

девушек-мезоцефалов с ортогнатическим прикусом в зависимости от особенностей одонтометрических и кефалометрических показателей. Из 18 возможных линейных размеров необходимых для построения корректной формы зубной дуги у девушек-мезоцефалов с ортогнатическим прикусом в зависимости от особенностей одонтометрических и кефалометрических показателей построены все 18 достоверных моделей (коэффициент детерминации от 0,771 до 0,994). К построенным моделям с коэффициентом детерминации более 0,6 более часто входят размеры зубов (61,2%, из которых 21,4% приходится на верхние резцы, 10,2% - на нижние резцы, 7,1% - на верхние клыки, 8,2% - на нижние клыки, 3,1% - на верхние малые коренные зубы, 10,2% - на нижние малые коренные зубы, 1,0% - на верхние первые большие коренные зубы), чем кефалометрические показатели (38,8 %). Среди размеров верхних и нижних резцов, клыков, малых и первых больших коренных зубов в модели наиболее часто входят следующие показатели: мезиодистальные размеры коронки зубов (19,4%, из которых 8,2% на верхней челюсти), преддверно-языковые размеры коронки зубов (11,2%, из которых 6,1% на верхней челюсти) и длина зубов (11,2%, из которых 5,1% на верхней челюсти). Среди кефалометрических показателей в модели наиболее часто входят: ушной диаметр (5,1%); средняя ширина лица (3,1%); ширина ротовой щели (3,1%); расстояние от аурикулярных точки до субназона (3,1%).

Ключевые слова: девушки-мезоцефалы с ортогнатическим прикусом, регрессионный анализ, одонтометрические и кефалометрические показатели, корректная форма зубной дуги.

Стаття надійшла 12.07.2017 р.

mesocephalic-girls with orthognathic bite, depending on the features of odontometric and cephalometric indices. Of 18 possible linear sizes necessary for constructing the correct form of the dental arch in mesocephalic-girls with orthognathic bite, based on the odontometric and cephalometric characteristics, all 18 reliable models (determination coefficient from 0.771 to 0.994) were constructed. Constructed models with a determination coefficient more than 0.6 most often include the size of teeth (61.2%, of which 21.4% accounted for the upper incisors, 10.2% for the lower incisors, 7.1% for the upper canine, 8, 2% - on the lower canine, 3.1% - on the upper small corner teeth, 10,2% - on the lower small corner teeth, 1,0% - on the upper first large angular teeth) than cephalometric indices (38,8 %) Among the sizes of the upper and lower incisors, canines, small and first large angular teeth, the most frequent indicators are the following: mesiodistal dimensions of the crown of the teeth (19.4%, of which 8.2% on the upper jaw); the vestibule-tongue size of the crown of the teeth (11.2%, of which 6.1% on the upper jaw) and the length of the teeth (11.2%, of which 5.1% on the upper jaw). Among the cephalometric indices models most often include: ear diameter (5,1%); average face width (3.1%); mouth width (3.1%); distance from auricular point to subnazion (3.1%)

Key words: mesocephalic-girls with orthognathic bite, regression analysis, odontometric and cephalometric characteristics, correct form of the dental arc.

Рецензент Ткаченко П.І.

DOI 10.26724 / 2079-8334-2017-3-61-59-63

УДК 616.24 – 006.61 – 07:616- 018

Проскурня С.А., Совгиря С.Н., Филденко Б.Н., Ройко Н.В.
ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ВЫСОКО- И НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

e-mail: pathomorphologyumsa@ukr.net

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения одним из вариантов эпителиальных опухолей легких является плоскоклеточный рак, который имеет разные степени дифференцировки, что непосредственно влияет на эффективность лечения и дальнейший прогноз заболевания. Цель данной работы состояла в изучении гистологических особенностей и диагностической значимости иммуногистохимического маркера пролиферации Ki-67 при плоскоклеточном раке легких разной степени дифференцировки. Для достижения поставленной цели мы использовали операционный и биопсийный материал 50 больных плоскоклеточным раком легких. Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к Ki-67 (клон SP6, LabVision). Позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67 проявлялась коричневой окраской ядер клеток разной степени интенсивности.

В ходе работы выявлена общая закономерность экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при плоскоклеточном раке легких. Высокая пролиферативная активность наблюдается в опухолевых комплексах низкодифференцированного плоскоклеточного рака легкого, что характеризуется интрануклеарной экспрессией от 48% до 95% клеток. Снижение способности клеток к делению меняется в направлении обретения клетками цитодифференциальных признаков, что проявлялось незначительной экспрессией маркера Ki-67 в 5-20% клеток.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, иммуногистохимия, маркер Ki-67.

Во всех экономически развитых странах проблема рака лёгкого является одной из важнейших и сложных в современной онкологии. Это связано с чрезвычайно высокой агрессивностью течения: ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием, непосредственным прорастанием опухоли в соседние органы грудной полости.

На протяжении последних 20 лет рак лёгких занимает одно из первых мест в общей структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Показатель заболеваемости раком легкого в Украине в 2011 г. составил 36,0 случаев на 100 000 населения (мужчины – 63,3; женщины – 12,7), показатель смертности – 28,8 случаев на 100 000 населения

(мужчины – 52,2; женщины – 8,7), годовичная выживаемость в среднем составляет 36,7 [5]. Наиболее высокие показатели заболеваемости в южных регионах страны (Николаевская, Херсонская, Запорожская области), самые низкие – северо-восточные регионы (Ровенская и Волынская области) [2].

В течение ряда последних лет рак легкого в Украине стабильно занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди мужчин [5]. Заболеваемость среди мужчин и женщин составляла соответственно от 77,7:14,2 случаев на 100 тыс. населения. Средний возраст больных 60-65 лет. Наивысшие показатели заболеваемости приходятся на возраст 70 лет и старше (435 на 100 тыс. мужчин) [2].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения злокачественные эпителиальные опухоли легкого разделяется на плоскоклеточный рак и аденокарциному. В свою очередь, плоскоклеточный рак подразделяется в зависимости от степени дифференцирования клеток на высокодифференцированный (плоскоклеточный рак с ороговением), низкодифференцированный (плоскоклеточный рак легкого без ороговения) и базалоидный [13].

Плоскоклеточная дифференциация клеток характеризуется наличием трех ультраструктурных признаков: зерен кератогиалина, тонофиламентов и десмосомальных контактов. Однако в современной онкоморфологии ведется поиск прогностических критериев, позволяющих верифицировать степень гистологической и биологической злокачественности с максимальной объективностью [3, 7]. Наибольшее распространение получили методы иммуногистохимического (ИГХ) выявления экспрессии молекулярно-биологических маркеров пролиферации в операционном и биопсийном материале, основанные на реакции специфического связывания маркированных антител с выявляемым агентом [4]. При этом основными оцениваемыми параметрами являются интенсивность и распространенность экспрессии. Учитывая, что пролиферативная активность клеток опухолей человека коррелирует со степенью их гистологической и биологической злокачественности, в последние годы ИГХ-определение индекса пролиферации при исследовании экспрессии маркера Ki-67 является необходимым рутинным исследованием при онкологических заболеваниях [7].

Экспрессия маркера Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении (G₁-, S-, G₂- и M-фазы) [12, 14]. Ki-67 отсутствует только в G₀-периоде. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообразования. Пролиферативная активность является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей.

Индекс пролиферативной активности в различных опухолях имеет разные значения, являясь при этом независимым прогностическим признаком, определяющим клиническое течение и прогноз заболевания [3, 15]. При Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% опухоль считается высокоагрессивной.

Таким образом, исследование описанных молекулярных свойств неопластической клетки с помощью иммуногистохимического метода исследования имеет важное информативное значение для обоснования морфогенеза и прогнозирования течения онкозаболеваний.

Целью работы было изучение гистологических особенностей и диагностической значимости иммуногистохимического маркера пролиферации Ki-67 при плоскоклеточном раке легких разной степени дифференцировки.

Материал и методы исследования. В данной работе проведено исследование операционного материала 50 больных плоскоклеточным раком легких ПОКОД. После фиксации в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и проводки по стандартным методикам, из парафиновых блоков делали срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к Ki-67 (клон SP6, LabVision). Для дифференцирования структур тканей срезы дополнительно окрашивали гематоксилином Майера в течение 3 минут.

Количественные и качественные показатели экспрессии маркера изучали на 10 случайно выбранных полях зрения в каждой зоне раковых комплексов при увеличениях $\times 200$, $\times 1000$. После подсчета 100 гистологически идентифицированных клеток вычисляли показатели экспрессии по результатам всех изученных участков, учитывая реакции в неопластически измененных клетках. Позитивная иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67 проявлялась коричневой окраской ядер клеток разной степени интенсивности.

Результаты исследования и их обсуждение. При гистологическом исследовании выявлено, что дифференцированные формы плоскоклеточного рака легких обычно представлены пластами опухолевых клеток, разделенными стромальными элементами. Паренхиматозный компонент опухоли преимущественно представлен светлыми полигональными клетками значительных размеров, что напоминают эпителиоциты шиповатого слоя кожи. Данные клетки характеризуются ацидофильной цитоплазмой и округлыми ядрами с выраженными ядрышками. Отмечаются единичные атипичные митозы. Опухолевые фокусы характеризуются нечетким послойным расположением клеток, при этом периферические отделы представлены более мелкими темными клетками с отчетливой полярной ориентацией. В периферических отделах опухоли и в зоне инвазии отмечаются отдельные ороговевающие элементы с небольшим пикноморфным ядром и обильной ацидофильной цитоплазмой. Характерно формирование концентрических напластований шиповатых клеток, уплощающихся к центру, с нарастающими признаками ороговения – роговых жемчужин. Встречаются также жемчужины с неполной кератинизацией и скопления кератина в виде гомогенных масс, а в отдельных участках – группы ороговевших клеток, которые не формируют комплексы и располагаются изолированно (рис. 1).

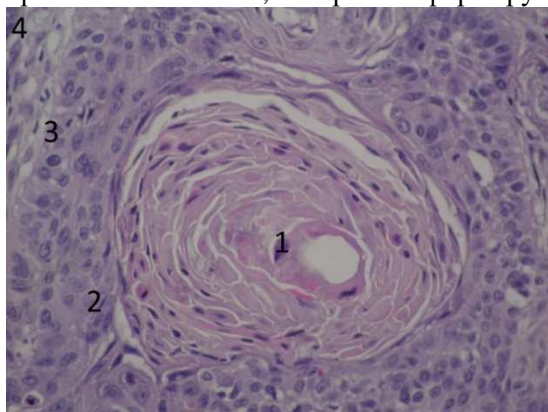


Рис. 1. Опухолевый комплекс высокодифференцированного плоскоклеточного рака легких. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 200$.
1 – раковая жемчужина; 2 – прецентральный зона; 3 – зона инвазии; 4 – строма опухоли.

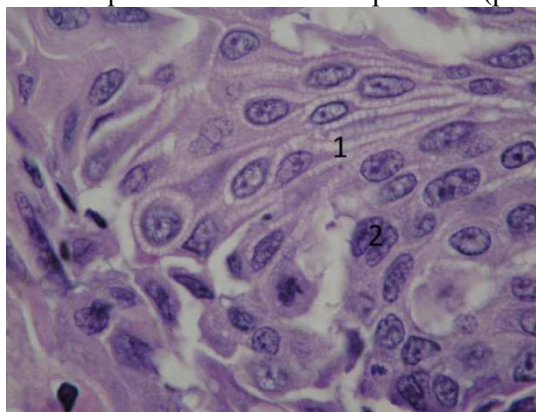


Рис. 2. Межклеточная адгезия при высокодифференцированном плоскоклеточном раке легкого. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 1000$.
1 – межклеточные контакты; 2 – полиморфные раковые клетки.

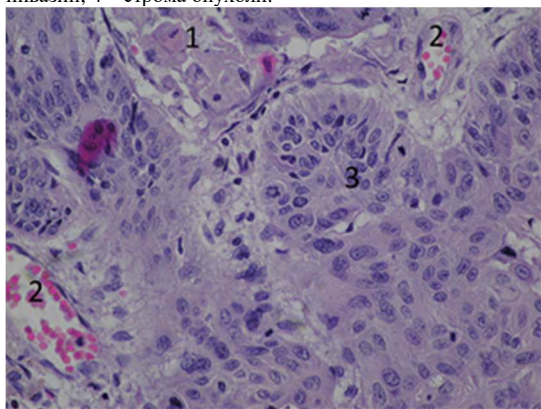


Рис. 3. Низкодифференцированный плоскоклеточный рак легких. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$. 1 – строма опухоли; 2 – кровеносные сосуды; 3 – раковые комплексы.

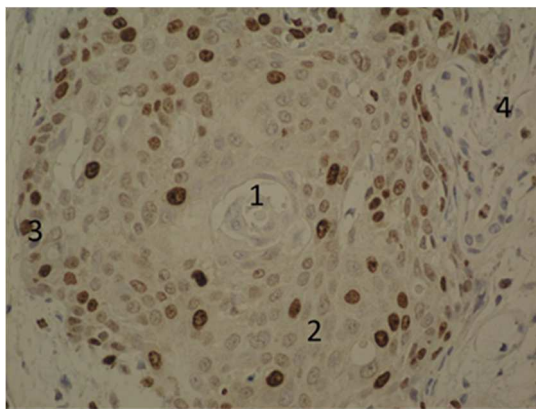
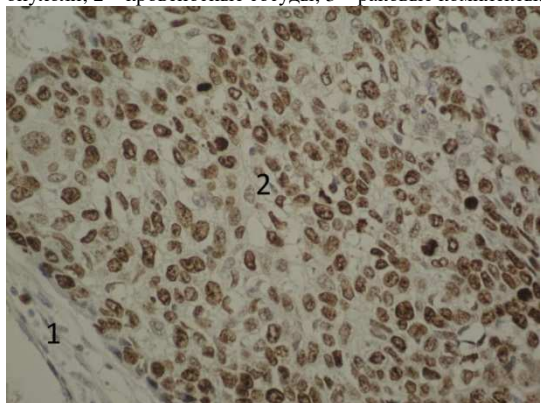


Рис. 4. Высокодифференцированный плоскоклеточный рак легких. ИГХ-окраска Ki-67. Ув. $\times 200$. 1 – раковые жемчужины; 2 – прецентральный зона; 3 – зона инвазии; 4 – строма опухоли.



Опухолевые клетки соединяются между собой выраженными межклеточными мостиками. В зоне контакта последних имеется уплотнение цитоплазмы, межклеточные пространства расширены (рис. 2). Паренхима низко-дифференцированного плоскоклеточного рака легких представлена мелкими полиморфными клетками. Ядра данных клеток преимущественно округлые или вытянутые. Опухолевые клетки располагаются в виде пластов, редко встречаются признаки стратификации.

Рис. 5. Низкодифференцированный плоскоклеточный рак легких. ИГХ-окраска Ki-67. Ув. ×200. 1 – строма опухоли; 2 – раковый комплекс.

Межклеточные мостики, как правило, не обнаруживаются или выражены слабо.

Отмечается большое количество патологических митозов. Также необходимо отметить наличие кровоизлияний и некрозов в паренхиме опухоли (рис. 3). При плоскоклеточном раке легких с ороговением частота Ki-67-позитивных клеток колебалась от 5 до 20% и располагались данные клетки преимущественно на периферии раковых комплексов. Экспрессии данного маркера не наблюдается в клеточных элементах раковых жемчужин, что, по нашему мнению, связано с их высокой степенью дифференцирования и потерей способности к делению (рис. 4). В случаях плоскоклеточного рака легких без ороговения количество диспластически измененных клеток с преимущественно высокой интрануклеарной реакцией колебалась от 48 до 95%, располагались они диффузно во всех слоях раковых комплексов. Наиболее численными и интенсивными были интрануклеарные ИГХ реакции в зонах инвазивного роста опухолей (рис. 5). Таким образом, при высокодифференцированном плоскоклеточном раке легкого прослеживается выраженная пролиферативная активность раковых клеток в периферических отделах раковых комплексов, то есть в зоне инвазии, что подтверждает исследование ряда авторов [1, 3, 6, 7]. Кроме того, постепенное снижение экспрессии маркеров Ki67 коррелирует со степенью дифференцировки клеток, то есть приобретение клетками способности синтезировать цитokerатины и выраженности межклеточных связей [1, 8, 9].

Сопоставляя полученные результаты с данными более ранних исследований [10, 11] митотического режима и особенностей преобладания форм патологических митозов при плоскоклеточном раке легкого, можно прийти к выводу, что агрессивность данного гистогенетического типа рака легкого зависит не только от скорости деления клеток, но также большое значение имеет механизм митоза. Материалы наших исследований не дают прямых оснований для суждения о роли пролиферативной активности и патологии митоза в канцерогенезе, однако, нарастание числа патологических митозов является отражением процесса клеточного отбора в прогрессии опухоли.

Заключение

Исследование позволило установить общую закономерность экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при плоскоклеточном раке легких. Высокая пролиферативная активность наблюдается в опухолевых комплексах низкодифференцированного плоскоклеточного рака легкого, что характеризуется интрануклеарной экспрессией от 48% до 95% клеток. Снижение способности клеток к делению меняется в направлении обретения клетками цитодифференциальных признаков, что проявлялось незначительной экспрессией маркера Ki-67 в 5-20% клеток. Необходимо отметить что в клетках раковых жемчужин пролиферативная активность не выявлялась.

Перспективным является комплексное изучение иммуногистохимического профиля плоскоклеточного рака легких, учитывая пролиферативную активность, апоптоз и степень дифференцировки с обоснованием их роли в морфогенезе данного гистогенетической типа рака.

Список литературы

1. Болгова Л.С. Гистологические и иммуногистохимические исследования в уточнении гистогенеза рака легкого / Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, О.И. Алексеенко и др. / Онкология. – 2010. – Том 12, №4. – С.331-334.
2. Бюлетень національного канцер-реєстру України (2015). – К., 2015. – Вид. № 16.
3. Волченко Н.Н. Комплекс морфологических и прогностических факторов при раке молочной железы: Пособие для врачей / Н.Н. Волченко, Г.А. Франк. – М., 2000. – 214 с.
4. Иммуногистохимические методы: руководство / George L. Kumar, Lars Rudbeck: Dako / пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. – М., 2011. – 224 с.
5. Каджоян А.В. Современные подходы к лечению больных немелкоклеточным раком легкого IV стадии / Запорожский медицинский журнал / А.В. Каджоян. – 2013. - №3 (78). – С. 79-83.
6. Кобяков Д.С. Ядрышковые организаторы в Ki-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого: клинико-морфологические параллели и выживаемость / Д.С. Кобяков, А.Ф. Лазарев, Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 58–63.
7. Пожариский К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожариский, Е.Н. Леенман // Арх. патол. – 2000. – №5. – С. 3–11.
8. Филенко Б.М. Оцінка експресії маркерів проліферації Ki67 та циклін D1 при плоскоклітинному раку легень з ороговінням / Б.М. Филенко, Н.В. Ройко, С.А. Проскурня // Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2016. – Т.16, Вип. 2(54). – С. 250-254.
9. Филенко Б.Н. Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности и апоптоза плоскоклеточного рака легких (обзор литературы) / Б.Н. Филенко, Н.В. Ройко, А.П. Степанчук, С.А. Проскурня // Wiadomosci Lekarskie. – 2016. – Т. LXIX, № 2(cz.II). – С. 289-295.

10. Филенко Б.М. Плоскоклеточный рак легень з ороговінням: мітотичний режим та проліферативна активність / Б.М. Филенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Вип. 4 (48), Т.14. – С. 236-239.
11. Проскурня С.А. Особливості митотичного режиму при плоскоклеточному раке легкого по даним біопсійного матеріала / С.А. Проскурня, І.І. Сидоренко, А.П. Гасюк // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Том 10, №4. – С. 121.
12. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Cell Physiol. – 2000. – Vol. 182 (3). – P. 311–322.
13. Travis W. D. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors / W. D. Travis, E. Brambilla, A. G. Nicholson et al. // Journal of Thoracic Oncology. – 2015. – Vol.10, № 9. – P. 1243-1260.
14. Viale G. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer / G. Viale, M.M. Regan, M.G. Mastropasqua et al. // J. Natl Cancer Inst. – 2009. – Vol. 100 (3). – P. 207–212.
15. Yerushalmi R. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential / R. Yerushalmi, R. Woods, P.M. Ravdin et al. // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11 (2). – P. 174–183.

Реферати

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ВИСОКО- ТА НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

Проскурня С.А., Совгіря С.М., Филенко Б.М., Ройко Н.В.

Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я одним з варіантів епітеліальних пухлин легень є плоскоклеточний рак, який має різні ступені диференціювання, що безпосередньо впливає на ефективність лікування і подальший прогноз захворювання. Мета цієї роботи полягала у вивченні гістологічних особливостей і діагностичної значущості імуногістохімічного маркера проліферації Ki - 67 при плоскоклеточному раку легень різних ступенів диференціювання. Для досягнення поставленої мети ми використали операційний і біопсійний матеріал 50 хворих плоскоклеточним раком легень. Для імуногістохімічного дослідження використали первинні моноклональні антитіла до Ki - 67 (клон SP6, LabVision). Позитивна імуногістохімічна реакція з антитілами до Ki - 67 проявлялася коричневим забарвленням ядер клітин різної інтенсивності.

В ході роботи виявлена загальна закономірність експресії маркера проліферації Ki - 67 при плоскоклеточному раку легень. Висока проліферативна активність спостерігається в пухлинних комплексах низькодиференційованого плоскоклеточного раку легень, що характеризується інтрануклеарною експресією від 48% до 95% клітин. Зниження здатності клітин до ділення змінюється у напрямі надбання клітинами цитодиференціальних ознак, що проявлялося незначною експресією маркера Ki - 67 в 5-20% клітин.

Ключові слова: плоскоклеточний рак легень, імуногістохімія, Ki-67.

Стаття надійшла 12.08.2017 р.

FEATURES OF THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF WELL DIFFERENTIATED AND POORLY DIFFERENTIATED SQUAMOUS CELL LUNG CANCER

Proskurnya S.A., Sovhyria S.M., Filenko B.N., Royko N.V.

According to the World Health Organization classification, one of the modifications of the epithelial tumors of the lungs is squamous cell cancer, which has different degrees of differentiation that directly influences the effectiveness of treatment and further prognosis for the disease. The paper was aimed at the study of the histological features and diagnostic significance of the immunohistochemical Ki-67 proliferation marker in squamous cell lung cancer of different degrees of differentiation. To achieve the objective of the investigation, we used surgical and biopsy material of 50 patients with squamous cell lung cancer. Primary monoclonal antibodies to the Ki-67 (SP6 clone, LabVision) have been used for immunohistochemical study. Positive immunohistochemical reaction with antibodies to the Ki-67 has been revealed with the brown coloring of cell nuclei of varying intensity.

The investigation showed a general pattern of the Ki-67 proliferation marker expression in the squamous cell lung cancer. High proliferative activity has been observed in the tumoral complexes of poorly differentiated squamous cell lung cancer, which is characterized by the intranuclear expression of 48% to 95% of the cells. The lowering of the cells' ability to mitosis is changing in the direction of acquiring the cytodifferential signs, revealed by the insignificant expression of the Ki-67 marker in 5-20% of the cells.

Keywords: squamous cell cancer, immunohistochemistry, Ki-67 marker.

Рецензент Старченко І.І.

DOI 10.26724 / 2079-8334-2017-3-61-63-67

УДК 16.36-002-085.281.8-037

І. М. Сизова

ВІУЗ України «Українська медична стоматологічна академія», г. Полтава

АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

e-mail: isizof@gmail.com

Проведен анализ клинико-генетических предикторов эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С пегилированными интерферонами и рибавирином. В результате исследования уточнены и расширены представления о предикторах низкой эффективности данной схемы лечения: подтверждены общепризнанные – 1 генотип ВГС, возраст старше 40 лет, стадия фиброза печени F3-F4 по шкале METAVIR и определены дополнительные – лейкопения, уровни гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы превышающие верхнюю границу нормы, быстрый темп прогрессирования фиброза печени и «мутантная» аллель 299Gly гена TLR4. Определено, что при наличии указанных предикторов у пациентов с хроническим гепатитом С частота достижения стойкого вирусологического ответа достоверно ниже, чем при их отсутствии, что указывает на нецелесообразность назначения этим больным двойной противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, гены, предикторы, противовирусная терапия.