

Структурные нарушения в процессе формирования *v. spermatica sinistra* и их потенциальная роль в развитии варикоцеле

Т.И.Дерунова⁵, Э.С.Севергина², Л.В.Леонова³, Л.Б.Меновщикова¹, С.Л.Коварский¹, Т.А.Склярова⁴

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра детской хирургии, Москва

(зав. кафедрой – проф. А.В.Гераськин);

²Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра патологической анатомии лечебного факультета, Москва

(зав. кафедрой – акад. РАН и РАМН, проф. М.А.Пальцев);

³Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра патологической анатомии, Москва

(зав. кафедрой – проф. А.Г.Талалаев);

⁴Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова, Москва (главный врач – проф. В.В.Попов);

⁵Детская городская поликлиника №91, Москва (главный врач – к.м.н. М.В.Левитский)

Целью работы явилась попытка охарактеризовать структурные изменения сосудов при варикоцеле и определить их роль в развитии заболевания. Исследованы биоптаты 16 пациентов в возрасте 11–15 лет. По результатам иммуногистохимического анализа с различными моноклональными маркерами выделено три морфологических варианта *v. spermatica sinistra*. В некоторых сосудах в интерстиции обнаружены округлые образования со щелевидными просветами. Таким образом, комплекс структурных нарушений в формировании *v. spermatica sinistra* является причиной развития варикоцеле.

Ключевые слова: варикоцеле, левая яичковая вена, иммуногистохимический анализ

Complex of structural disorders in the formation of *v. spermatica sinistra* and their potential role in varicocele's development

T.I.Derunova⁵, E.S.Severgina², L.V.Leonova³, L.B.Menovschikova¹, S.L.Kovarskiy¹, T.A.Sklyarova⁴

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Pediatric Surgery, Moscow (Head of the Department – Prof. A.V.Geraskin);

²I.M.Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Pathology Anatomy of Medical Faculty; (Head of the Department – Acad. of RAS and RAMS, Prof. M.A.Paltsev);

³N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Pathology Anatomy, Moscow (Head of the Department – Prof. A.G.Talalaev);

⁴N.F.Filatov Pediatric Municipal Clinical Hospital No13, Moscow (Chief Doctor – Prof.V.V.Popov);

⁵Pediatric Municipal Polyclinic No 91, Moscow (Chief Doctor – PhD M.A.Levitskiy)

The aim of this research work is to describe some varicocele vessel structural changes and to define their part in the development of the disease. Biopsy material of 16 patients at the age of 11–15 years old was examined. According to the results of immunohistochemical analysis with different monoclonal markers of three morphological variants of *v. spermatica sinistra* were received. In some vessels in interstitial tissue some circle formations with fissure lumens were detected. Thus, complex of structural disorders in the formation of *v. spermatica sinistra* is the reason for varicocele development.

Key words: varicocele, *v. spermatica sinistra*, immunohistochemical analysis

До настоящего времени причина развития варикоцеле остается неясной [1–3]. Достоверно одно – в основе патогенеза этого заболевания лежит нарушение развития *v. spermatica sinistra* [2, 4–8].

О рассыпном характере формирования (варикоцеле представлено тремя типами вен) сообщалось ранее [1]. Однако при дальнейшем исследовании биоптатов в интерстиции между сосудами были обнаружены структурные образования, имеющие однотипное строение. В настоящей работе предпринята попытка детально охарактеризовать эти структуры и определить их потенциальную роль в развитии варикоцеле у детей.

Материалы и методы

Биоптаты сосудов у 16 мальчиков в возрасте 11–15 лет, полученные при оперативном лечении левостороннего варикоцеле, были исследованы на светооптическом уровне с использованием окраски гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, на эластику.

Иммуногистохимические исследования (ИГХИ) проведены на парафиновых срезах по стандартному стрептавидин-биотин-пероксидазному методу с использованием моноклональных антител к TGF beta1, alpha SMA, CD34, VEGF (NovaCastrа UK).

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех биоптатах была обнаружена, как правило, одна вена первого типа крупного диаметра с толстой стенкой, с выраженным циркулярным и более толстым наружным мышечным слоем. Коллагеновые волокна в стенке вены распределены неравномерно. Они часто расположены различными по величине скоплениями волокон во всех слоях между мышечными клетками с преобладанием во внутреннем продольном и циркулярном слоях или образуют футляры вокруг пучков гладкомышечных клеток (рис. 1). Эластические волокна выявлены в небольшом количестве, они беспорядочно расположены между гладкомышечными клетками всех слоев.

Выявлены одна-две вены второго типа удлинённой формы, с неправильным просветом, тонкими, вялыми стенками, часто свисающими в просвет клапанами (рис. 2).

Соотношение коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток в них было переменным.

Эластические волокна толстые, локализованы между мышечными клетками, преобладавая во внутреннем продольном слое, с признаками артериализации.

Третий морфологический тип составили вены небольшого диаметра с толстыми стенками. Типичным было наличие «валиков» на внутренней поверхности сосуда, которые сформированы в основном за счет утолщения внутреннего продольного слоя (рис. 3).

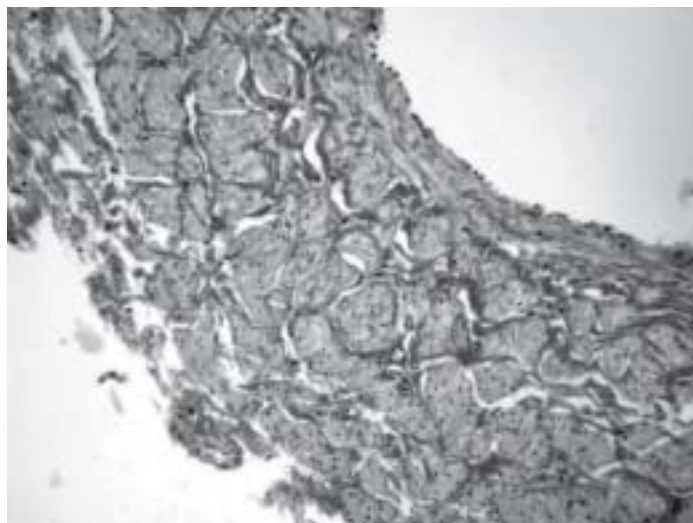


Рис. 1. Коллагеновые волокна в стенке вены первого типа. Окраска по Ван-Гизону (x200).



Рис. 2. Клапаны с вялыми, нарушенными стенками в просвете вены второго типа. Окраска по Ван-Гизону (x200).

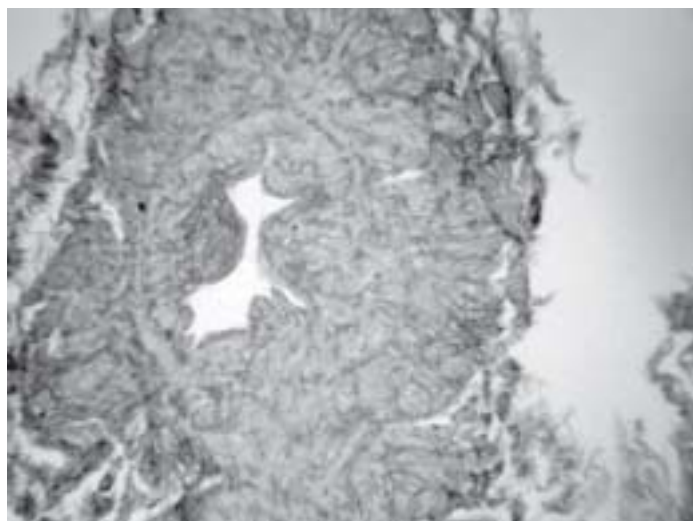


Рис. 3. Вена третьего типа, с хорошо развитыми стенками, валики внутри просвета сосуда. Окраска гематоксилином и эозином (x100).

Для корреспонденции:

Дерунова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, уролог-андролог Детской городской поликлиники №91

Адрес: 115446, Москва, ул. акад. Миллионщикова, 22

Телефон: (499) 112-0194

E-mail: tanushka4@yandex.ru

Статья поступила 31.10.2008 г., принята к печати 24.02.2010 г.

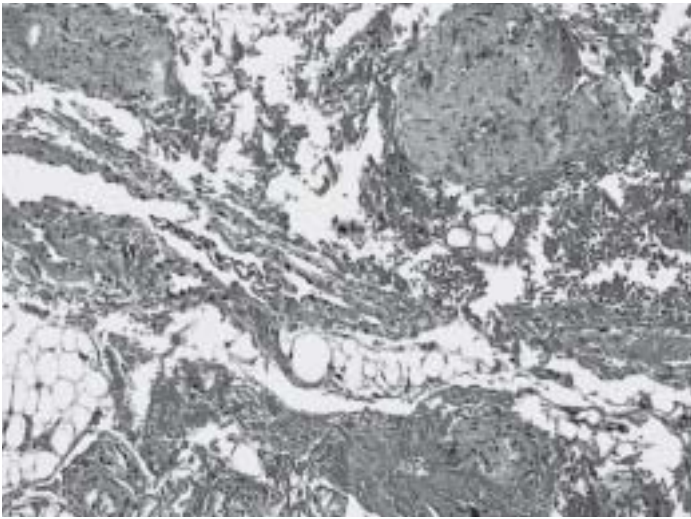


Рис 4. Щелевидные просветы в округлом образовании с эритроцитами внутри. Окраска по Ван-Гизону (x200).

Коллагеновые волокна тонкие, в небольшом количестве расположены между мышечными клетками всех слоев, нежные эластические волокна локализованы во всех слоях стенки.

В биоптатах у всех детей обнаружены артерии мышечного типа довольно крупного диаметра. В интерстиции – большое количество мелких артерий и вен, в наружном слое вен первого типа выявлены полнокровные сосуды – *vasa vasorum*.

Характерной особенностью большинства биоптатов было наличие нескольких округлых образований, хаотично разбросанных в интерстиции, с тонкой соединительнотканной оболочкой (рис. 4). Они имели приблизительно одинаковый диаметр и были сформированы продольно, тангенциально, циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками. Часть этих образований имела асимметрично расположенные один или несколько щелевидных просветов, в некоторых было несколько эритроцитов. В одном биоптате на фоне рыхлой соединительной ткани между сосудами обнаружено большое число беспорядочно разбросанных тангенциально и поперечно срезанных свободно лежащих гладкомышечных клеток.

При ИГХИ выявлена слабая реакция TGF beta1 на эндотелии всех сосудов, мозаичность положительного иммунного окрашивания гладкомышечных клеток циркулярного и наружного слоя вен первого типа, более интенсивная экспрессия в наружном слое вен второго типа и очень слабая в стенке вен третьего типа. Отмечена положительная реакция свободно лежащих мышечных клеток.

Выявлено переменное иммунное окрашивание клеток alpha SMA в стенке сосудов всех типов, наиболее интенсивная реакция была в наружном слое вен третьего типа и свободно лежащих гладкомышечных клетках. Клетки округлых образований были интактны в отношении этих маркеров.

VEGF экспрессировался на эндотелии сосудов всех типов, плоских клетках щелевидных просветов и единичных клетках округлых образований.

Обнаружена суперэкспрессия CD34 на эндотелии всех сосудов в виде «паукообразных» структур между гладкомышечными клетками в стенке сосудов и выраженная положительная реакция на плоских клетках щелевидных просветов и в виде цепочек гладкомышечных клеток округлых образований.

Обнаруженные изменения показывают, что достоверным признаком дизангиогенеза при варикоцеле является рассыпной тип формирования *v. spermatica sinistra*. Морфологические изменения в стенках вен сводились в основном к гипертрофии наружного продольного слоя в первом и третьем типах, в виде фокальной формы в нескольких сосудах во втором типе, что подтверждается исследованиями Tanji N. et al., 1999; Gioffre L. et al., 2001 [2, 3]. Стенка вен второго типа была в основном истончена, имела начальные признаки склероза или выявлялись дилатированные сосуды. Эти процессы объясняются накоплением коллагеновых волокон в стенке вен, наличием толстых эластических волокон среди гладкомышечных клеток, что и приводит к развитию склеротических процессов за счет продолжающегося ухудшенного транспорта крови и нарушения механизма сокращения гладкомышечных клеток, к дилатации [3, 5].

ИГХИ, в частности присутствие TGF beta1 в стенке сосудов, подтверждают найденные изменения и указывают на тенденцию развития склеротических процессов в основном в венах второго типа. В свою очередь, варикозная патология способствует дисрегуляции этого фактора и тем самым усиливает его роль в процессе развития фиброза.

Вариабельность отложения alpha SMA свидетельствует о различной степени повреждения стенок сосудов всех типов, а следовательно, о снижении возможности сокращения. Слабая реакция выявлена в венах с признаками склероза и дилатированных сосудов, интенсивная alpha SMA-экспрессия обнаружена в венах третьего типа в зоне «валиков». Как правило, отмечается отрицательная коррелятивная зависимость между количеством коллагеновых волокон и положительной реакцией alpha SMA, что подтверждает роль этого фактора в механизме сокращения гладкомышечных клеток стенки вен. Нарушение тока крови приводит к застойным явлениям и гипоксии, за которыми следует развитие компенсаторных процессов, проявляющееся присутствием большого количества мелких сосудов в интерстиции, которые осуществляют дополнительный сброс крови из системы *v. testicularis* (Skowronski A. et al., 2003). Морфометрический анализ позволил отметить коррелятивную зависимость между компенсаторным утолщением вен первого типа и истончением вен второго типа.

В этом же аспекте можно рассматривать появление большого количества сосудов с «валиками». Хотя образование «валиков» представляет собой нормальное физиологическое явление, улучшающее отток крови, наличие большого количества сосудов с их присутствием свидетельствует о нарушении местного гомеостаза и необходимости компенсации.

Показателем компенсаторно-приспособительных процессов по улучшению кровообращения можно считать экспрессию VEGF на эндотелии сосудов, индуцирующую пролиферацию эндотелиальных клеток, и ангиогенез, а также CD34, ответственного за неоангиогенез. Положительная реакция клеток на этот антиген предполагает существование «зоны васкулогенеза».

В большинстве биоптатов обнаружены структуры, являющиеся весомым признаком нарушения формирования сосудов. Это округлые образования, которые имели соединительнотканную оболочку и были представлены разнонаправленными гладкомышечными клетками, имеющими щелевидные

просветы часто с эритроцитами внутри. Они негативны на TGF beta1 и alpha SMA, что свидетельствует об их незавершенной дифференцировке. В то же время клетки, выстилающие щелевидные просветы и единичные гладкомышечные клетки, экспрессировали CD34 и VEGF, что дает право рассматривать их как «зону васкулогенеза» [7]. Положительная реакция на этот антиген четко ориентирует принадлежность этих образований к сосудистой системе – структуре незавершенного ангиогенеза. Клетки, экспрессирующие CD34, могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные и гладкомышечные клетки [8]. Таким образом, развитие варикоцеле можно объяснить изменениями в стенке вен, которые, наслаиваясь на врожденную патологию развития сосудов по типу венозной мальформации, носят вторичный характер.

Свидетельством дизангиогенеза служит не только рассыпной характер формирования *v. spermatica sinistra*, но, в большей степени, наличие в биоптатах обособленных округлых образований, представленных разнонаправленными гладкомышечными клетками с единичными щелевидными просветами и тонкой соединительнотканной оболочкой. Экспрессия VEGF и CD34 свидетельствует о принадлежности этих структур к сосудистым образованиям с незавершенной клеточной дифференцировкой.

Следовательно, комплекс структурных нарушений в формировании *v. spermatica sinistra*, наличие признаков незавершенного ангиогенеза, на которые наслаиваются морфологические признаки вторичных изменений в сосудах, являются причиной развития варикоцеле.

Литература

- Севергина Э.С., Леонова Л.В., Кондаков В.Т. и др. Варианты формирования *v. testicularis sinistra* при варикоцеле у детей // Арх. патол. – 2006. – №1. – С.33–35.
- Gioffre L. Structure of the venous wall of the pampiniform plexus in idiopathic varicocele // Chir. – 2001. – Jun-Jul. – V.22 (6–7). – P.213–216.
- Kirsch D., Sreiber J., Dienes H.P. et al. // Vaza. – 1999. – Mai. – V.28 (2). – P.95–99.
- Chopard R.P., Rodrigues Junior A.J., Biazotto W. Morphofunctional architecture of the testicular veins in adults // Rev.Assoc. Med. Dras. – 1993. – Jul.-Sept. – V.39(3). – P.131–134.
- Tilki D., Kilic E., Tauber R. et al. The complex structure of the smooth muscle layer of spermatic veins and its potential role in the development of varicocele testis // Eur. Urol. – 2007. – May. – V.51(5). – P.1402–1409.
- Tordos T., Marzoni D., Lorenzi T. et al. Evidence for a role of TGF-beta1 in the expression and regulation of alpha-SMA in fetal growth restricted placentae // Placenta. – 2007. – Jul. – P.30.
- Zengin E., Chlajour F., Gehling U.M. et al. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis // Development. – 2006. – Apr. – V.133(8). – P.1543–1551.
- Yeh E.T., Zhang S., Wu H.D. et al. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+ enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo // Circulation. – 2003. – Oct. – V.28(17). – P.2070–2073.

Информация об авторах:

Севергина Эльвира Серафимовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник кафедры патологической анатомии факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 119992, Москва, Б. Пироговская, 2/6
Телефон: (495) 622-9553
E-mail: osever-netka@mail.ru

Леонова Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Телефон: (495) 959-8830

Меновщикова Людмила Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15, корп. 3
Телефон: (495) 254-3101
E-mail: victoria_moscow@mail.ru

Коварский Семен Львович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15, корп. 3
Телефон: (495) 254-3101

Склярова Татьяна Андреевна, врач-хирург отделения урологии и плановой хирургии Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова
Адрес: 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15, корп. 3
Телефон: (495) 254-3101

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РГМУ

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Автор	Тема	Специальность
Неклюдова Галина Васильевна	Роль эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов легких в формировании легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом	14.03.03 – патологическая физиология; 14.01.25 – пульмонология (медицинские науки)
Работа выполнена в ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства. Научные консультанты – д.м.н., проф. С.Н.Авдеев; д.м.н., проф. С.Б.Болевич. Защита состоится 26.04.10 в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.05 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: 434-84-64).		
Генералов Василий Олегович	Эпилепсия и структурное повреждение мозга	Специальность: 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки)
Работа выполнена в Российском государственном медицинском университете. Научный консультант – д.м.н., проф. А.И.Федин. Защита состоится 07.06.10 в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.01 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: 434-84-64).		