

## СТАН ТВАРИН З ПОВЕРХНЕВИМ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА ПІСЛЯ ПІДСЛИЗОВОГО ВВЕДЕННЯ ХІМІОПРЕПАРАТА

**О. Г. Костюк, Б. А. Болюх, Г. Я. Костюк, В. Г. Костюк, О. О. Коновалюк**

*Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Болюх Б. А.), кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії (зав. – проф. Костюк Г. Я.), Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова. 21018 Україна, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. e-mail: kostikkostyuk@yandex.ua.*

### STATE OF ANIMALS WITH SUPERFICIAL SPREADED CARCINOMA OF BLADDER AFTER CHEMOTHERAPEUTIC SUBMUCOSAL INJECTION

**O. G. Kostyuk, B. A. Bolyuh, G. Ya. Kostyuk, V. G. Kostyuk, O. O. Konovalyuk**

#### SUMMARY

The article presents data on changes in the general state of 15 animals after development of superficial spreaded carcinoma of bladder and submucosa injection of 15-20 ml of 0.0125% solution of doxorubicin and mitomycin-C in 13 animals of this group. The two other animals have not undergone this treatment. It has been established that at a modelled superficial spreaded carcinoma of bladder and chemotherapy after submucosal injection the animals' behavior and food consumption had no significant changes, both at the early and late periods. The two animals that did not have chemotherapeutic submucosa solution injection died in 6 and 10 months because of the tumor progression.

### СОСТОЯНИЕ ЖИВОТНЫХ С ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ПОДСЛИЗИСТОГО ВВЕДЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТА

**А. Г. Костюк, Б. А. Болюх, Г. Я. Костюк, В. Г. Костюк, А. А. Коновалюк**

#### РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные об изменениях общего состояния 15 животных после развития у них поверхностного рака мочевого пузыря и применения у 13 из них введения в подслизистую основу 15–20 мл 0,0125% раствора доксорубицина или митомидина-С. Двум животным данное лечение не проводили. Установлено, что при создании модели поверхностного рака мочевого пузыря и после подслизистого введения химиопрепарата поведение животных и потребления корма, как в ранние так и в отдаленные сроки, существенно не менялись. Животные, которым не был введен раствор химиопрепарата в подслизистую основу погибли через 6 и 10 месяцев от прогрессирования опухоли.

**Ключові слова:** поверхневий рак сечового міхура, лікування.

Проблема поверхневого раку сечового міхура не перестає хвилювати вчених усього світу. Складність етіології та патогенезу, велика варіабельність клінічної картини, різноманітність морфологічних форм, наявність важких ускладнень, які нерідко призводять до інвалідності, а часто й до летальних наслідків, дозволяють вважати цю проблему актуальною в наш час та до кінця не вирішеною [3, 4, 5, 6, 7].

На поверхневу локалізацію пухлини у слизовій та підслизовій основі СМ вказує основна частина літературних джерел. Так, деякі автори [1] констатують, що приблизно у 75–80% пацієнтів з первинно діагностованим РСМ пухлина розташовується поверхнево (Tis, Ta, T1), у інших випадках визначається проростання новоутворень у м'язову оболонку сечового міхура, а також ураження лімфатичних вузлів.

Наявність багатьох поглядів, підходів до лікування ПРСМ, протипухлинних речовин, трактування та застосування їх за своєю методикою створило велику кількість способів лікування, використання їх з різних позицій до стадій розвитку ПРСМ [2, 8].

Мета дослідження: встановити особливості змін загального стану організму тварин при підслизовому введенні химиопрепарата як лікувального засобу.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди були проведені на 15-ти безпородних, різностатевих, статевозрілих собаках. Розподіл тварин по термінам дослідження представлено в таблиці 1.

При створенні моделі раку всі тварини були без особливих змін у поведінці, прийому корму, без змін у показниках крові, задовільно перенесли 6–10-ти місячне годування β-нафтіламіном. У всіх тварин, після його вживання, в поверхневому шарі сечового міхура виникли поодинокі або множинні пухлини. У 12 тварин (80%) констатовано наявність мультицентричного росту ракових новоутворень. Для застосування підслизового введення доксорубіцину та митоміцину-С, з метою утворення депо лікарської речовини у підслизовій основі, при оперативному втручанні було проведено дослідження сечі на приховану кров (азопірамова проба) та цитологічне дослідження сечі. Результати даних досліджень були використані для визначення початкових змін у епітелії СМ, та задля недопущення інвазії пухлини у м'язову оболонку.

Дослідження сечі собак на приховану кров та цитологічне дослідження сечі починали проводити з кінця шостого місяця після вживання β-нафтіламіну.

Таблиця 1.

Розподіл тварин 3 серії по термінам дослідження та наслідкам лікування.

№ п/п		Кількість тварин	Кількість загиблих тварин	Кількість тварин, що вижили	Кількість тварин виведених із досліду через рік	Кількість тварин виведених із досліду через 2 роки
1.	Кількість тварин з ПРСМ	15				
2.	Кількість тварин з підслизовим введенням хіміопрепаратів	13		13	Доксоруб.-2 Мітоміц.-2	Д.-4 М.-5
3.	Кількість тварин з ПРСМ без лікування	2	2			
4.	Всього		2	13	4	9

Проведене гістологічне дослідження стінки СМ підтвердило наявність розвитку поверхневого раку від високодиференційованих до низькодиференційованих форм (G1, G2, G3) та вогнища Cт in situ.

Хірургічне лікування включало лапаротомію з поширеним підходом до верхівки СМ. Після розсічення останньої проводили детальну ревізію слизової оболонки, взяття тканин СМ на патологоанатомічне дослідження. При відсутності ознак кровотечі у підслизову основу СМ одноразово, вводився, у вигляді папул, 0,0125% розчин мітоміцину-С або доксорубіцину у кількості 15–20 мл. За всіма тваринами, незважаючи на кількість виявлених пухлин, та введеного хіміопрепарату, у післяопераційному періоді проводили ретельний нагляд. Особливо слідкували за поведінкою тварин та вживанням корму. Так, до кінця доби, всі тварини самостійно ходили, їхня поведінка була значно сповільненою, на що вказувала відсутність активної реакції на кличку та звукові подразнення. На другу добу поведінка тварин була більш активною: вони почали реагувати на кличку, почали вживати у незначній кількості воду (0,5 л за добу), рідкий корм. На третю добу поведінка собак, вживання корму практично нічим не відрізнялись від таких у інтактних тварин. Для визначення динаміки відновних процесів в організмі тварин, особливо після підслизового введення хіміопрепаратів всім тваринам до та після оперативного втручання було проведено визначення у периферичній крові кількості лейкоцитів, еритроцитів.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчили про те, що під час вживання з кормом  $\beta$ -нафтіламіну початкова кількість лейкоцитів, і кількість лейкоцитів перед оперативним втручанням, достовірно не змінювалися протягом всього терміну годування. Тобто, значного впливу на загальний стан тварин при застосуванні даного препарату не спостерігали. Характерним був незначний лейкоцитоз в перші дні післяопераційного

періоду. Кількість лейкоцитів залишалась підвищеною у порівнянні з початковими величинами, ще і на третю добу. Через два тижні кількість лейкоцитів поступово зменшувалась і наблизилася до норми. Поступове зменшення їх кількості після підслизового введення хіміопрепарату спостерігали до восьми тижнів дослідження, з подальшою нормалізацією кількості лейкоцитів периферичної крові. Через десять тижнів вона відповідала початковим величинам.

Спостереження протягом більш тривалих термінів (через один та два роки) показало, що кількість лейкоцитів у периферичній крові коливалась у межах норми. Дещо по іншому змінювався показник еритроцитів периферичної крові. На ранніх термінах спостереження, від початку прийому  $\beta$ -нафтіламіну до оперативного втручання на СМ, їхня кількість у даній групі тварин, була наближена до норми. Після підслизового введення хіміопрепаратів в перші 3 дні вони були достовірно підвищеними до початкових величин. У більш віддалені терміни їхня кількість поступово зменшувалася. Так, через два тижні, вона становила в середньому  $5410 \pm 603$ , через чотири –  $5234 \pm 601$ , через шість –  $4760 \pm 655$ , через вісім –  $5034 \pm 703$  і через десять –  $5492 \pm 655$ . Як видно із наведених даних, лише через десять тижнів відмічено поступове збільшення еритроцитів, хоча їхні зміни були незначними. Очевидно, що саме хірургічне втручання, яке було пов'язане з крововтратою, та підслизове введення  $\beta$ -нафтіламіну, на відміну від підвищеного показника кількості лейкоцитів, в перші дні, призвело навпаки, до зменшення кількості еритроцитів, яка починаючи лише з десятого тижня, почала наблизатись до показників норми. Через один та два роки їхні величини відповідали початковим величинам.

Маса тіла тварин також коливалась, хоча і у незначних межах. Найменшою маса їхнього тіла була через один місяць після підслизового введення хіміопрепарату ( $11,35 \pm 1,72$  кг при початкових величинах  $13,11 \pm 2,39$  кг). Різниця достовірна  $p < 0,05$ . Однак

до кінця дослідження показники маси тіла набували початкового значення –  $13,96 \pm 1,75$ .

Двом тваринам після вживання  $\beta$ -нафтіламіну, у підслизову основу хіміопрепарат не вводили. Вони слугували порівняльною групою, яким не було проведено лікування протипухлинними препаратами. У цих тварин через 3–4 місяці, після відміни вживання  $\beta$ -нафтіламіну з кормом, спостерігалися зміни в поведінці у вигляді зниженої активності (більшість часу собаки лежали, на кличку та звукові подразники реагували в'яло, зменшилась кількість корму, який вони вживали). У обох тварин звертало на себе увагу значне зменшення маси тіла. Одна тварина загинула через 6 місяців, друга тварина через 10 місяців після відміни вживання  $\beta$ -нафтіламіну. Відсутність специфічного лікування негативно позначилося на стані тварин.

На розтині тварин макроскопічна картина вказувала на прогресування пухлини СМ. Були виявлені зменшенні розміри печінки, збільшенні регіонарні лімфатичні вузли навколо СМ та у заочеревинному просторі.

#### ВИСНОВКИ

1. Вживання  $\beta$ -нафтіламіну веде до розвитку пухлин СМ, тобто створюється модель ПРСМ, яка дає можливість прослідкувати за процесом відновлення стану тварин при застосуванні того чи іншого способу лікування ПРСМ.

2. Відсутність проведення специфічного протипухлинного лікування приводить до летальних наслідків.

3. У тварин після підслизового введення хіміопрепаратів у віддалені терміни кількість лейкоцитів та еритроцитів у периферійній крові коливалась у межах норми.

4. Поведінка тварин та вживання ними корму при підслизовому введенні 0,0125% розчину хіміопрепарату у віддаленні терміни, нічим не відрізнялась від таких у інтактних собак.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Подальші експериментальні дослідження дадуть можливість більш визначено підійти до питання раннього виявлення змін у слизовій оболонці та розробити патогенетично обґрунтовані методи лікування поверхневого раку сечового міхура.

*Матеріал статті є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології «Клініко-морфологічні аспекти діагностики,*

*лікування та реабілітації хворих на злоякісні утворення» Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, номер державної реєстрації 0104U002842.*

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С. Х. Общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. Значение клинических гистологических и биологических факторов прогноза для выбора метода лечения/С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев, А. С. Шукри//Практ. онкоурология: избр. лекции/под. ред. А. В. Воробьева, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2008. – С. 115–132.

2. Костюк О. Г. Спосіб лікування неінвазивного раку сечового міхура в експерименті/О. Г. Костюк// Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 63–65.

3. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря/И. В. Серегин, К. М. Фигурин, В. М. Самойленко, М. В. Кисилевский//Клинич. медицина. – 2004. – № 3. – С. 50–54.

4. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update/M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester [et al.]/Eur. Urol. – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 997–1008.

5. Low grade papillary transitional cell carcinoma pelvic recurrence masquerading as high grade invasive carcinoma ten years after radical cystectomy/Pankaj P. Dangle, W. P. Wang, J. Mayerson [et al.]/World Journ. Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 6. – P. 103.

6. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer/A. R. Zlotta, T. Roumeguere, C. Kuk [et al.]/Eur. Urol. – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 1026–1031.

7. Sylvester R. J. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials/R. J. Sylvester, W. Oosterlinck, A. P. van der Meijden//Journ. Urol. – 2004. – Vol. 171, № 6, pt 1. – P. 2186–2190.

8. Sylvester R. J. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials/R. J. Sylvester, W. Oosterlinck, J. A. Witjes//Eur. Urol. – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 709–719.