

УДК 616.24-006.61-091

Филенко Б.М.

## 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 багатополосний 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 невідомо 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 орого-

вінням 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 парафіноюю проводкою. З одержаних блоків робили серійні зрізи товщиною 7-10 мкм, які забарвлювалися 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'єкти-

вні 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: профазі – 8,15%, анафазі – 8,89%, телофазі – 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 багатополіусний 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	Багатополіусний мітоз	Моноцентричний мітоз	Порожниста метафаза	Асиметричний мітоз	К-мітози	Інші форми патологічних 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).

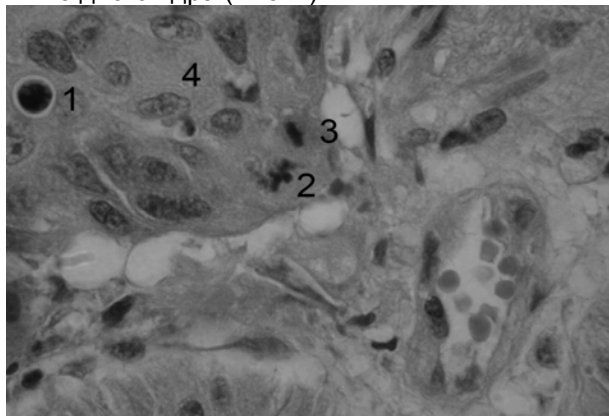


Рис. 1. Патологічні мітози при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. Об. Ч100, ок. Ч10.

1. К-мітоз зі злипанням хромосом.  
2. Багатополіусний мітоз з відставанням хромосом.  
3. Нормальна метафазна пластинка. 4. Атипів ракові клітини. 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).

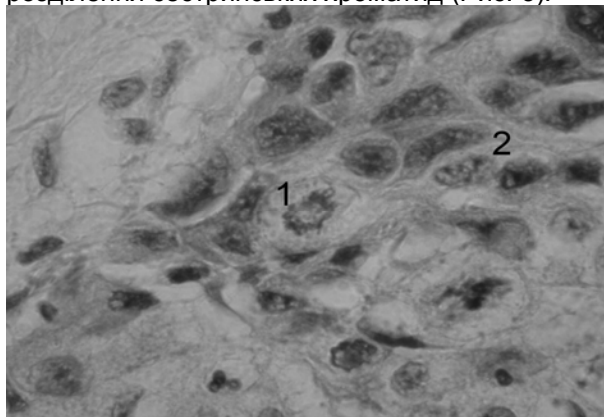


Рис. 2. Порожниста метафаза при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. Об. Ч100, ок. Ч10.

Порожниста метафаза. 2. Атипів ракові клітини.

Порожниста метафаза представлена метафазною пластинкою, утвореною кільцем хромосом по периферії веретина поділу. Зустрічається в 5,92 % випадків серед всіх форм патологічних мітозів (Рис. 2).

Багатополіусний мітоз та трьохгрупова метафаза зустрічаються відповідно в 0,74 та 1,48 % випадків.

Згідно з літературними даними, виникнення багатополіусного мітозу пов'язане з аномалією розділення і розходження центріолей, що призводить до утворення трьох та більше полюсів поділу. Наслідком багатополіусних мітозів є утворення анеуплоїдних клітин (рис. 1).

Трьохгрупова метафаза характеризується наявністю основної екваторіальної пластинки та двох додаткових груп хромосом на полюсах. Дана форма патології мітозу виникає в результаті відставання хромосом під час метакінезу, пов'язаного з пошкодженням кінетохору або з дезорганізацією окремих ниток веретена поділу. Внаслідок трьохгрупової метафази утворюються анеуплоїдні клітини.

Патологія мітозу в анафазу характеризується переважанням асиметричних мітозів, що складають 5,18 %.

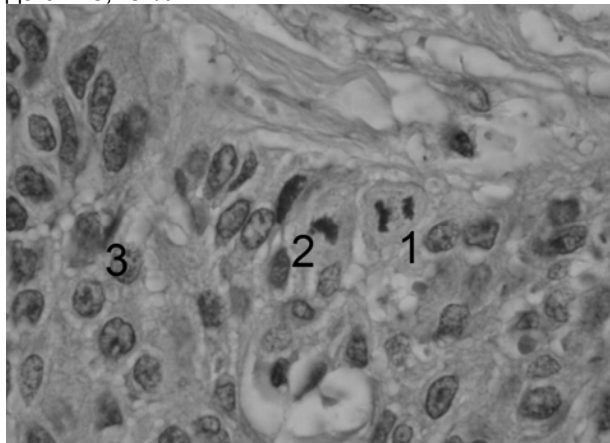


Рис. 3. Патологічні мітози при плоскоклітинному раку легень з ороговінням. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. 3б. Об. Ч100, ок. Ч10.

1. Асиметричний мітоз. 2. Моноцентричний мітоз. 3. Атипові ракові клітини.

Асиметричний мітоз виникає внаслідок нерівномірного розвитку веретина поділу, що призводить до розподілу хромосом з утворенням гіпотагіпердиплоїдних ядер (Рис. 3).

Продовженням аномальної поведінки хромосом та пошкодження мітотичного апарату в анафазу мітозу є відставання хромосом та їх фрагментів при розходженні. Воно становило

0,74 %. При даній формі спостерігалось два полюси поділу, де локалізувались дочірні хромосоми з розташованими поряд хромосомами або їх фрагментами.

Для плоскоклітинного раку легень з ороговінням характерна наявність розсіювання хромосом та їх фрагментів в профазі мітозу. Дана патологія зустрічається в 4,44 % випадків та мала вигляд поодиноких або багаточисельних хромосом та їх фрагментів, які були хаотично розсіяні по всій цитоплазмі пухлинних клітин.

Отже, проведені дослідження свідчать, що при плоскоклітинному раку легень з ороговінням внаслідок патології мітозів виникає поліморфізм ракових клітин та є непрямим свідченням канцерогенезу.

### Висновки

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, 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. Патология митозів 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. Патология митозів 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.И. 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>.
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 изучение митотического режима и пролиферативной акти-

вности плоскоклеточного рака легких с ороговением периферической и центральной локализации. Проведенные исследования показывают, что плоскоклеточный рак легких с ороговением 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 многополюсный митоз.

### Summary

EPIDERMAL LUNG CANCER WITH CORNIFICATION: ITS MITOTIC AND PROLIFERATIVE ACTIVITY

Fileiko B.N.

Key words: 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.

УДК 616-005.4: 615.217.34:547.756

*Цубанова Н.А.*

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА МЕЛАТОНІНУ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ МІОКАРДА РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*У статті представлені матеріали дослідження кардіопротекторної дії оригінальної нової сполуки із ряду структурних аналогів мелатоніну (сполука 77) в дозі 5 мг/кг на фоні експериментальних модельних патологій міокарду ішемічного та токсичного генезу. Встановлено, що нова сполука проявляє значну кардіопротекторну дію за умов гострого ішемічного ураження міокарда за методом R. B. Jennings та на фоні гострого токсичного міокардиту. На моделі гострого інфаркту міокарда за методом R. B. Jennings ефективність досліджуваної сполуки в дозі 5 мг/кг дещо перевищує кардіопротекторний вплив мексидолу у дозі 100 мг/кг за відновленням кардіогемодинамічних показників. За умов гострого токсичного міокардиту захисна дія сполуки 77 вірогідно перевищує активність мексидолу (100 мг/кг) за такими показниками як: зниження активності процесів цитолізу, гіпертофії міокарда та нормалізації балансу у системі перекисне окиснення ліпідів – ендогенна антиоксидантна дія. Результати досліджень свідчать про виражений кардіопротекторний ефект досліджуваної сполуки з ряду нових структурних аналогів мелатоніну, який не залежить від генезу ураження міокарда.*

Ключові слова: структурні аналоги мелатоніну, мексидол, кардіопротекція

На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смерті населення як у світі [7,9], так і в Україні [3]. Вони становлять 61,8 % у структурі смертності, залишивши позаду онкологічні захворювання, туберкульоз, травми та ін. [4]. Порушення кровообігу міокарда є основним патогенетичним фактором прогресування ішемічної хвороби серця та розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Нівелювання ішемічного епізоду та відновлення кардіогемодинаміки в умовах гіпоксії залишаються провідними напрямками медикаментозної терапії ішемічних уражень міокарда. За результатами сучасних клінічних досліджень доведено доцільність застосування антигіпоксантів у кардіологічній практиці [10-14]. Мексидол - препарат з антигіпоксантною та метаболічною дією та найбільшою базою доказових досліджень [3,6], але також має побічну дію, протипоказання та обмеження у

застосуванні у певних груп пацієнтів. У зв'язку з цим пошук та створення нових кардіопротекторів з антигіпоксантною та метаболічною дією є актуальним питанням сучасної медицини та фармації. Перспективним напрямом пошуку нових лікарських препаратів є комбінаторний цілеспрямований синтез БАР на основі молекул ендогенних метаболітів [13]. Важливим об'єктом для подібного підходу в конструюванні БАР є нейрогормон епіфізу мелатонін. Вченими НФаУ, під керівництвом проф. Шемчука Л.А. було синтезовано нові структурні аналоги мелатоніну серед 4,3'-спіро-2-оксоіндоліл-похідних 2-аміно-3-*R*-4*H*-піранів, які містять аміноалкільний фармакофор, та створено нову комбінаторну бібліотеку з конденсованих гетероциклічних сполук з ядром 4*H*-пірано[3,2-*c*]хромену. За результатами попередніх досліджень, як найбільш перспективну сполуку обрано – 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-