

ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНЬ З ОРОГОВІННЯМ: МІТОТИЧНИЙ РЕЖИМ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Рак легень тривалий час залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Відомо, що злоякісні пухлини характеризуються клітинним та ядерним поліморфізмом, що виникає при порушенні нормального перебігу мітозу. Відомості, що стосуються патології мітозу в пухлинах людини, нечисленні. Метою було вивчення мітотичного режиму та проліферативної активності плоскоклітинного раку легень з ороговінням периферичної та центральної локалізації. Проведені дослідження свідчать, що плоскоклітинний рак легень з ороговінням характеризується високим мітотичним індексом, що складає 13,5 % та переважанням патологічних мітозів в метафазу. Провідними формами патології мітозів були К-мітоз, відставання хромосом та їх фрагментів, моноцентричний мітоз, порожниста метафаза, трьохгрупова метафаза та багатополіусний мітоз.

Ключові слова: рак легень, мітотичний режим, патологія мітозів.

Робота є фрагментом НДР «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», № держреєстрації 0110U008151.

Вступ

Рак легень, захворюваність якого невтримно зростає з початку ХХ сторіччя, тривалий час залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Так, у 1912 році Adler із співавт. описали всього 374 випадки цього злоякісного новоутворення, а в 2009 році у світі зареєстровано більше 1,3 млн хворих раком легень, що склало 12% всіх випадків злоякісних пухлин. В Україні в структурі контингентів хворих, що перебували на обліку в кінці 2011 року, найбільшу питому вагу складають хворі саме на злоякісні новоутворення легень (7,5% - у чоловіків та 1,4% - у жінок) та зареєстровано більше 16 тис. випадків. В Полтавській області загальна кількість хворих з пухлинами цієї локалізації в 2011 році сягає 557 чоловік, що складає значний відсоток у порівнянні, наприклад, з Тернопільською (338 випадків), Закарпатською (355 випадків), Волинською (245 випадків) областями [2,9,5]. Смертність від раку легень займає перше місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень.

Відомо, що злоякісні пухлини характеризуються клітинним та ядерним поліморфізмом. Провідним механізмом цього є порушення нормального перебігу мітозу, тобто виникнення патологічних мітозів, що призводить до хромосомних мутацій і нерівномірного розподілу генетичного матеріалу між дочірніми ядрами [3,6,8,10]. Внаслідок цього утворюються дочірні анеуплоїдні та поліплоїдні інтерфазні клітини [7].

Існують різні класифікації патології мітозів, та в наш час вони мають лише історичне значення. Найбільш повною за набором морфологічних форм патології мітозу та за доцільністю поєднання їх у групи на основі загальних цитохімічних та цитофізіологічних механізмів виникнення є класифікація, запропонована Й.О. Аловим та доповнена І.О. Казанцевою [1,4].

Відомості, що стосуються патології мітозу в пухлинах людини, нечисленні. Дані мітотичного режиму плоскоклітинного раку легень з ороговінням в доступній літературі неповні та потребують більш детального дослідження.

Мета

Вивчити мітотичний режим та проліферативну активність плоскоклітинного раку легень з ороговінням периферичної та центральної локалізації.

Матеріали та методи дослідження

Морфологічні дослідження проводились на післяопераційному матеріалі 12 хворих на плоскоклітинний рак легень з ороговінням периферичної локалізації та 15 хворих з центральною локалізацією пухлини. Після сегментарного розтину бронхів видалених доль та сегментів легень брали шматочки з різних ділянок пухлини, які фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну з наступною парафіною провідкою. З одержаних блоків робили серійні зрізи товщиною 7-10 мкм, які забарвлювались гематоксиліном та еозином. Вивчення забарвлених препаратів проводилось на цифровому світловому мікроскопі фірми «Olympus BX-41» з використанням об'єктивів Ч10, Ч20, Ч40, Ч100, а їх фотозйомка – на цифрову фотокамеру фірми «Olympus C 4040».

Вивчення мітотичного режиму проводили в зоні проліферації пухлинних комплексів, що є ідентичними для центральної та периферичної локалізації пухлини [11]. В мітотичних клітинах плоскоклітинного раку легень досліджували: а) мітотичний індекс пухлини (кількість мітозів на 1000 клітин виражений в промілях ‰); б) відсоткове співвідношення клітин, які діляться і знаходяться на різних стадіях мітозу; в) відносну кількість всіх патологічних мітозів, виражену в процентах до

загальної кількості мітозів; г) відносну кількість окремих різновидів патології мітозів.

Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з вищезазначених методик морфологічних досліджень, були визначені об'єктивні характерні особливості плоскоклітинного раку легень з ороговінням.

Мітотична активність плоскоклітинного раку легень з ороговінням склала 13,5 %, що незначно перевищує показники літературних даних та може бути пояснене прицільним підрахунком мітозів в зоні проліферації, яка характеризується наявністю клітин в стадії поділу.

Наступний показник – це процентне співвідношення фаз нормального мітозу. При диференційованому плоскоклітинному раку легень має місце переважання мітотичних клітин, які знаходяться переважно в метафазі мітозу (80,74%), при порівняно невеликому процентному співвідношенні інших форм мітозу: профази – 8,15%, анафази – 8,89%, телофази – 2,22%.

Проведено вивчення різних форм патології мітозів в окремих фазах мітотичного циклу з визначенням їх відсоткового співвідношення. При цьому враховувався механізм виникнення патології мітозів. За основу була прийнята класифікація І.А. Алова та І.О. Казанцевої.

Відносна кількість всіх патологічних мітозів при плоскоклітинному раку легень з ороговінням складає 58,5 % від загальної кількості мітозів виявлених в пухлинних клітинах (Таблиця).

В подальшому визначалися провідні форми патології мітозів в окремих фазах мітотичного циклу. При даному типі раку патологічні мітози частіше зустрічались в метафазу мітозу та характеризувались такими формами патології, як К-мітози, відставання хромосом та їх фрагментів, моноцентричний мітоз, порожниста метафаза, 3-х групова метафаза та багатополюсний мітоз.

Таблиця

Мітотичний режим плоскоклітинного раку легень з ороговінням

Група спостереження	Мітотичний індекс, %	Співвідношення фаз мітозу, %				Патологічні мітози, %	Різні форми патологічних мітозів, %									
		Профаза	Метафаза	Анафаза	Телофаза		Відставання хромосом та їх фрагментів		Розсіювання хромосом та їх фрагментів	Трьохгрупова метафаза	Багатополюсний мітоз	Моноцентричний мітоз	Порожниста метафаза	Асиметричний мітоз	К-мітози	Інші форми патології мітозів
							Метафаза	Анафаза								
ПЗРЛ	13,5	8,15	80,74	8,89	2,22	58,5	11,85	0,74	4,44	1,77	0,74	6,67	5,92	5,18	20,0	1,48

К-мітоз зустрічався у 20,0% випадків серед всіх патологічних мітозів. Ця патологія пов'язана з пошкодженням мітотичного апарату та характеризується склеюванням гіперспіралізованих хромосом з утворенням кулеподібної грудки. Наслідками К-мітозу можуть бути загибель клітини або завершення мітозу з утворенням одного поліплоїдного ядра (Рис. 1).

Відставання хромосом та їх фрагментів в метафазу складало 11,85 % від загальної кількості патологічних мітозів. Дана патологія виникає внаслідок пошкодження хромосом в ділянці кінетохора та призводить до нерівномірного розподілу хромосом з утворенням анеуплоїдних дочірніх клітин.

Моноцентричний мітоз зустрічався з частотою 6,67 % та характеризувався утворенням півмісяцевої метафазної пластинки, що виникає внаслідок порушення розподілу центріолей та утворенням одного веретина поділу. Завершенням такого мітозу є утворення одного поліплоїдного ядра, що виникає внаслідок порушення розділення сестринських хроматид (Рис. 3).

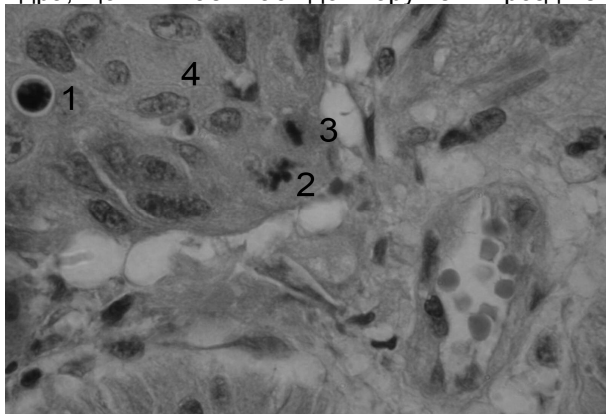
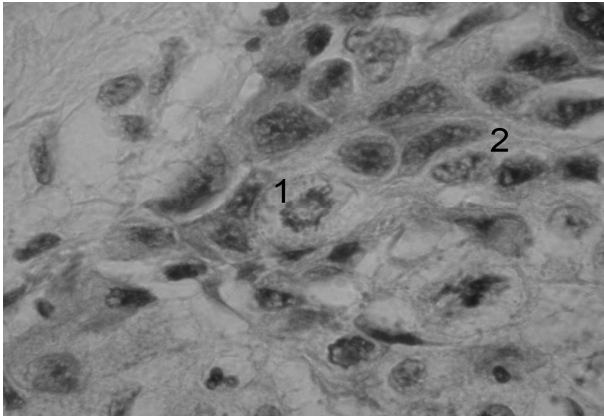


Рис.1. Патологічні мітози при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. Зб. Об. Ч100, ок. Ч10.

1. К-мітоз зі злипанням хромосом.
2. Багатополюсний мітоз з відставанням хромосом.
3. Нормальна метафазна пластинка. 4. Атипіві ракові клітини.



*Рис. 2. Порожнista метафаза при плоскоклiтинному раку легень з ороговiнням. Забарвлення гематоксилiном та еозином. Зб. Об. Ч100, ок. Ч10.
Порожнista метафаза. 2. Атипiвi раковi клiтини.*

Порожнista метафаза представлена метафазною пластинкою, утвореною кільцем хромосом по периферiї веретина подiлу. Зустрiчається в 5,92 % випадкiв серед всiх форм патологiчних мiтозiв (Рис. 2).

Багатополiусний мiтоз та трьохгрупова метафаза зустрiчаються вiдповiдно в 0,74 та 1,48 % випадкiв.

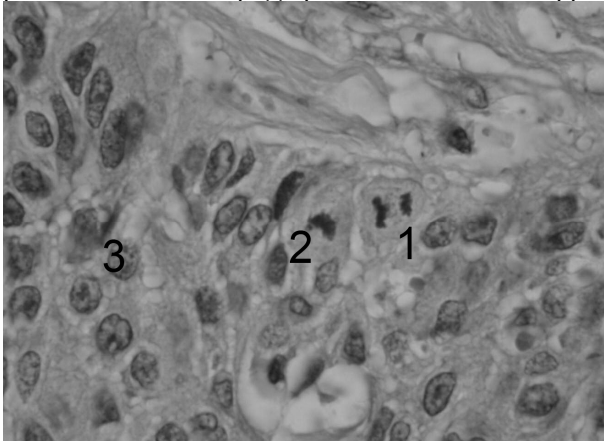
Згiдно з лiтературними даними, виникнення багатополiусного мiтозу пов'язане з аномалiєю роздiлення i розходження центриолей, що призводить до утворення трьох та бiльше полiусiв подiлу. Наслiдком багатополiусних мiтозiв є утворення анеуплоiдних клiтин (рис.1).

Трьохгрупова метафаза характеризується наявнiстю основної екваторiальної пластинки та двох додаткових груп хромосом на полiусах. Дана форма патологiї мiтозу виникає в результатi вiдставання хромосом пiд час метакiнезу, пов'язаного з пошкодженням кiнетохору або з дезорганiзацiєю окремих ниток веретена подiлу. Внаслiдок трьохгрупової метафази утворюються анеуплоiднi клiтини.

Патологiя мiтозу в анафазу характеризується переважанням асиметричних мiтозiв, що складають 5,18 %.

Асиметричний мiтоз виникає внаслiдок нерiвномiрного розвитку веретина подiлу, що призводить до розподiлу хромосом з утворенням гiпо- та гiпердиплоiдних ядер (Рис. 3).

Продовження аномальної поведiнки хромосом та пошкодження мiтотичного апарату в анафазу мiтозу є вiдставання хромосом та iх фрагментiв при розходженнi. Воно становило 0,74 %. При данiй формi спостерiгалось два полiуси подiлу, де локалізувались дочiрнi хромосоми з розташованими поряд хромосомами або iх фрагментами.



*Рис. 3. Патологiчнi мiтози при плоскоклiтинному раку легень з ороговiнням. Забарвлення гематоксилiном та еозином. Зб. Об. Ч100, ок. Ч10.
1. Асиметричний мiтоз. 2. Моноцентричний мiтоз. 3. Атипiвi раковi клiтини.*

Для плоскоклiтинного раку легень з ороговiнням характерна наявнiсть розсiювання хромосом та iх фрагментiв в профазi мiтозу. Дана патологiя зустрiчається в 4,44 % випадкiв та мала вигляд поодиноких або багаточисельних хромосом та iх фрагментiв, якi були хаотично розсiянi по всiй цитоплазми пухлинних клiтин.

Отже, проведенi дослiдження свiдчать, що при плоскоклiтинному раку легень з ороговiнням внаслiдок патологiї мiтозiв виникає полiморфiзм ракових клiтин та є непрямим свiдченням канцерогенезу.

Висновки

Плоскоклеточный рак легень з ороговінням характеризується високим мітотичним індексом, що складає 13,5 % та переважанням патологічних мітозів в метафазу. Провідними формами патології мітозів були К-мітоз, відставання хромосом та їх фрагментів, моноцентричний мітоз, порожниста метафаза, трьохгрупова метафаза та багатополосний мітоз, що призводять до анеуплоїдії та поліплоїдії.

Література

1. Алов, И.А. Цитофизиология и патология митоза / И.А. Алов. – М. : Медицина, 1972. – 264 с.
2. Барчук А.А. Скрининг рака легкого / Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 7-12.
3. Гасюк А.П. Патологія мітозів як допоміжний метод діагностики різних гістогенетичних типів пухлин / А.П. Гасюк, Б.М. Филенко, Н.В. Ройко [та ін.] // Український медичний альманах. – 2013. – Том. 16, № 3. – С. 22-23.
4. Казанцева, И.А. Патология митоза в опухолях человека / И.А. Казанцева. – Новосибирск: Наука, 1981. – 144 с.
5. Колесник А.П. Анализ популяции больных раком легкого в Запорожской области с 2002 по 2008 год / А.П. Колесник, А.И. Горбенко, А.И. Шевченко [и др.] // Патология. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 30-33.
6. [Копнин Б.П.](#) Нестабильность генома и онтогенез / Б.П. [Копнин](#) // Молекулярная биология. – 2007. – № 2, Т. 41. – С. 369-381.
7. Ройко Н.В. Патологія мітозів при пухлинах різної локалізації / Н.В. Ройко, Б.М. Филенко, Д.Є. Ніколенко [и др.] // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (38). – С. 213-215.
8. Рубцов Н.Б. Цитогенетическая диагностика онкологических заболеваний / Н.Б. Рубцов, Т.В. Карамышева // Клиническая онкология и гематология – 2000. – № 2. – С. 7-21.
9. Бюлетень національного канцер-реєстру України / [З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін.]. – Київ, 2013. – № 14. – 120 с.
10. A new theory of the origin of cancer: quantum coherent entanglement, centrioles, mitosis, and differentiation / S.R. Hameroff [URL: http://www.consciousness.arizona.edu/hameroff](http://www.consciousness.arizona.edu/hameroff)
11. Boyko M.G. Histotopographic Features of Squamous Cell Lung Cancer with Keratinization against Cicatrix / M.G. Boyko, D.M. Boyko, B.M. Filenko // World of Medicine and Biology. – 2014. – № 2 (44). – С. 103-105.

Реферат

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКИХ С ОРОГОВЕНИЕМ: МИТОТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ И ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
Филенко Б.Н.

Ключевые слова: рак легких, митотический режим, патология митозов.

Рак легких длительное время остается актуальной медико-социальной проблемой. Известно, что злокачественные опухоли характеризуются клеточным и ядерным полиморфизмом, возникающими при нарушении нормального течения митоза. Сведения, касающиеся патологии митоза в опухолях человека, немногочисленные. Целью было изучения митотического режима и пролиферативной активности плоскоклеточного рака легких с орогованием периферической и центральной локализации. Проведенные исследования показывают, что плоскоклеточный рак легких с орогованием характеризуется высоким митотическим индексом, что составляет 13,5% и преобладанием патологических митозов в метафазу. Ведущими формами патологии митозов были К-митоз, отставание хромосом и их фрагментов, моноцентрический митоз, полая метафаза, трехгрупповая метафаза и многополосный митоз.

Summary

EPIDERMALOID LUNG CANCER WITH CORNIFICATION: ITS MITOTIC AND PROLIFERATIVE ACTIVITY

Filenko B.N.

Keywords: lung cancer, mitotic regime, mitotic disturbances

Lung cancer is still remaining an important medical and social challenge. Malignant tumors are known to be characterized by cellular and nuclear polymorphism, resulting in the impairment of the normal course of mitosis. Information concerning the disturbances in mitosis in human tumors is scanty. This study was aimed to investigate the mitotic regime and proliferative activity of squamous cell carcinoma of the lung with peripheral and central keratinization. It has been shown that squamous cell carcinoma of lung with keratinization is characterized by high mitotic index, 13,5 %, and by the prevalence of pathological mitoses in metaphase. Leading forms of mitosis were K-mitosis, lagging of chromosomes and their fragments, monocentric mitosis, hollow metaphase, three-group metaphase and multipolar mitosis.