

© И.В.Князькин, А.Г.Горбачев, С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, А.Г.Тюрин, 2012
УДК 616.65-002-092.4

*И.В. Князькин¹, А.Г. Горбачев¹, С.Х. Аль-Шукри¹,
С.Ю. Боровец¹, А.Г. Тюрин²*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОСТАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

I. V. Knyaz'kin, A. G. Gorbachev, S. H. Al-Shukri, S. Yu. Borovets, A. G. Tyurin

PATHOGENETIC PROSTATITIS MODEL IN EXPERIMENT AT SMALL LABORATORY ANIMALS

Кафедры ¹урологии и ²патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Разработка патогенетической модели простатита, основанной на индуцировании первой фазы воспаления – альтерации (повреждения) тканей и клеток с выделением медиаторов посредством патологической венозной гиперемии предстательной железы. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Приток венозной крови вызывали однократным введением в прямую кишку крыс 1 мл смеси скипидара (метаксилола или ортоксилола) с 10 % раствором димексида в соотношении 1:4 по специальному атравматичному полужесткому катетеру длиной 25 мм (расстояние от ануса до предстательной железы у крыс). Исследование проведено на 98 беспородных белых крысах-самцах массой 180±30 г в двух сериях опытов. 1-я серия (46 крыс) посвящена острому простатиту, 2-я (52 крысы) – хроническому. В обеих сериях опыта крысы 1-й группы были интактными. Крысам 2-й и 3-й групп в прямую кишку вливали соответственно 0,25 мл димексида или 0,25 мл скипидара. Таким же способом в обеих сериях крысам 4-й группы в прямую кишку вливали 1 мл смеси скипидара с димексидом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Результаты оценивали через 10 (в 1-й серии) и 35 сут (во 2-й серии). Крыс выводили из опыта путем гильотинизации. Микроскопическое исследование показало наличие в предстательной железе крыс опытных групп ярко выраженного острого (в 1-й серии) и хронического (во 2-й серии) воспаления. При этом характерные изменения эпителия и стромы сопровождалось выраженными изменениями венозного русла, включая микротромбоз венул. Более чем в 57% случаев хроническому воспалению предстательной железы сопутствовало хроническое воспаление семенных пузырьков, а почти в 30% случаев развивался и хронический проктит. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование подтверждает ведущую роль патологической венозной гиперемии в патогенезе как острого, так и хронического воспаления предстательной железы. Вызываемый таким способом простатит является типичным примером неспецифической воспалительной реакции. Развитие воспаления в предстательной железе сопровождается воспалением семенных пузырьков и может осложниться сопутствующим хроническим проктитом. Результаты исследования подчеркивают необходимость применения средств патогенетического действия при комплексном лечении и острого, и хронического простатита.

Ключевые слова: простатит, патогенетическая модель, эксперимент, мелкие лабораторные животные.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. Pathogenic prostatitis model development based on inflammation initial phase induction – alteration (injury) of tissues and cells with secretion of mediators by pathological prostate venous hyperemia. **MATERIALS AND METHODS.** Venous flow caused by one dose delivery of 1 ml cocktail of turpentine oil (metaxylene or orthoxylene) and 10% Dimexidum solution in the ratio of 1:4 per rectum in rats via special atraumatic semihard catheter of 25 mm length (distance between anus and prostate at rats). Research was carried out in 2 sets of tests on 98 white outbreed rats males with weight 180±30 g. First set (46 rats) is dedicated to acute orostatitis, second (52 rats) – to chronic prostatitis. In both sets rats of 1 group were intact. To rats of 2-nd and 3-rd groups 0.25 ml Dimexidum or 0.25 ml turpentine were infused per rectum. In the same way in both sets 1 ml of cocktail of Dimexidum and turpentine was infused to rats of 4 group per rectum. **RESULTS.** Results were estimated after 10 days (in first set) and 35 days (in second set). Rats were taken out of test with guillotine. Microscopic research revealed presence of strongly marked acute (in 1-st set) and chronic (in 2-nd set) inflammation in prostate at rats of test groups. Thus specific changes of epithelium and stroma were associated with significant changes of venous bed, including venules microthrombosis. More than in 57% of cases chronic inflammation was associated with chronic gonocystitis and almost in 30% of cases also developed chronic proctitis. **CONCLUSION.** The study confirms leading role of pathological venous hyperemia in pathogenesis both acute and chronic prostatitis. Prostatitis caused in this way is a typical example of nonspecific inflammatory response. Development of prostatitis is associated with gonocystitis and can complicate with associated chronic proctitis. Results of research imphasize the need of pathogenetic action medicines in complex treatment of both acute and chronic prostatitis.

Key words: prostatitis, pathogenetic model, test, small laboratory animals.

Боровец С.Ю. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, кафедра урологии. Тел.:
+7 911 299 46 05; E-mail: sborovets@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Чтобы оценить биологические свойства, терапевтическую эффективность и особенности действия новых лекарственных препаратов, необходимо иметь модель болезни на мелких лабораторных животных. При разработке модели хронического простатита исследователи обычно направляли свои усилия на прямое инфицирование предстательной железы, «создание» дисбаланса половых гормонов в организме животного или индукцию иммунных реакций в ответ на антигены, образующиеся в предстательной и придаточных половых железах [1, 2].

Цель исследования: разработка оригинальной патогенетической модели простатита. Ее идея исходит из представления о ведущей роли нарушений органной гемодинамики и микроциркуляции в патогенезе воспаления [3, 4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предложенный способ инициации простатита (И.В. Князькин, А.Г. Горбачев, А.Г. Тюрин. РП № 1007/92 СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) предполагает индуцирование первой фазы воспаления – повреждения (альтерации) тканей и клеток с выделением медиаторов в результате патологической венозной гиперемии предстательной железы. Приток венозной крови вызывали однократным введением в прямую кишку крыс 1 мл смеси скипидара (метаксилола или ортоксилола) с 10% раствором димексида (в качестве проводника) в соотношении 1:4. Смесь энергично встряхивали в течение одной минуты для большей гомогенности ее и образования мелкодисперсной эмульсии, затем вливали в прямую кишку крыс по специальному атравматичному полужесткому катетеру диаметром 3 мм и длиной 25 мм (расстояние от ануса до предстательной железы у крыс).

Чтобы подтвердить патогенетическую обоснованность и эффективность такого способа моделирования воспаления предстательной железы, мы провели специальное исследование на 98 беспородных белых крысах-самцах массой 180 ± 30 г в двух сериях опытов.

1-я серия опытов (46 крыс) посвящена острому простатиту, 2-я (52 крысы) – хроническому.

В каждой серии крысы были разделены на 4 группы. Все они находились в одинаковых условиях. Способ инициации простатита и методика контроля в обеих сериях были одинаковыми. Некоторая разница касалась лишь количества крыс по группам и продолжительности исследования (острый и хронический простатит).

Характер и особенности макро- и микроскопических изменений в предстательной железе при остром и хроническом воспалении мы оценивали в соответствующие (10 и 35 суток) сроки от начала исследования. Крыс выводили из опыта путем гильотинизации под легким эфирным наркозом, после чего брали материал для морфологических исследований. Таким материалом были предстательная железа, семенные пузырьки и прилежащий к ним участок прямой кишки.

В обеих сериях опыта в 1-й группе были интактные крысы. Крысам 2-й группы в прямую кишку на глубину 25 мм вливали 0,25 мл димексида, крысам 3-й группы – 0,25 мл скипидара. Таким же способом в обеих сериях крысам 4-й группы в прямую кишку вливали 1 мл смеси скипидара с димексидом.

Одним из достоверных критериев, характеризующих патологические изменения в больном органе и организме в целом, является весовой коэффициент, определяемый как отношение массы органа в миллиграммах к массе животного в граммах [5].

После макроскопической оценки удаленных органов готовили гистологические препараты предстательной железы, семенных пузырьков и прямой кишки и окрашивали их гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При визуальной оценке через 10 сут от начала опыта (1-я серия) мы не усмотрели различий во внешних параметрах предстательной железы и семенных пузырьков у крыс 1-й и 2-й групп. Не было заметных отклонений и в показателях весового коэффициента предстательной железы и семенных пузырьков крыс обеих этих групп.

В то же время обращало на себя внимание увеличение семенных пузырьков крыс 3-й и, особенно, 4-й группы. Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков у крыс 3-й группы увеличился по сравнению с таковым у интактных крыс 1-й группы соответственно в 1,5 и 4 раза, а в 4-й (опытной) группе это увеличение составило 3,5 и 8 раз (табл. 1). Такие изменения позволяли думать о состоявшемся воспалении этих органов.

Микроскопическая картина предстательной железы и семенных пузырьков крыс 1-й и 2-й групп была сходной. Стромально-сосудистый и паренхиматозный компоненты соответствовали гистологической норме (рис. 1). Значит димексид не является патогеном по отношению к предстательной железе и семенным пузырькам.

Таблица 1

Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков у крыс через 10 сут после инициации простатита ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс (n=46)	Весовой коэффициент	
	предстательной железы	семенных пузырьков
1-я (n=6)	1,38±0,31	0,39±0,05
2-я (n=11)	1,45±0,63	0,37±0,32
3-я (n=9)	2,11±0,42**	1,25±0,32**
4-я (n=20)	4,76±0,51*	3,08±0,14*

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ по сравнению с соответствующим показателем в 1-й группе.

Характерными изменениями предстательной железы в препаратах крыс 3-й группы были венозное полнокровие и кровоизлияния под фиброзной капсулой, а также резко выраженное полнокровие сосудов окружающей клетчатки. Такие сосудистые изменения оказались еще более яркими в препаратах крыс 4-й группы, при гистологическом исследовании которых можно было наблюдать выраженную белковую дистрофию эпителия ацинусов, в просвете – накопление белковых масс с множественными скоплениями лейкоцитов. Этому сопутствовали отек и фиброз стромы, которая была инфильтрирована лейкоцитами и единичными макрофагами. В строме – свежие кровоизлияния, полнокровие микрососудов, стаз и микротромбы в венулах. Описанная картина подтверждала наличие острого воспаления (рис. 2).

Нарушение гемодинамики, приводившее к возникновению острого воспаления предстательной железы крыс, вызывало аналогичные изменения и в семенных пузырьках.

Микроскопически при этом были выявлены дистрофия, десквамация и некроз эпителия, отек и инфильтрация стромы лейкоцитами и единичными макрофагами. Выявленные изменения характерны для острого везикулита (рис. 3).

Значит в ранние сроки (10 сут) после введения в прямую кишку крыс скипида в предстательной железе и семенных пузырьках развивался отчетливо выраженный острый воспалительный процесс. Гораздо большую выраженность воспаления в препаратах крыс 4-й группы мы объясняем повышением концентрации скипида во вливаемой им в кишку смеси за счет проводникового эффекта димексида. Такой результат подтверждает целесообразность использования его в качестве синергиста химических ингредиентов патогенной смеси при моделировании воспаления.

Визуальная оценка препаратов предстательной железы и семенных пузырьков крыс 2-й и 1-й групп

во 2-й серии опыта не позволила (также как и в 1-й серии) выявить различий по их внешним признакам. Не было достоверной разницы и в величине весового коэффициента предстательной железы и семенных пузырьков крыс 2-й и 1-й групп, а гистологическая картина этих органов была у них сходной с таковой в норме.

При осмотре препаратов предстательной железы и семенных пузырьков крыс 3-й и, особенно, 4-й группы обращало на себя внимание еще большее, чем в 1-й серии, увеличение размеров и уплотнение семенных пузырьков. Как исключение, они представлялись уменьшенными и при этом уплотненными настолько, что напоминали собой комок фиброзной ткани.

Величина весового коэффициента предстательной железы и семенных пузырьков (со слизью) у крыс 3-й группы через 35 сут после инициации воспаления возросла по сравнению с аналогичными показателями у интактных крыс примерно в 1,5 и 6 раз, а в 4-й группе – в 3,5 и 11,5 раза соответственно. Столь выраженные изменения этого показателя позволяют уже с уверенностью говорить о развитии выраженного хронического воспаления (табл. 2).

Гистологическое исследование препаратов предстательной железы, удаленной через 35 дней после инициации воспаления у крыс 3-й и 4-й групп, в 80% случаев показало резкую атрофию и уплощение эпителия. Просвет ацинусов в большинстве случаев был растянут и заполнен плотными белковыми массами. В единичных ацинусах встречались выросты эпителия по типу воспалительных разрастаний. В белковом содержимом просвета ацинусов часто встречались крупные скопления клеток макрофагального ряда. Капсула и межжелезистые перегородки утолщены за счет отека и фиброза, выражена инфильтрация макрофагами и нейтрофильными лейкоцитами. Кровеносные сосуды в межуточной ткани полнокровны. Наряду с

Таблица 2

Весовой коэффициент предстательной железы и семенных пузырьков (с секретом) через 35 сут после инициации хронического простатита ($\bar{X} \pm m$)

Группа крыс (n=52)	Весовой коэффициент	
	предстательной железы	семенных пузырьков
1-я (n=6)	1,58±0,16	0,42±0,014
2-я (n=12)	1,68±0,21	0,41±0,009
3-я (n=13)	2,53±0,74	2,33±0,13
4-я (n=21)	5,38±0,63*	4,83±0,43**

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями в 1-й группе.

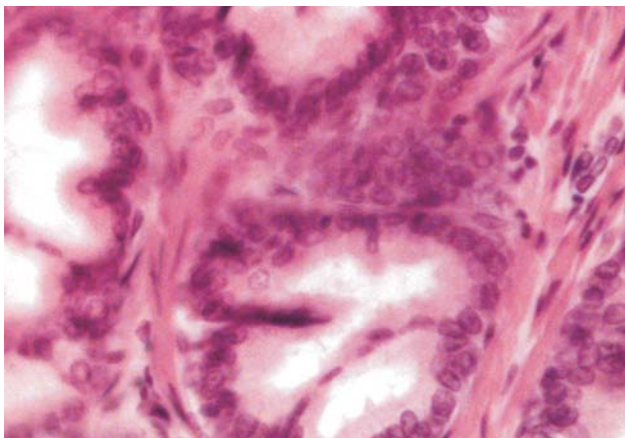


Рис. 1. Нормальная предстательная железа. Строение ацинусов и стромы соответствует норме, просвет ацинусов в основном пустой, строма рыхлая, нежная, в ней встречаются единичные макрофаги и лимфоциты. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. 600.

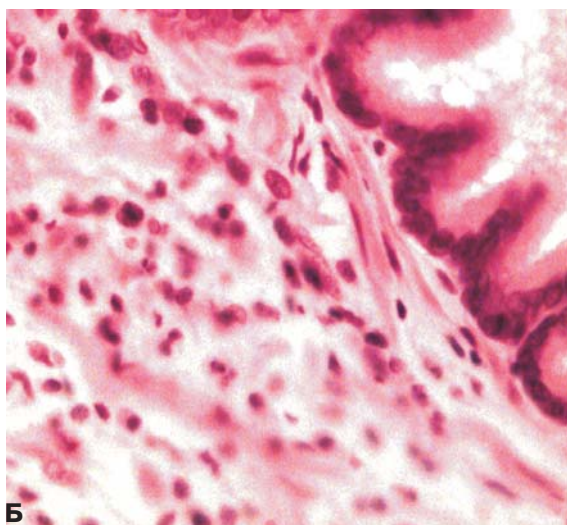
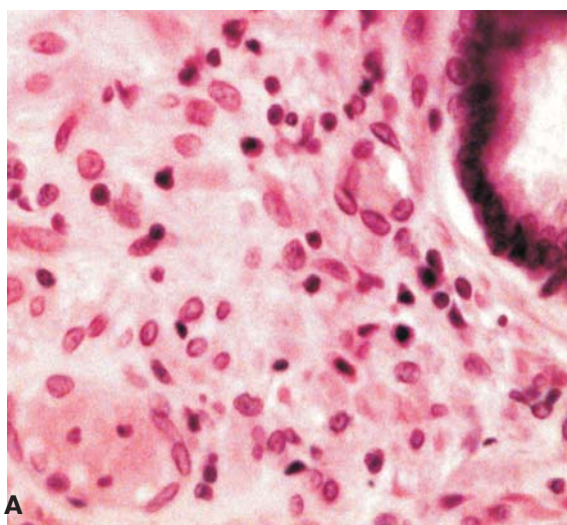


Рис. 2. Острое воспаление предстательной железы. Структура предстательной железы изменена: отмечается резкий отек стромы с инфильтратом нейтрофильными лейкоцитами, единичными макрофагами (А,Б), сосуды умеренно полнокровны(А). В просвете самих ацинусов рыхлый секрет и серозный экссудат(Б). Окраска гематоксилин-эозин, ув.600.

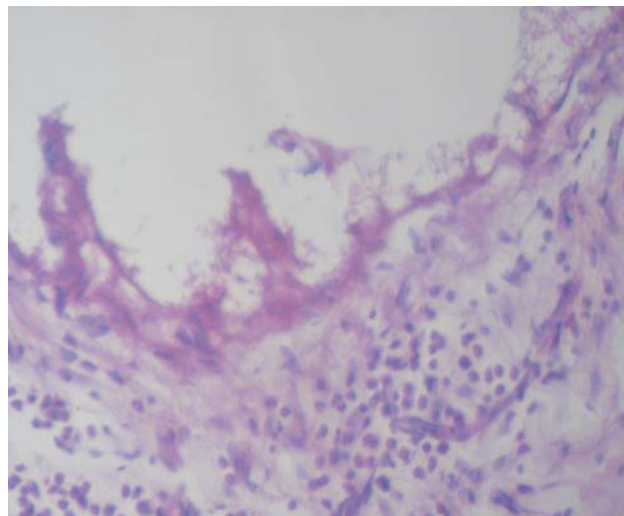


Рис. 3. Острое воспаление семенного пузырька. Резко выраженные изменения эпителия, вплоть до некроза. Смешанный инфильтрат стромы – нейтрофильные лейкоциты, единичные макрофаги и лимфоциты. Выраженный отек стромы и полнокровие микрососудов. Окраска гематоксилин-эозин, ув. 160.

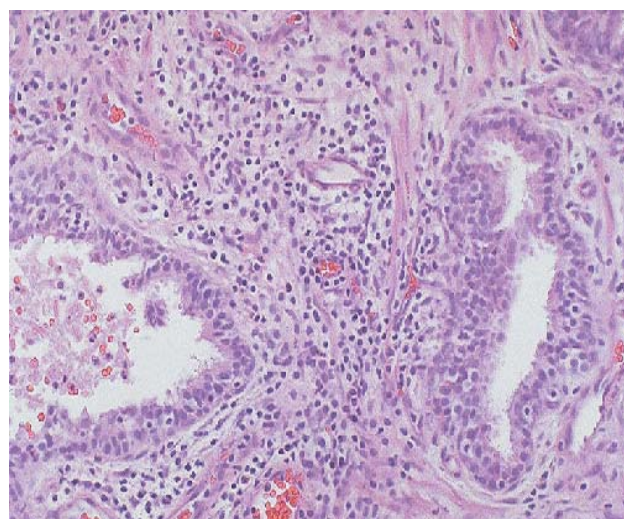


Рис. 4. Хроническое воспаление предстательной железы. Резко выражен фиброз стромы с густой лимфо- и макрофагальной инфильтрацией, умеренное полнокровие сосудов. В просвете отдельных ацинусов содержатся рыхлые эозинофильные массы, встречаются единичные интраэпителиальные лимфоциты. Окраска – гематоксилин-эозин, ув.480.

отчетливым венозным стазом, встречались микро-тромбы венул и утолщение стенок сосудов, местами следы кровоизлияний в виде скопления гемосидерофагов в строме (рис. 4).

В препаратах 14,3% крыс обеих этих групп патологические изменения ткани предстательной железы менее выражены. Просвет ацинусов растянут умеренно и заполнен коллоидоподобной массой, эпителий уплощен. Встречаются ацинусы, близкие по строению к гистологической норме и выстланные призматическим эпителием, более рых-

ло заполнены коллоидоподобным содержимым. Фиброз стромы в отдельных участках резко выражен, отек с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, большое количество тучных клеток с признаками дегрануляции отдельных клеток. Сосуды клетчатки, окружающей предстательную железу, резко полнокровны.

В препаратах оставшихся 5,7% крыс встречались единичные растянутые ацинусы с уплотненным эпителием. Их просвет заполнен рыхлыми белковыми массами, местами – фиброз и отек стромы ацинусов, единичные лимфоциты и тучные клетки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный спектр гистологических изменений предстательной железы, развивающихся при моделировании хронического воспаления, показывает диапазон возможной индивидуальной реакции в ответ на «повреждение» предстательной железы. Такая широта индивидуальных проявлений болезни хорошо известна и в клинической практике.

При исследовании препаратов прямой кишки крыс 2-й серии опыта через 35 сут после воздействия патогенной смеси в 22,9% случаев выявлен легкий фиброз стромы, единичные гемосидерофаги. В подслизистом слое встречались редкие очаговые скопления лимфоцитов, единичные макрофаги. В других препаратах прямой кишки патологические изменения были представлены венозным полнокровием или отсутствовали.

Конечно, наличие признаков хронического воспаления прямой кишки можно объяснить избранным способом инициации простатита. Но нельзя исключить и того, что возникновению проктита могло способствовать само воспаление предстательной железы, учитывая общность их тро-

фики. Так или иначе, но в клинической практике встречаются больные хроническим простатитом, предъявляющие жалобы на неустойчивость стула. Результаты нашего экспериментального исследования показывают возможность осложнения хронического простатита развитием сопутствующего проктита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает ведущую роль патологической венозной гиперемии в патогенезе и острого, и хронического воспаления предстательной железы. Вызываемый таким способом простатит является типичным примером неспецифической воспалительной реакции. Развитие воспаления в предстательной железе может осложниться сопутствующим хроническим проктитом. Все это еще раз указывает на необходимость комплексного подхода к лечению больных с применением средств не только этиотропного, но и патогенетического действия, как при остром, так и при хроническом простатите.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ткачук ВН, Горбачев АГ, Агулянский ЛИ. *Хронический простатит*. Медицина, Л., 1989; 205
2. Хейфец ВХ, Забежинский МА, Хролович АБ, Хавинсон ВХ. Экспериментальные модели хронического простатита. *Урология* 1999; (5): 48–52
3. Чернух АМ, Александров ПН, Алексеев ОВ. *Микроциркуляция*. Медицина, М., 1984; 429
4. Струков АИ, Пауков ВС, Кауфман ОЯ. Воспаление. В: Струков АИ, Серов ВВ, Саркисов ДС, ред. *Общая патология человека. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп.* Медицина, М., 1990; 3–73
5. Войно-Ясенецкий МВ, Жаботинский ЮМ. *Источники ошибок при морфологических исследованиях*. Л., Медицина, 1970; 319

Поступила в редакцию 07.06.2012 г.
Принята в печать 28.06.2012 г.