсулой почки (фиг.4а,б,в).

Особенностью опухолевых трансплантатов в органах является не только способность их к инфильтративному росту, разрушение ткани печени и селезенки, но и отсутствие некрозов.

Заметный рост опухолевых трансплантатов в печени и селезенке с замещением большей половины площади селезенки, а в печени всей доли, в сравнении с ростом их под капсулой почки, отмечался на 21-е сутки (фиг.5а,б,в). И в этот отдаленный срок наблюдений в опухолевых трансплантатах отсутствовали некрозы или встречались микроочаги деструкции ткани опухоли. Гибель животных с имплантированными в ткань печени карциномы Герена и саркомой-45 отмечалась, начиная с 25-х суток роста, с максимумом на 28- и 30-е сутки и была обусловлена генерализацией процесса с рассеиванием опухолевых имплантатов по брюшине.

Пример конкретного выполнения.

Под эфирным наркозом после асептической обработки брюшной стенки беспородной крысы весом 90–110 г производится лапаротомия и в верхней части брюшной полости мобилизуется печень. В месте максимальной толщины одной из ее долей браншей глазного пинцета прокалывается ткань глубиной 2–3 мм, канал расширяется и в него помещают фрагмент ткани опухоли объемом 1–1,5 мм³, взятый в стерильных условиях от донора крысы-опухоленосителя.

Для получения сравнительных результатов роста трансплантируемой опухолевой ткани в печени одновременно фрагмент того же объема аналогичной опухолевой ткани трансплантировался классическим методом под капсулу и ткань селезенки. Для этого в нижней части разреза брюшной стенки с

левой стороны мобилизуют вначале почку, затем селезенку и под капсулу почки и в ткань селезенки помещают такой же объем ткани опухоли. Кровоточащие сосуды брюшной стенки перевязывают, в брюшную полость вводится раствор антибиотика, накладывают швы на брюшную стенку и асептическую повязку на рану.

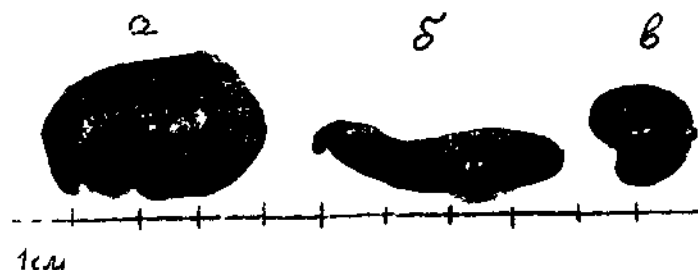
Таким образом, способ трансплантации опухоли в печень дает возможность создать однотипные условия для роста опухолевых трансплантатов различного генеза, а главное, выяснить вопрос влияют ли на процесс роста опухоли факторы, исходящие из организма — опухоленосителя, отражением которых является функциональное состояние печени.

С помощью предлагаемого способа возможно:

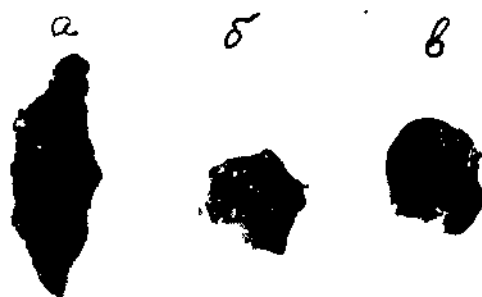
изучение влияния опухолевого поражения печени на биосинтез белков, ферментов-регуляторов всех видов обмена веществ и на функциональное значение биологически активных веществ, синтезируемых печенью;

исследование опухоль-индуцируемых изменений детоксицирующей способности печени, скорости течения метаболических процессов в ней, связанных с активностью синтезируемых ею ферментных систем;

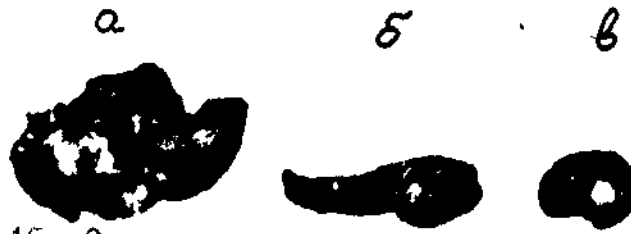
проведение анализа обусловленных опухолевым поражением печени нарушений равновесия в организме за счет изменений биосинтеза и активности ферментов и биологически активных веществ, определяющих синтетическую и детоксицирующую функции печени.



Фиг. 1. Карцинома Герена. Рост трансплантатов в ткани печени (а), селезенки (б) и под капсулой почки (в) крысы на 7-е сутки



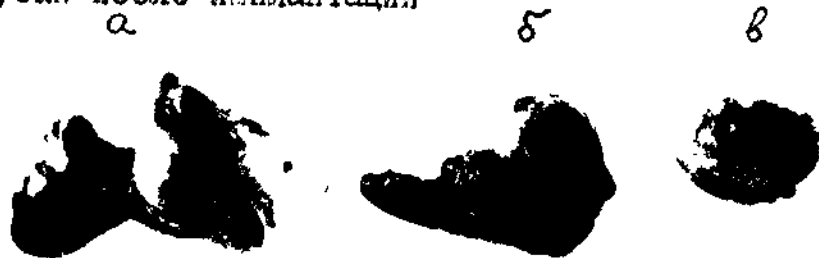
Фиг. 2. Поперечный срез печени (а), селезенки (б) и почки (в) с трансплантатами карциномы Герена на 7-е сутки роста



Фиг.3. Саркома-45. Одинаковые размеры трансплантатов опухоли на 14-е сутки роста их в ткани печени (а), селезенки (б) и под капсулой почки (в) крысы



Фиг.4. Поперечный срез печени (а), селезенки (б) и почки (в) крысы. Инфильтративный рост опухоли в печени и в селезенке в сравнении с ростом той же опухоли (саркома-45) под капсулой почки на 14-е сутки после имплантации



Фиг.5. Саркома-45. Замена опухолевой тканью доли печени (а), большей половины площади селезенки (б), в сравнении с опухолевым узлом под капсулой почки (в) на 21-е сутки роста

Упорядник

Техред М.Келемеш

Корректор М.Керецман

Замовлення 4451^а

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8