

© А.А. Стадников, М.А. Сеньчукова, Н.Н. Шевлюк, Д.А. Боков, 2011
УДК 611.16:616.33-006

А.А. Стадников, М.А. Сеньчукова, Н.Н. Шевлюк и Д.А. Боков

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДОВ ПОДСЛИЗИСТОЙ ОСНОВЫ ЖЕЛУДКА НА УЧАСТКАХ, ПРИЛЕЖАЩИХ К ОПУХОЛИ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. А.А. Стадников), Оренбургская государственная медицинская академия, e-mail: masenchukova@yandex.ru

Особенности строения сосудов подслизистой основы желудка (ПОЖ) изучены на участках, пограничных с опухолью, у 63 больных раком желудка. Установлено, что процессы опухолевого ангиогенеза затрагивают не только ткань опухоли, но и прилежащие к ней участки ПОЖ, сосудистая сеть которых характеризовалась аномальным строением, чрезмерной извитостью и патологической дилатацией. В материале, полученном от 33 из 63 больных, выявлены сосуды микроциркуляторного русла, образованные одним слоем эндотелиальных клеток. Они обнаружены у 25 из 28 больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах (89,3%) и только у 8 из 35 больных без метастазов (22,8%). Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования риска лимфогенного метастазирования у больных раком желудка.

Ключевые слова: *желудок, подслизистая основа, сосуды, опухоли*

Неоангиогенез является одним из ключевых факторов опухолевой прогрессии, а его оценка очень важна для прогноза течения заболевания, наличия метастазов и чувствительности к противоопухолевой терапии [7, 10]. Сосудистая сеть злокачественных новообразований часто имеет аномальное строение, характеризуется дезорганизацией, неравномерным распределением и чрезмерной извитостью, повышенной проницаемостью. Калибр сосудов варьируется — от патологической дилатации до патологического сужения с чередованием расширенных и суженных фрагментов [3]. Описывая строение сосудов злокачественных опухолей, многие исследователи подчеркивали нарушение процессов гистогенеза тканевых компонентов сосудистой стенки [2, 3]. Она часто истончена, в ней может отсутствовать средняя (мышечная) оболочка [8]. Нередко в опухоли невозможно различить сосуды артериального и венозного типа [3]. В кровеносных капиллярах опухоли нет перицитов — клеток, функционально связанных с сосудистым эндотелием и крайне важных для стабилизации и созревания сосудистых структур [5].

Следует отметить, что если особенности сосудов стромы злокачественных новообразований исследованы сравнительно хорошо, то строение сосудов на участках, расположенных рядом с опухолью, изучено недостаточно. В связи с этим цель настоящей работы — исследование сосудов, прилежащих к опухоли, на примере сосудов подслизистой основы желудка (ПОЖ) на участках, пограничных с опухолью, у больных раком желудка.

Материал и методы. Исследованы гистологические препараты ближайших к опухоли участков ПОЖ 63 больных раком желудка, радикально оперированных в Оренбургском областном клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст больных — 59±10 лет, мужчин — 49 (63,5%), женщин — 23 (36,5%). I стадия заболевания была установлена у 4 больных (6,3%), II стадия — у 14 (25,4%), III стадия — у 45 (71,3%) больных. 28 больных (44,4%) имели метастазы в регионарных лимфатических узлах. Строение опухоли соответствовало высоко-, умеренно- и низкодифференцированной аденокарциноме — у 17 (27%), 7 (11,1%), и 27 (42,8%) больных соответственно, а также перстневидноклеточному раку — у 12 (19,1%) больных.

Материал для исследования брали сразу после удаления операционного препарата, отступая 5 см от видимого края опухоли. Взятые кусочки, включающие лишь слизистую оболочку и ПОЖ, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином Майера — эозином и по Ван-Гизону. Препараты изучали с помощью микроскопа Optika B-350 (Optika, Microscopes, Италия) с использованием видеокамеры Digital Camera for Microscope DCM500 (Hangzhou Scopetek, Opto-electric Co Ltd., Китай). На препаратах, полученных от 36 больных, измеряли толщину стенки дилатированных вен, не имеющих средней (мышечной) оболочки, и сосудов артериального типа. Измерения проводили на 10 последовательных серийных срезах каждого изучаемого препарата (n=360). В сосудах капиллярного типа определяли поперечный и продольный размеры ядер эндотелиоцитов (n=100). Морфометрические исследования проводили в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова [1].

Полученные данные были сопоставлены с клиническими особенностями опухолевого процесса у оперированных больных. Вычисляли долю больных, имевших сосуды капиллярного типа в ПОЖ и полостные образования в мышечной пластинке слизистой оболочки, при различных стадиях и гистологической структуре опухоли. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определяли средние выборочные показатели измеряемых параметров и

ошибку среднего. Для оценки значимости различий средних значений использовали критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования. Проведенное исследование позволило установить вовлечение в патологический ангиогенез сосудов ПОЖ на участках, расположенных рядом с опухолью. Отмечена дезорганизация, чрезмерная извитость и повышенная проницаемость сосудов ПОЖ, которая проявлялась наличием очаговых и диффузных геморрагий по ходу сосудов и лейкоцитарной инфильтрацией. Нередко наблюдалась дилатация сосудов с формированием сосудистых лакун.

Обнаружены некоторые особенности строения сосудистой стенки, характерные для околоопухолевых сосудов. Довольно часто в прилежащих к опухоли участках ПОЖ встречались различных размеров венозные сосуды безмышечного типа (рисунок, а, б). Их число значительно варьировало у разных больных. Толщина стенки сосудов этого типа колебалась от 6,6 до 34,5 мкм и в среднем составляла 17 ± 4 мкм. Внутренняя оболочка сосудов состояла из уплощенных эндотелиоцитов, подэндотелиальный слой был не выражен, наружная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью (см. рисунок, б). Окружающая сосуды соединительная ткань содержала большое количество толстых коллагеновых волокон и имела плотную компактную структуру.

У некоторых больных в исследуемых образцах преимущественно встречались сосуды артериального типа, толщина стенки которых составляла $56,2 \pm 2,6$ мкм. Крупные артериальные сосуды, преобладающие над всеми остальными по количеству и занимаемой площади, часто со спавшимися стенками, были обнаружены в 9 (14,3%) случаях.

Наибольший интерес представляли сосуды капиллярного типа, стенка которых была образована одним слоем эндотелиальных клеток. Не всегда было ясно, являются ли они кровеносными или лимфатическими капиллярами, так как содержащее в их просвете чаще всего отсутствовало. В части сосудов этого типа находилось небольшое количество плазмы или форменных элементов крови. Окружающая их соединительная ткань была образована тонкими волокнами, собранными в рыхлые пучки. От обычных капилляров эти сосуды отличались резко увеличенным диаметром и формой ядер эндотелиальных клеток. Характерно, что в некоторых сосудах (см. рисунок, в) эндотелиальные клетки имели уплощенные темные ядра с довольно однородной структурой (см. рисунок, г). В других сосудах ядра эндотелиоцитов были овальной формы, округлые на попе-

речных срезах, с равномерной окраской и толщиной нитей хроматина, что придавало им тонко-сетчатую структуру (см. рисунок, д). В большинстве сосудов встречались эндотелиальные клетки и с овальными светлыми и уплощенными ядрами. Полостные образования, выстланные одним слоем эндотелиальных клеток, отмечались не только в ПОЖ, но и в мышечной пластинке слизистой оболочки (см. рисунок, е), которая нередко была утолщена, разрыхлена и имела хорошо выраженные соединительнотканые прослойки. В просвете некоторых таких образований содержалась плазма или форменные элементы крови.

При сравнении продольного и поперечного размера ядер эндотелиальных клеток в венозных сосудах безмышечного типа и сосудах капиллярного типа обнаружено, что продольные размеры ядер эндотелиальных клеток в сосудах капиллярного типа не различались, но были значимо меньше, чем в венозных сосудах безмышечного типа (табл. 1). Наибольшие поперечные размеры имели ядра эндотелиальных клеток с тонко-сетчатой структурой хроматина, а наименьшие — ядра эндотелиоцитов, выстилающих венозные сосуды.

Таблица 1

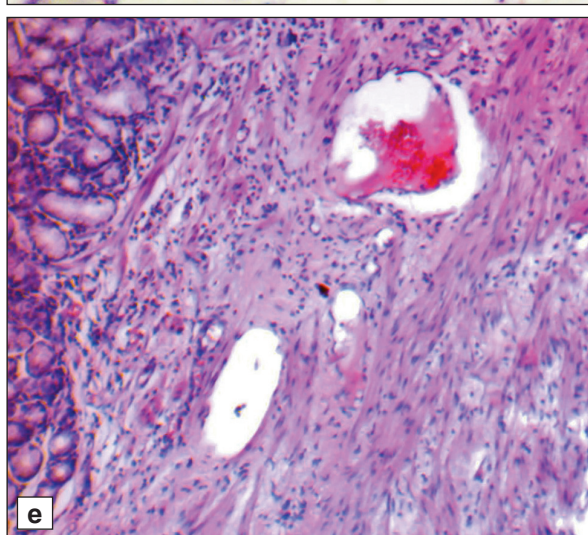
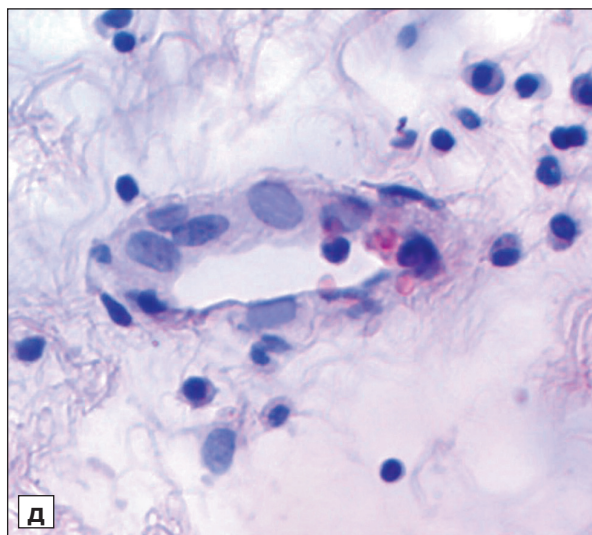
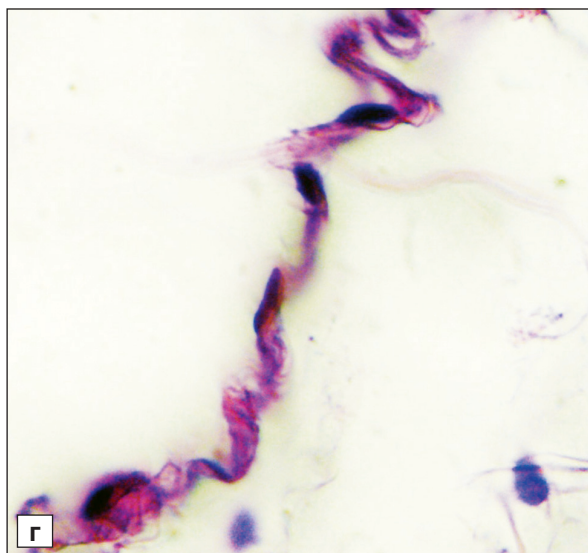
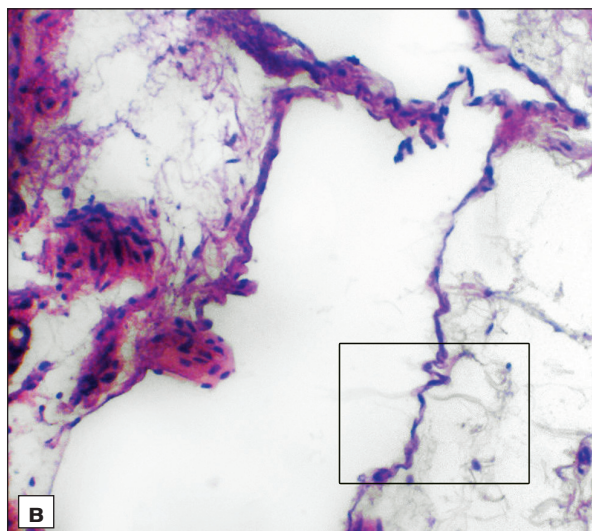
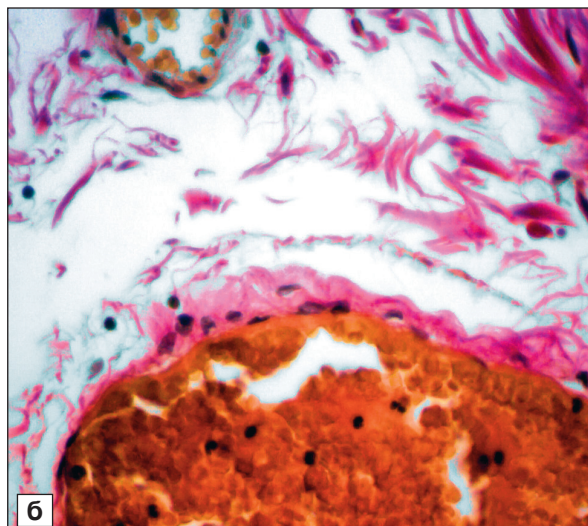
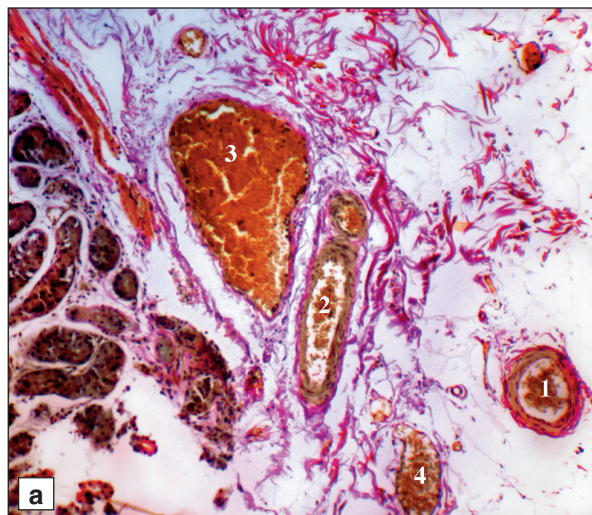
Размеры ядер эндотелиальных клеток в сосудах капиллярного типа и сосудах безмышечного типа ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, мкм)

Исследованные сосуды	Размеры ядер	
	продольный	поперечный
Сосуды капиллярного типа с темными уплощенными ядрами эндотелиальных клеток	$16,6 \pm 1,2^*$	$4,01 \pm 0,06^{***}$
Сосуды капиллярного типа со светлыми овальными ядрами эндотелиальных клеток	$16,7 \pm 1,2^*$	$10,0 \pm 0,8^*$
Дилатированные венозные сосуды безмышечного типа	$22,4 \pm 1,3$	$2,62 \pm 0,28$

Примечание. Различия значимы: * — по сравнению с ядрами эндотелиоцитов сосудов венозного типа; ** — по сравнению со светлыми ядрами эндотелиоцитов сосудов капиллярного типа при $P < 0,05$.

Результаты сопоставления наличия сосудов капиллярного типа в ПОЖ и полостных образований в мышечной пластинке слизистой оболочки с клиническими характеристиками опухолевого процесса представлены в табл. 2.

Из 28 больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах у 25 (89,3%) в ближайших к опухоли участках ПОЖ обнаружены сосуды капиллярного типа. У больных без метастазов они были выявлены только в 8 из 35 случаев (22,8%). Из этих 8 больных 5 имели стадию T3N0M0 (опухоль больше 5 см, прорастающая серозную оболочку). Содержание полостных структур в



Сосуды подслизистой основы желудка в прилежащих к опухоли участках.

а — артериолы (1, 2), вена безмышечного типа (3), сосуд капиллярного типа (4); б — стенка дилатированного венозного сосуда безмышечного типа; в — дилатированный сосуд капиллярного типа; г — стенка этого же сосуда при большем увеличении (очерченный фрагмент на рис. в). Эндотелиальные клетки имеют уплощенные темные ядра с довольно однородной структурой хроматина; д — сосуд капиллярного типа. Стенка образована клетками с ядрами овальной формы, имеющими тонко-сетчатую структуру хроматина; е — полостные образования, выстланные одним слоем эндотелиальных клеток, в мышечной пластинке слизистой оболочки. Последняя утолщена, разрыхлена, в ней хорошо выражены соединительнотканые прослойки. Окраска: а, б — по Ван-Гизону; в-е — гематоксилином Майера — эозином. Ув.: а — 200; б — 400; в, е — 150; г, д — 600.

Таблица 2

Частота встречаемости сосудов микроциркуляторного русла в подслизистой основе и мышечной пластинке слизистой оболочки желудка в зависимости от клинических особенностей опухолевого процесса у больных раком желудка

Характеристика опухолевого процесса	Сосуды капиллярного типа в подслизистой основе желудка		Полостные образования в мышечной пластинке слизистой оболочки	
	Абсолютное количество	Относительное число, %	Абсолютное количество	Относительное число, %
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах:				
без метастазов (N0) (n=35)	8	22,8	3	8,5
с метастазами (N1–2) (n=28)	25	89,3*	12	42,8*
Размеры опухолей:				
до 5 см (T1–2) (n=18)	5	27,8**	0	0**
больше 5 см (T3–4) (n=45)	28	62,2	15	33,3
Гистологическая структура опухоли:				
высокодифференцированная аденокарцинома (n=17)	3	17***	0	0***
умеренно дифференцированная аденокарцинома (n=7)	3	42,8	0	0***
низкодифференцированная аденокарцинома и скирр (n=27)	21	77,8	14	51,8
перстневидно клеточный рак (n=12)	6	50	1	8,3***

* Различия значимы по сравнению с показателями в случаях без метастазов; ** различия значимы по сравнению с показателями при опухолях большего размера; *** различия значимы по сравнению с показателями при низкодифференцированной аденокарциноме и скирре.

мышечной пластинке слизистой оболочки также было значимо выше в группе больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Увеличение количества сосудов капиллярного типа в ПОЖ и полостных образований в мышечной пластинке слизистой оболочки отмечено при увеличении размеров опухоли и снижении степени ее дифференцировки (см. табл. 2).

Обсуждение полученных данных. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что патологический ангиогенез при раке желудка затрагивает не только ткань опухоли, но и ближайшие к опухоли участки ПОЖ. В пользу этого утверждения свидетельствуют характерные изменения в строении оболочек большинства сосудов венозного типа, часто резко расширенных и извитых, а также наличие дилатированных сосудов капиллярного типа, выстланных эндотелием с характерной для бластных клеток тонко-сетчатой структурой ядерного хроматина.

Полагаем, что отмеченные венозные сосуды безмышечного типа аналогичны описанным в литературе сосудам синусоидного типа, характерным для некоторых неопластических процессов [2]. Авторы характеризуют их как «тонкостенные сосуды, лишенные мышечной оболочки».

Что касается сосудов капиллярного типа, то от обычных капилляров они отличались не только особенностями строения эндотелиальных клеток,

но и локализацией в ПОЖ. Характерно и то, что описанные сосуды встречались преимущественно у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Можно предположить, что в образовании сосудов этого типа могут участвовать ангиобласты, вовлечение которых в опухолевый ангиогенез описано многими авторами, а их образование связано с высоким уровнем экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [4, 6, 9]. Особенности строения ядер эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды капиллярного типа (ядра с тонко-сетчатой структурой хроматина), свидетельствуют в пользу этого предположения.

Таким образом, установлено вовлечение в патологический ангиогенез сосудов ПОЖ на участках, прилежащих к опухоли. Наличие в ПОЖ реорганизованных сосудистых структур, стенка которых образована одним слоем эндотелиальных клеток, характерных для больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах, может свидетельствовать о высокой агрессивности опухолевого процесса и служить одним из критериев риска лимфогенного метастазирования у больных раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. М., Медицина, 1984.
2. Сидорова И.С., Гридасова В.Е., Зайратьянц О.В. и Леваков С.А. Морфогенез и ангиогенез простых и пролиферирую-

- щих миом матки. Российский вестник акушера-гинеколога, 2004, № 1, с. 23–26.
3. Ahlskog J., Paganelli G. and Neri D. Vascular tumor targeting. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2006, v. 50, p. 296–309.
4. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science, 1997, v. 275, p. 964–967.
5. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. J. Clin. Oncol., 2002, v. 20, p. 4368–4380.
6. Ferrara N. Timeline: VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. Nat. Rev. Cancer, 2002, v. 2, p. 795–803.
7. Kerbel R. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. Carcinogenesis, 2000, v. 21, № 3, p. 505–515.
8. Less J.R., Skalak T.C., Sevic E.M. and Jain R.K. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. Cancer Res., 1991, v. 51, p. 265–273.
9. Maniotis A.J., Folberg R., Hess A. et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: Vasculogenic mimicry. Am. J. Pathol., 1999, v. 155, p. 739–752.
10. Sussman L.K., Upalakalin J.N., Roberts M. J. et al. Blood markers for vasculogenesis increase with tumor progression in patients with breast carcinoma. Cancer Biol. Ther., 2003, v. 2, p. 255–256.

Поступила в редакцию 09.11.2010
Получена после доработки 20.04.2011

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF GASTRIC SUBMUCOSAL VESSELS IN THE PERITUMORAL AREAS

*A.A. Stadnikov, M.A. Sen'chukova, N.N. Shevliuk
and D.A. Bokov*

The structural peculiarities of the gastric submucosal vessels in the areas adjacent to the tumor, were studied in 63 patients with gastric cancer. It was found that the processes of tumoral angiogenesis affected not only a tumoral tissue, but also the submucosal regions adjacent to the tumor was characterized by an abnormal structure of its vascular network, their excessive twisting and pathological dilatation. In samples obtained from 33 out of 63 patients studied, the microcirculatory bed vessels were found to be formed by a single layer of endothelial cells. These vessels were found in 25 out of 28 patients with metastases in regional lymph nodes (89,3%) and only in 8 out of 35 patients without metastases (22,8%). The data obtained can be used for predicting the risk of lymphogenic metastase spread in patients with gastric cancer.

Key words: *stomach, submucosa, vessels, tumors*

Department of Histology, Cytology and Embryology, Orenburg State Medical Academy