

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **24046**

(13) **С1**

(46) **2023.06.30**

(51) МПК

A 61B 5/107 (2006.01)

G 01N 33/483 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕЖЪЯДЕРНЫХ РАССТОЯНИЙ
В ДИСПЛАЗИЯХ И РАКАХ IN SITU ПЛОСКОЭПИТЕЛИАЛЬНОГО
ГЕНЕЗА**

(21) Номер заявки: а 20210293

(22) 2021.10.11

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Шиман Ольга Васильевна;
Алексинский Вадим Сергеевич;
Алексинская Ольга Александровна
(ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение
образования "Гродненский госу-
дарственный медицинский универ-
ситет" (ВУ)

(56) АЛЕКСИНСКИЙ В.С. и др. Оценка
связи межъядерного расстояния с
морфологическими параметрами при
меланоме кожи. Актуальные пробле-
мы медицины, сборник научных ста-
тей Республиканской научно-
практической конференции. Гомель:
ГомГУ, 2014, т. 1, с. 23-25.

GADIWAN M. et al. Nuclear features in
different grades of epithelial dysplasia in
leukoplakia: A computer assisted
microscopic study. Journal of Oral and
Maxillofacial Pathology, 2014, v. 18, is.
2, p. 194-200.

TEZUKA F. et al. Quantitative analysis
of nuclear distribution pattern
differentiating carcinoma from
hyperplasia in endometrial cytologic
studies. A.J.C.P., 1991, v. 96, No. 5, p.
648-653.

ЛАО Y. et al. Spatial Organization and
Correlations of Cell Nuclei in Brain
Tumors. PLoS ONE, 2011, v. 6, is. 11,
e27323. Найдено на [<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027323>].

(57)

Способ определения межъядерных расстояний в дисплазиях и раках in situ плоскоэпителиального генеза, заключающийся в том, что из операционного материала готовят гистологический препарат, фотографируют его, на полученном изображении гистологического препарата из центров ядер клеток базального слоя эпителиального пласта через центры ядер непосредственно окружающих их клеток, за исключением клеток базального слоя, проводят лучи до дистального края эпителиального пласта, измеряют длины отрезков лучей, началом и концом которых являются точки, равноудаленные от пересекаемых каждым лучом краев расположенных подряд клеточных ядер, пересекаемых лучами, при этом учитывают только ядра, которые лучи делят на части с площадью не менее 25 % площади ядра, после чего определяют среднее межъядерное расстояние как

ВУ 24046 С1 2023.06.30

усредненную длину отрезков всех лучей для всех полей зрения, минимальное межъядерное расстояние как наименьшую усредненную длину отрезков среди всех лучей и максимальное межъядерное расстояние как наибольшую усредненную длину отрезков среди всех лучей.

Изобретение относится к патологической анатомии, в частности к цифровой морфометрии.

Цифровая морфометрия необходима для получения точных количественных характеристик патологических процессов, выявляемых при гистологическом исследовании, и особенно важной является количественная морфометрическая оценка гистологических параметров опухолей и предопухолевых поражений, так как полученные данные могут использоваться для оценки прогноза новообразования, а также выбора тактики лечения.

Одним из важных морфометрических параметров опухолей является расстояние между ядрами клеток опухоли. Так, межъядерное расстояние в меланомах кожи статистически значимо связано с толщиной опухоли, стадией инвазивного роста и гистологическим типом опухоли [1].

Но при дисплазиях и раках *in situ* плоскоэпителиального генеза значение данного параметра до сих пор остается неизученным. Особенно важным может оказаться измерение межъядерных расстояний при дисплазиях шейки матки, так как именно эти плоскоэпителиальные дисплазии наиболее часто оказываются на столе патоморфолога.

Проблемой является, однако, тот факт, что методика измерений межъядерных расстояний в гистологических препаратах опухолей и предопухолевых поражений плоскоэпителиального происхождения, как и сама методика измерений межъядерных расстояний в целом, не получила достаточно глубокой разработки в научных кругах.

Известен способ измерения межъядерных расстояний в аспиратах из полости матки [2].

Однако аспираты не идентичны гистологическим микропрепаратам - при их получении нарушается гистологическая архитектура опухоли, и, соответственно, методические решения для измерения расстояний между ядрами клеток опухоли сильно отличаются, кроме того, аденокарциномы тела матки являются инвазивными злокачественными новообразованиями, в то время как дисплазии, а в широком смысле и раки *in situ*, относятся к предраковым неинвазивным процессам.

Также известен способ определения межъядерных расстояний в солидных опухолях [3].

Но поскольку дисплазии не относятся к опухолям, а раки *in situ* плоскоэпителиального генеза не являются солидными новообразованиями, то описанный способ к ним неприменим.

Из просмотра доступной литературы нами не обнаружен источник, который мог бы служить прототипом заявляемого изобретения.

Задача изобретения - разработать способ определения расстояний между клеточными ядрами в дисплазиях и раках *in situ* плоскоэпителиального генеза.

Поставленная задача осуществляется тем, что из операционного материала готовят гистологический препарат, фотографируют его, на полученном изображении гистологического препарата из центров ядер клеток базального слоя эпителиального пласта через центры ядер непосредственно окружающих их клеток, за исключением клеток базального слоя, проводят лучи до дистального края эпителиального пласта, измеряют длины отрезков лучей, началом и концом которых являются точки, равноудаленные от пересекаемых каждым лучом краев расположенных подряд клеточных ядер, пересекаемых лучами, при этом учитывают только ядра, которые лучи делят на части с площадью не менее 25 % площади ядра, после чего определяют среднее межъядерное расстояние как усредненную

длину отрезков всех лучей всех полей зрения, минимальное межъядерное расстояние как наименьшую усредненную длину отрезков среди всех лучей и максимальное межъядерное расстояние как наибольшую усредненную длину отрезков среди всех лучей.

Способ осуществляют следующим образом. Окрашенные микропрепараты фотографируют на объективе $\times 20-40$. На изображении гистологического препарата произвольно выбирают ядро клетки базального слоя - осевое ядро - и выполняют построение лучей, удовлетворяющих следующим условиям:

началом луча должен быть центр ядра базальной клетки;

луч должен пересекать центры ядер близлежащих клеток, при этом близлежащими считаются клетки, к которым может быть построен луч, не пересекающий на своем пути ядра других клеток, отобранные таким способом ядра обозначают как направляющие ядра;

направляющим ядром не должно быть ядро базальной клетки.

Затем строят максимально возможное количество лучей, берущих начало в центрах ядер базальных клеток эпителиального пласта и проходящих через центр ядер непосредственно окружающих их клеток, исключая базальные клетки, до дистального края эпителиального пласта, после чего измеряют длины отрезков луча между осевым и направляющим ядрами, между направляющим ядром и следующим, оказавшимся на пути луча ядром, а также попарно между всеми остальными ядрами, оказавшимися на пути луча, пока не будет достигнут край эпителиального пласта.

При этом следует учитывать тот факт, что не все ядра, оказавшиеся на отрезке дистальнее направляющего ядра, будут пересекаться лучом точно в центре. Чаще всего это будет тангенциальное пересечение с захватом той или иной части площади ядра. Для осуществления способа достаточно учитывать ядра с захватом площади не менее 25 %, то есть $\frac{1}{4}$. Измерение длин соответствующих отрезков луча производят между точками, равноудаленными от пересекаемых лучом краев ядер.

Затем определяют среднее межъядерное расстояние как усредненную длину всех полученных отрезков всех полей зрения (наиболее практично рассчитывается как усредненная длина всех полученных отрезков для каждого луча с последующим усреднением полученных цифр для всех осевых ядер всех полей зрения), минимальное и максимальное межъядерное расстояние как наименьшую и, соответственно, наибольшую усредненную длину всех полученных отрезков для каждого луча в микропрепарате.

Полученные результаты можно использовать для исследований дисплазий и раков *in situ* плоскоэпителиального генеза.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность использования заявляемого изобретения.

Пример 1.

Архивный парафиновый блок операционного материала пациентки К. № 18269, диагноз "high grade SIL". С блока получены гистологические срезы, на которых при помощи описанного алгоритма оценено межъядерное расстояние. Среднее межъядерное расстояние оказалось равным 175,2 пикселя, минимальное межъядерное расстояние - 126 пикселей, а максимальное межъядерное расстояние - 202 пикселя.

Пример 2.

Архивный парафиновый блок операционного материала пациентки П. № 7319, диагноз "CIN 2-3". С блока получены гистологические срезы, на которых при помощи описанного алгоритма оценено межъядерное расстояние. Среднее межъядерное расстояние оказалось равным 186,4 пикселя, минимальное межъядерное расстояние - 165 пикселей, а максимальное межъядерное расстояние - 198 пикселей.

Таким образом, оценка межъядерного расстояния может весьма широко использоваться при цифровой морфометрии дисплазий и раков *in situ* плоскоэпителиального генеза.

BY 24046 C1 2023.06.30

Источники информации:

1. АЛЕКСИНСКИЙ В.С. и др. Оценка связи межъядерного расстояния с морфологическими параметрами при меланоме кожи. Актуальные проблемы медицины, сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 23-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. Гомель, 2014, с. 23-25.
2. TEZUKA F. et al. Quantitative analysis of nuclear distribution pattern differentiating carcinoma from hyperplasia in endometrial cytologic studies. A.J.C.P., 1991, vol. 96(5), p. 648-653. doi: 10.1093/ajcp/96.5.648.
3. Заявка BY 20180107, 2019.