

Э.С. Севергина¹, Л.В. Леонова², Л.Б. Меновщикова³, Т.И. Дерунова³, Е.А. Таширова²

СТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ V. SPERMATICA SINISTRA И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ВАРИКОЦЕЛЕ

¹ Кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова (зав. — акад. РАМН и РАН проф. Пальцев М.А.),

² кафедра патологической анатомии педиатрического факультета РГМУ (зав. — проф. Талалаев А.Г.),

³ кафедра детской хирургии РГМУ (зав. — проф. Гераськин А.В.), Москва

Исследованы морфологические изменения в сосудах инцизионных биоптатов, полученных при оперативном лечении варикоцеле (ВЦ) у 16 мальчиков 11–15 лет. Результаты морфологического исследования позволили обнаружить рассыпной тип формирования v. spermatica sinistra. Она представлена тремя типами вен мышечного типа, каждый тип имеет свою отличительную морфологическую характеристику. В интерстиции большинства биоптатов выявлены округлые образования, которые представляют собой разнонаправленные гладкомышечные клетки с щелевидными просветами между ними. Экспрессия специфических сосудистых маркеров VEGF и CD34 на клетках щелевидных просветов и единичных гладкомышечных клетках свидетельствует о принадлежности этих структур к сосудистым образованиям с незавершенной клеточной дифференцировкой. Представленные признаки дизангиогенеза позволили сделать заключение о комплексе структурных нарушений при формировании v. spermatica sinistra, которые являются фоном для развития ВЦ.

Authors studied morphological changes in vessels of incision biopsy specimens of boys aged 11–15 years with varicocele (VC) after surgical correction. Results of morphological examination showed loose type of v. spermatica sinistra forming. It was presented by 3 types of muscular veins and every type had proper morphological characteristic. Roindish formations were present in interstitium of majority of specimens, and they were represented as dissimilar smooth muscle cells with slit-like gleam. Expression of specific vascular markers VEGF and CD34 on cells of slit-like gleam cells and on single smooth muscle cells testified to affiliation of these structures with vascular formations with incomplete cellular differentiation. Present signs of dysangiogenesis permitted to conclude about complex of structural disorders during v. spermatica sinistra formation which were background for VC development.

До настоящего времени причина развития варикоцеле (ВЦ) остается неясной. Достоверно одно — в основе патогенеза этого заболевания лежит нарушение развития v. spermatica. О рассыпном характере ее формирования нами было сообщено ранее, показано, что v. spermatica представлена тремя типами вен [1]. Кроме того, при дальнейшем исследовании инцизионных биоптатов сосудов,

полученных при оперативном лечении ВЦ, в интерстиции между сосудами были обнаружены округлые структурные образования, имеющие однотипное строение. В настоящей работе предпринята попытка детально охарактеризовать эти структуры и определить их потенциальную роль в развитии ВЦ у детей.

Материалы и методы исследования

Биоптаты сосудов, полученных при оперативном лечении левостороннего ВЦ 16 мальчиков в возрасте 11–15 лет, 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 β 1, α SMA, CD34, VEGF (NovaCastra, UK).

Результаты и их обсуждение

Во всех биоптатах была обнаружена, как правило, одна вена первого типа крупного диаметра и толстой «упругой» стенкой, с выраженным циркулярным и более толстым наружным мышечным слоем (рис. 1)*. Коллагеновые волокна распределены неравномерно в стенке вены. 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. Эластические волокна в небольшом количестве беспорядочно расположены между гладкомышечными клетками всех слоев.

Выявлены 1–2 вены второго типа удлинённой формы, неправильным просветом, тонкими «вялыми» стенками, часто свисающими в просвет клапанами (рис. 2). Соотношение коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток было переменным. Эластические волокна толстые, локализованы между мышечными клетками, преобладая во внутреннем продольном слое, выявлены признаки артериализации.

Обнаружены вены небольшого диаметра с толстыми стенками, они представляют собой третий морфологический тип (рис. 3). Характерным было наличие «валиков» на внутренней поверхности сосуда, которые сформированы в основном утолщением внутреннего продольного слоя. Коллагеновые волокна тонкие в небольшом количестве между мышечными клетками всех слоев. Нежные эластические волокна расположены во всех слоях стенки.

В биоптатах выявлены одна–две артерии мышечного типа довольно крупного диаметра.

В интерстиции расположено большое количество артериол, венул, капилляров; в наружном слое вен обнаружены 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 (рис. 5а). Большинство этих образований имело асимметрично расположенные один или несколько щелевидных просветов, в которых находились несколько эритроцитов (рис. 5б). В одном биоптате на фоне рыхлой соединительной ткани между сосудами обнаружено большое число беспорядочно разбросанных тангенциально и поперечно срезаемых свободно лежащих гладкомышечных клеток (рис. 6).

При ИГХИ выявлена слабая реакция TGF β 1 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 α SMA в стенке сосудов всех типов, наиболее интенсивная реакция в наружном слое вен третьего типа и свободно лежащих гладкомышечных клетках. Клетки округлых образований были интактны в отношении TGF β 1 и имели слабо положительную мозаичную реакцию α SMA (рис. 7). VEGF экспрессировался на эндотелии сосудов всех типов, уплощенных клетках, выстилающих щелевидные просветы и единичных клетках округлых образований (рис. 8). Обнаружена суперэкспрессия CD34 на эндотелии всех сосудов в виде «паукообразных» структур между гладкомышечными клетками в стенке сосудов, выраженная положительная реакция на уплощенных клетках щелевидных просветов и в виде цепочек среди гладкомышечных клеток округлых образований — аномальные сосудистые структуры (рис. 9).

Следовательно, исходя из вышеизложенного, достоверным признаком дизангиогенеза при ВЦ является рассыпной тип формирования *v. spermatica sinistra*. Активно функционирующими следует признать вены первого и третьего типов. Морфологические изменения стенки 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 отмечается также в исследованиях [2, 3]. Стенка вен второго типа была в основном истончена, имела начальные признаки склероза, или выявлялись дилатированные сосуды. В начальной стадии формирования ВЦ присутствие коллагеновых и эластических волокон при небольшом утолщении стенки увеличивают возможность нести нагрузку наравне с мышечными элементами и улучшать ток крови. В дальнейшем накопление коллагеновых волокон в стенке вен, наличие толстых эластических волокон среди гладкомышечных клеток приводит к развитию склеротических процессов и за счет продолжающегося транспорта крови и нарушения механизма сокращения гладкомышечных

* Рис. 1–9 см. на цветной вклейке.

клеток, к ее дилатации [4, 5]. ИГХИ, в частности присутствие TGF β 1 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 [6]. Вариабельность отложения α SMA свидетельствует о различной степени повреждения стенки сосудов всех типов, а следовательно, снижении возможности ее сокращения. Слабая реакция выявлена в стенке вен с признаками склероза и дилатированных сосудов. Интенсивная α SMA экспрессия обнаружена в венах третьего типа в зоне «валиков». Как правило, отмечена отрицательная коррелятивная зависимость между количеством коллагеновых волокон и положительной реакцией α SMA, что подтверждает роль этого фактора в механизме сокращения гладкомышечных клеток стенки вен [7]. Нарушение тока крови приводит к застойным явлениям и гипоксии, за которыми следует развитие компенсаторных процессов, проявляющееся присутствием большого количества мелких сосудов в интерстиции, осуществляющих дополнительный сброс крови из системы plexus pampiniformis [8]. Морфометрический анализ позволил отметить коррелятивную зависимость между компенсаторным утолщением стенки вены первого типа и истончением стенки вены второго типа. В этом же ключе 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, индуцирующего пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, а также CD34, ответственного за неангиогенез, положительная реакция клеток

на этот антиген предполагает существование «зоны васкулогенеза» в стенке сосуда [9].

В большинстве биоптатов обнаружены аномальные сосудистые структуры, являющиеся не менее весомым признаком нарушения формирования сосудов. Эти структуры имели соединительнотканную оболочку и были представлены разнонаправленными гладкомышечными клетками, имеющими щелевидные просветы часто с эритроцитами внутри. Гладкомышечные клетки негативны в отношении TGF β 1 и слабо реагировали на α SMA — свидетельство незавершенной клеточной дифференцировки. В то же время клетки, выстилающие щелевидные просветы, и единичные гладкомышечные клетки экспрессировали CD34 и VEGF. Положительная реакция на эти маркеры четко ориентирует принадлежность этих образований к сосудистой системе — структуры незавершенного ангиогенеза. Известно, что клетки, экспрессирующие CD34, могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные и гладкомышечные клетки [10].

Таким образом, развитие ВЦ можно объяснить изменениями в стенках 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 и 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 стенке сосудов, развитие компенсаторных процессов, их дестабилизация являются причиной развития ВЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Севергина Э.С., Леонова Л.В., Коновалов ДМ и др. Варикозы формирования *v. testicularis sinistra* при варикоцеле у детей. Архив патологии. 2006; 68 (1): 33–35.
2. Gioffre L. Structure of the venous wall of the pampiniform plexus in idiopathic varicocele. J. Chir. 2001; 22 (6–7): 213–216.
3. Tanji N, Fujiwara T, Kaji H et al. Histologic evaluation of spermatic vein in patients with varicocele. Int. J. Urol. 1999; 6 (7): 355–360.
4. Kirsch D, Schreiber J, Dienes HP et al. Alterations of the extracellular matrix of venous walls in varicose vein. Vasa. 1999; 28 (2): 95–99.
5. Tilki D, Kilic E, Tauber R et al. The complex structure smooth muscle layer of spermatic veins and its potential role in the development of varicocele testis. Eur. Urol. 2007; 51 (5): 1402–1409.
6. Pascual G, Mendieta C, Garcia-Honduvills N et al. TGF beta 1 upregulation in aging varicose vein. J. Vasc. Res. 2007; 44 (3): 192–201.
7. Todros T, Marzioni D, Lorenzi T et al. Evidence for a Role of TGF beta 1 in Expression and Regulation of alpha SMA in Fetal Growth Restricted Placentae. Placenta. 2007; 30: 34–39.
8. Skowronski A, Jedrzejewski K. The human testicular artery and the pampiniform plexus — where is the connection? Folia Morphol. (Warsz). 2003; 62 (3): 201–204.
9. Zengin E, Chalajour F, Gehling U et al. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. Development. 2006; 133 (8): 1543–1551.
10. Yeh ET, Zhang S, Wu HD et al. Transdifferentiation growth of human peripheral blood CD 34-enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. Circulation. 2003; 108 (17): 2070–2073.