

А. Э. Бабушкин // Вестник офтальмологии. – 2005. – Т. 121. № 5. – С. 50–52.

2. Галилеева В. В. Применение антиоксиданта мексидола у больных с диабетической ретинопатией / В. В. Галилеева, О. М. Киселова // VII съезд офтальмологов России: Тез. докладов. Ч. 2. – Москва, 2000. – С. 425–426.

3. Овечкин И. Г. Сравнительная клиническая эффективность различных концентраций экстракта черники / И. Г. Овечкин, А. А. Кожухов // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2006. – Т. 6. № 1. – С. 55–56.

4. Тахчиди Х. П. Хирургия сетчатки и стекловидного тела / Х. П. Тахчиди, В. Д. Захаров. – М., 2011. – 188 с.

5. Chylack L. T. Jr. The lens opacities classification system III. The longitudinal study of cataract study group / L. T. Jr. Chylack (et al.) // Arch ophthalmol. – 1993. – Vol. 111. № 6. – P. 831–836.

6. Head K. A. Natural therapies for ocular disorders, part one: diseases of the retina // Altern. med. rev. – 1999. – Oct. V. 5. № 4. – P. 342–359.

7. Robb S. J. Nitric oxide protects astrocytes from oxidative stress / S. J. Robb, J. R. Connor // An. N. Y. Acad. scien. – 2002. – Vol. 962. – P. 93–102.

Поступила 09.03.2016

Г. М. МОГИЛЬНАЯ¹, И. И. КУЦЕНКО², А. Н. СИМОВНИК²

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДЕР КЛЕТОК ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ МИОМЕТРИЯ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

*¹Кафедра гистологии с эмбриологией,
²кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: olygina@bk.ru*

Проведено морфометрическое изучение ядер клеток интактной переходной зоны у больных аденомиозом. Материалом для исследования послужили образцы ампутированных во время операций маток (47 случаев) и аутопсийный материал от условно здоровых женщин (6 случаев). Проводка и заделка в парафин. Измерению подвергали оптическую плотность ядер (реакция Фельгена). Диаметры ядер использовались для расчета индекса ядерной симметрии. Измеряли объем аморфного и волокнистого компонентов, а также общий объем гипохромных и гиперхромных ядер.

Оказалось, что у лиц с аденомиозом на участке переходной зоны ядра клеток стромы эндометрия характеризуются повышением коэффициента эллиптичности и оптической плотности. Ядра гладких миоцитов проявляют плеоморфизм и увеличивают индекс ядерной симметрии. В сформированных очагах аденомиоза выявлены однонаправленные изменения. Не исключено, что индекс ядерной симметрии и показатель оптической плотности ядер могут интерпретироваться как молекулярные предикторы онкогенной трансформации.

Ключевые слова: аденомиоз, переходная зона миометрия, ядра цитогенной стромы.

G. M. MOGILNAYA¹, I. I. KUTSENKO², A. N. SIMOVONIK²

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF NUCLEAR JUNCTION
ZONE MYOMETRIUM CELLS IN ADENOMYOSIS

*¹The department of histology with embryology,
²the department of obstetrics and gynecology Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, 4, Sedina str. E-mail: olygina@bk.ru*

A morphometric study of cell nuclei intact junctional zone and in patients with adenomyosis. The material for the study is based on samples amputated during queens operations (47 cases), and autopsy material from apparently healthy women (6 cases). Wiring and sealing in paraffin. Measuring the optical density was nuclei (Feulgen reaction). The diameters of the cores were used to calculate the index of nuclear symmetry. We measure the amount of amorphous and fibrous components, as well as the total amount of hypochromic and hyperchromic nuclei.

It was found that in patients with adenomyosis in the area junctional zone of endometrial stromal cell nuclei are characterized by an increase in the coefficient of ellipticity and absorbance. The nuclei of smooth muscle cells show pleomorphism and increase the index of the nuclear symmetry. The formed foci of adenomyosis identified unidirectional changes. It is possible that the nuclear symmetry index and the index of the optical density of the nuclei can be interpreted as molecular predictors of oncogenic transformation.

Key words: adenomyosis, the junctional zone of the myometrium, the core cytogenetic stroma.

Введение

Согласно современным представлениям частота встречаемости аденомиоза с каждым годом нарастает и у женщин репродуктивного возраста составляет от 12% до 40% [1]. При этом этиология этого заболевания и его патогенез дискуссионны [7]. Считают, что причины развития аденомиоза укладываются в следующие две теории: первая предполагает наличие инвагинации глубокой порции эндометрия между связками гладкомышечных клеток миометрия или вдоль интрамиометриальных лимфатических сосудов.

Согласно второй теории причиной аденомиоза следует считать развитие метапластического процесса, который инициируется эктопическим расположением эндометриальной ткани в зоне миометрия за счет продукции ее *de novo* [2]. Многие авторы сходятся во мнении, что аденомиоз требует проведения комплексных морфометрических исследований всех структур, формирующих этот статус. При этом Mahshwari et al (2012) дефиницию «аденомиоз» относят за счет отсутствия границы между базальным слоем эндометрия и миометрием, что инициирует проникновение эндометриальных желез в миометрий, а это приводит, в свою очередь, к гипертрофии и гиперплазии соседнего миометрия [11]. Наибольший интерес вызывают имеющиеся в литературе сведения об участии в развитии этой формы патологии переходной зоны миометрия. Структурные и функциональные отличия этой зоны прежде всего связывают с ее происхождением в эмбриогенезе из парамезонефрального протока. В литературе есть данные и о том, что дефинитивные компоненты этой зоны характеризуются уменьшением доли экстрацеллюлярного матрикса и увеличением доли ядер [9]. Наличие в переходной зоне участков, отличающихся высокой клеточной активностью и, следовательно, увеличением числа ядер стромальных эндометриальных клеток и ядер гладкомышечных клеток, связывают с последующим образованием очагов аденомиоза [2]. Морфогенетический материал стромальных клеток может индуцировать образование эндометриальных желез и кровеносных сосудов, а также гиперплазию гладкомышечных клеток. В этой связи логически возникает вопрос о функциональном статусе ядер стромальных и гладкомышечных клеток в условиях развившегося аденомиоза.

Настоящее исследование посвящено характеристике ядер клеток цитогенной стромы эндометрия и гладкомышечных клеток миометрия в переходной зоне на интактных участках, а также в зоне очагов аденомиоза.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы ампутированных маток, полученные от 47 женщин, прооперированных по поводу аденоми-

оза (23 человека) и сочетания аденомиоза с миомой матки (24 человека), а также аутопсийный материал – матки от 6 условно здоровых женщин, составивших группу контроля. Морфометрический анализ проводили в срезах, окрашенных традиционными гистологическими реакциями (гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Массону и Маллори). Для характеристики ядер эпителиоцитов, клеток стромы и гладкомышечных клеток использовали реакцию выявления ДНК – реакцию Фельгена [8]. Полученные с цифровой камеры для микрофотографирования DCM 310 микрофотографии в формате Tif подвергались компьютерной морфометрии. Анализ полученных изображений проводили с помощью компьютерной программы «Scion Image» фирмы «Scion Corporation». Измерению подвергали оптическую плотность ядер и диаметры ядер клеток эндометрия, миометрия и переходной зоны. Измерения проводили в условных единицах, равных одному пикселю при разрешении компьютерного монитора 640x480. Диаметры ядер использовались для расчета индекса ядерной симметрии [12]. Оптическую плотность ядер измеряли виртуальным зондом постоянных размеров с использованием параметра «Optical densiteti» программы «Scion Corporation». В микропрепаратах, окрашенных по Ван-Гизону, измеряли объем аморфного и волокнистого компонентов, объем ядерной массы гипохромных и гиперхромных ядер. Все цифровые данные подвергались статистической обработке с использованием программы «Microsoft Excel 2014».

Результаты исследования

Морфометрия ядер клеток эндометриального участка переходной зоны у лиц контрольной группы показала, что диаметр ядер колеблется от 35 до 17, составляя в среднем $25,8 \pm 0,79$. Оптическая плотность ядер оказалось равной $102,3 \pm 8,36$. В гладкомышечных клетках миометрия переходной зоны диаметр ядер в среднем составил $43,2 \pm 0,98$, а оптическая плотность соответственно $136,4 \pm 8,58$ усл. ед. Коэффициент эллиптичности, отражающий соотношение минимального и максимального диаметров ядер, был равен для клеток эндометрия $1,4 \pm 0,15$, а для ГМК миометрия $3,1 \pm 0,08$. Вне переходной зоны показатель оптической плотности ядер в среднем составил $118,51 \pm 5,68$ и $122 \pm 6,34$ для эндометрия и ГМК соответственно. Сравнение этих показателей с ядрами клеток переходной зоны позволило установить наличие статистически недостоверных различий.

У больных с аденомиозом изучение переходной зоны показало, что размер ядер клеток эндометрия при размахе колебаний от 5 до 27 в среднем составил $18,68 \pm 0,6$ и с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) отличался от уровня контроля. При этом показатель эллиптичности составил

Морфометрические параметры ядер клеток переходной зоны и очагов аденомиоза

СТЕНКА МАТКИ	ПЕРЕХОДНАЯ ЗОНА										ИНТАКТНАЯ ЗОНА									
	ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ЗОНА					ВНУТРЕННЯЯ ЗОНА МИОМЕТРИИ					ЭНДОМЕТРИИ					МИОМЕТРИИ				
	Диаметр ядер			ОП	ЭЛ	Диаметр ядер			ОП	ЭЛ	Диаметр ядер			ОП	ЭЛ	Диаметр ядер			ОП	ЭЛ
	MAX	MIN	Ср.			MAX	MIN	Ср.			MAX	MIN	Ср.			MAX	MIN	Ср.		
КОНТРОЛЬ	29,87±0,72 max 35 min 26	21,07±0,83 max 26 min 17	25,88±0,79	102,33±8,36 max 141 min 62	1,40±0,15	64,73±1,41 max 75 min 55	21,67±0,82 max 28 min 17	43,24±0,98	136,4±8,58 max 187 min 70	3,14±0,08	35,29±2,69 max 49 min 16	14,21±1,16 max 25 min 6	24,75±1,9	118,51±5,68	2,48±1,92	28,67±1,02 max 42 min 21	18,05±0,81 max 24 min 12	23,36±0,91	122±6,34	1,42±1,25
АДЕНОМИОЗ	17,73±0,93 P<0,01 Max 27 Min 11	14,04±0,51 P<0,01 Max 18 Min 5	18,68±0,64 P<0,01	123,3±5,6 P<0,5	1,75±0,13 P>0,05	41,29±4,62 P<0,01 Max 62 Min 11	10,68±2,82 P<0,01 Max 17 Min 4	23,67±1,6 P<0,01	114,59±6,39 P>0,05	5,0±0,77 P<0,05	19,46±2,28 P<0,01 Max 31 Min 11	11,30±1,41 P<0,01 Max 20 Min 4	15,33±1,79 P<0,01	116,99±9,33 P>0,05	1,72±0,05 P>0,05	53,57±5,08 P<0,05 Max 91 Min 27	11,17±1,10 P<0,01 Max 18 Min 6	32,39±2,80 P<0,01	106,04±7,81 P<0,05	4,91±0,59

Примечание: ОП – оптическая плотность ядер; ЭЛ – эллиптичность.

для этих ядер $1,75 \pm 0,13$. Он оказался выше, чем у лиц контрольной группы, но это отличие было статистически недостоверным. Оптическая плотность ядер эндометрия переходной зоны у больных с аденомиозом в среднем равна $123,3 \pm 5,6$ и это увеличение оказалось статистически достоверным.

Миометрий переходной зоны больных с аденомиозом характеризуется наличием в клетках гладких миоцитов ядер, диаметр которых колеблется в достаточно широком диапазоне: от 4 до 62 (Min и Max d). В среднем он составляет $23,67 \pm 1,6$ и почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. Интересно отметить, что коэффициент эллиптичности ядер у больных с аденомиозом возрос и составил $5,0 \pm 0,07$ (вместо $3,1 \pm 0,08$ в контроле).

В зоне аденомиозного поражения диаметр ядер клеток стромы эндометрия по сравнению с исходным уровнем снижается, ибо в среднем он составляет $15,33 \pm 1,7$ ($p < 0,01$), коэффициент эллиптичности для этих ядер оказался равным $1,72 \pm 0,05$ и по отношению к интактному эндометрию был снижен. Оптическая плотность ядер оказалась равной $116,99 \pm 9,33$ (при $p > 0,05$) и почти не отличалась от нормы.

В то же время гладкие миоциты миометрия в зонах аденомиоза характеризовались увеличением диаметра ядер в 1,5 раза, а коэффициент эллиптичности ядер, т. е. соотношения Max и Min диаметров, – в 3 раза, что может свидетельствовать об онкопрогностической настороженности.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что различия ядер эндометрия и миометрия переходной зоны в группе контроля и у больных с аденомиозом связаны прежде всего с увеличением коэффициента эллиптичности ядер, который проявляет тенденцию к увеличению ядер стромы эндометрия, а в ядрах миометрия переходной зоны резко возрастает, составляя в среднем $5,0 \pm 0,77$ усл. ед. В случае наличия аденомиоза ядра эндометрия снижают диаметр, но увеличивают оптическую плотность, что в аспекте механизма статуса ДНК свиде-

тельствует о повышении ее активности. В то же время гладкомышечные клетки снижают диаметр ядер на фоне увеличения фактора эллиптичности.

Изучение распределения волокнистого и аморфного компонентов на участке переходной зоны, принадлежащем эндометрию, показало превалирование объема аморфного компонента, который в среднем составил $33,26 \pm 1,27$, а волокнистый – $21,3 \pm 0,6$. Соотношение объемов гипохромных и гиперхромных ядер совпадало. Для участка внутреннего миометрия характерно наличие объема ядерной массы, совпадающей с эндометриальным. Несколько меньшим оказался объем гипохромных ядер, составивший в среднем $8,92 \pm 0,81$, но по сравнению с однотипными ядрами зоны эндометрия различия были статистически недостоверны.

Изучение этих же параметров на участке с аденомиозом показало, что различия для эндометриальной зоны здесь отсутствуют. Не выявлены они и для миометрия, который характеризуется, как и в переходной зоне, объемом ядерной массы, составляющим в среднем $19,01 \pm 0,4$ ($19,21 \pm 0,6$ в переходной зоне).

Проведенное изучение ядер различных зон при аденомиозе имело своей целью приблизиться к молекулярному уровню диагностики генетических aberrаций, а также к возможному выявлению молекулярных маркеров, являющихся предиктором развивающейся дисплазии, поскольку известно, что изменения плеоморфизма, индекса ядерной симметрии (коэффициента эллиптичности) и текстуры хроматина лежат в основе изучения характера изменений, происходящих в различных тканях при формировании дисплазий [12].

Таким образом, результаты компьютерной морфометрии ядер клеток переходной зоны при аденомиозе свидетельствуют о том, что эндометриальный компонент этой зоны характеризуется тенденцией к повышению коэффициента эллиптичности и нарастанию оптической плотности ядер, при котором последняя оказывается выше

уровня контроля. Относительно гладких миоцитов переходной зоны при аденомиозе следует отметить, что их ядра обнаруживают эффект плеоморфизма, но при этом средний диаметр ядер оказывается ниже уровня контроля. Выявленное для этих ядер увеличение индекса ядерной симметрии можно интерпретировать как молекулярный предиктор возможной онкогенной трансформации.

Относительно результатов сравнительной оценки участков эндометрия и миометрия в зоне очагов аденомиоза следует отметить, что ядра клеток эндометрия также характеризуются эффектом плеоморфизма, но размер их диаметров в среднем составляет $15,3 \pm 1,7$ и остается ниже уровня контроля в 1,5 раза. Для них характерен эффект маргинации хроматина, отдельные ядра просматриваются в виде пустот с центрально локализованным ядрышком. Оптическая плотность не меняется, тогда как коэффициент эллиптичности снижается. Изменение ядер миометрия – это прежде всего увеличение среднего диаметра и снижение их оптической плотности. Во всяком случае, изменения, наблюдаемые в очагах аденомиоза, по сравнению с переходной зоной у этих же пациентов однонаправленны: это снижение диаметра ядер и увеличение коэффициента эллиптичности. Ядра клеток миометрия также обнаруживают эффект плеоморфизма на фоне увеличения коэффициента эллиптичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы. Издание 2-е. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Непомнящих Л. М. Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 41–44.

3. Benagiano G. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies // Women's health. – 2009. – № 5 (3). – P. 297–311.

4. Bergeron C., Amant F., Ferenczy A. et al. Pathology and physiopathology of adenomyosis. Best pract. res. // Clin. obstet. gynaecol. – 2006. – Vol. 20. № 4. – P. 511–521.

5. Brosens I., Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome // Indian j. med. res. – 2011. – Vol. 133. № 6. – P. 581–593.

6. Cordt S., Brosens I., Jan J., Fusi, Luca, Benagiano G. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification // Reproductive biomedicine online. – 2008. – V. 17. № 2. – P. 244–248.

7. Mehaseb M. K., Bell S. C., Pringle J. M., Habiba M. A. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium // Fertil steril. – 2010. – V. 93. № 7. – P. 2130–2136.

8. Pearse A. Histochemistry. Teoretical and applied. – London. – 1968. – 561 p.

9. Scoutt L. M., Flynn S. D., Luthringer D. J., McCauley T. R., McCarthy S. M. Junctional zone of uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens // Radiology. – 1991. – V. 179. № 2. – P. 403–407.

10. Tamai K., Togashi K., Ito T. et al. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls // Radiographics. – 2005. – Vol. 25. № 1. – P. 21–40.

11. Vercellini P. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis // Human. reproduction. – 2014. – May. № 29 (5). – P. 964–977.

12. Sabo E., Beck A., Montgomery E. et al. Computerized morphometry as an aid in determining the grade of dysplasia and progression to adenocarcinoma in Barrett's esophagus // Labor. invest. – 2006. – V. 86. – P. 1261–1271.

Поступила 31.03.2016

Е. И. МЯСОЕДОВА¹, Г. Н. МУХАМБЕТОВА², И. В. СЕВОСТЬЯНОВА²,
О. С. ПОЛУНИНА², Л. П. ВОРОНИНА²

УРОВЕНЬ СЕРДЕЧНОГО ПЕПТИДА NT-PROBNP И ПОКАЗАТЕЛИ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

¹ГБУЗ АО «Приволжская районная больница»,
Россия, 414018, г. Астрахань, ул. Александра, 9. E-mail: k.kornina@yandex.ru;
²Астраханский государственный медицинский университет,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

Данное исследование посвящено сопоставлению уровня NT-proBNP с показателями шкалы оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией и выявлению возможных корреляционных связей с тяжестью проявлений входящих в эту шкалу признаков. Обследовано 130 мужчин с ишемической кардиомиопатией (средний возраст – $57,3 \pm 2,1$ года). Результаты корреляционного анализа у пациентов с ишемической кардиомиопатией выявили положительную корреляционную связь уровня NT-proBNP с суммарным баллом по шкале оценки клинического состояния при хронической сердечной