полученных данных можно предположить, что усиленный фагоцитоз ЗНЧ макрофагами является пусковым механизмом иммунного ответа организма на введение ЗНЧ.

Обсуждение. В литературе последних лет сведения о накоплении и биораспределении ЗНЧ в мезентеральных лимфатических узлах отсутствуют [10]. Анализ накопления и распределения ЗНЧ в разных зонах лимфатических узлов может косвенно свидетельствовать о последовательности развертывания иммунологического ответа. В результате исследования установлено, что ЗНЧ размером 15 и 50 нм регистрируются во всех функциональных зонах мезентеральных лимфатических узлов с максимальных накоплением в мозговых синусах при разных сроках введения (8, 16 и 30 дней). В то же время ЗНЧ размером 1–3 нм ни в одной из зон лимфатических узлов не визуализировались, что, возможно, связано с низкой чувствительностью используемого метода исследования.

Заключение. Анализ биораспределения золотых наночастиц в структурных зонах лимфатических узлов экспериментальных животных методом темнопольной микроскопии и автометаллографии показал, что независимо от длительности введения золотые наночастицы размерами 1–3 нм не регистрируются доступными методами ни в одной из зон лимфатических узлов. ЗНЧ размерами 15 и 50 нм выявляли в виде конгломератов в цитоплазме макрофагов и лимфоцитов преимущественно в мантийной зоне лимфоидных фолликулов и мозговых тяжах. Внеклеточные скопления ЗНЧ обнаруживали в мозговых синусах.

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

Библиографический список

1. Терехов А.И., Терехов А.А. Перспективы развития приоритетных направлений фундаментальных исследований: на примере нанотехнологии // Пробл. прогнозирования. 2005. № 1. С. 131–146.

2. Оборотова Н.А. Фармацевтические аспекты создания наноструктурированных лекарственных форм противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. 2009. № 1. С. 8–9.

3. Hoet P.H., Nemery B. Stimulation of phagocytosis by ultrafine particles // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2001. № 176. P. 203.

4. Дыкман Л.А., Богатырев В.А., Щеголев С Ю., Хлебцов Н.Г. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение. М.: Наука, 2008. С. 319.

5. Blundell G., Henderson W.J., Price E.W. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs // Ann. Trop. Med. Parasitol. 1989. № 83. P. 381–385.

6. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М., 2001.

7. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production / S. Boland, A. Baeza-Squiban, T. Fournier [et al.] // Am.J. Physiol. 1999. № 276. P. 604–613.

8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. 86 с.

9. Jani P., Halbert G.W., Langridge J., Florence A.T. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency // J. Pharm. Pharmacol. 1990. Vol. 42. № 12. P. 821–826.

10. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration / H. De Jong Wim, W.I. Hagens, P. Krystek [et al.] // Biomaterials. 2008. № 29 (12). P. 1912–1919.

Translit

1. Terehov A.I., Terehov A.A. Perspektivy razvitija prioritetnyh napravlenij fundamental»nyh issledovanij: na primere nanotehnologii // Probl. prognozirovanija. 2005. № 1. S. 131–146.

2. Oborotova N.A. Farmacevticheskie aspekty sozdanija nanostrukturirovannyh lekarstvennyh form protivoopuholevyh preparatov // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2009. № 1. S. 8–9.

3. Hoet P.H., Nemery B. Stimulation of phagocytosis by ultrafine particles // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2001. № 176. P. 203.

4. Dykman L.A., Bogatyrev V.A., Shhegolev S Ju., Hlebcov N.G. Zolotye nanochasticy: sintez, svojstva, biomedicinskoe primenenie. M.: Nauka, 2008. C. 319.

5. Blundell G., Henderson W.J., Price E.W. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs // Ann. Trop. Med. Parasitol. 1989. № 83. P. 381–385.

6. Haitov R.M. Fiziologija immunnoj sistemy. M., 2001.

7. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production / S. Boland, A. Baeza-Squiban, T. Fournier [et al.] // Am.J. Physiol. 1999. № 276. P. 604–613.

8. Habriev R.U. Rukovodstvo po jeksperimental»nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskih veshhestv. M.: OAO «Izd-vo «Medicina», 2005. 86 s.

9. Jani P., Halbert G.W., Langridge J., Florence A.T. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency // J. Pharm. Pharmacol. 1990. Vol. 42. № 12. P. 821–826.

10. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration / H. De Jong Wim, W.I. Hagens, P. Krystek [et al.] // Biomaterials. 2008. № 29 (12). P. 1912–1919.

УДК 611.631.15 Обзор

РОЛЬ НАПРАВЛЯЮЩЕЙ СВЯЗКИ ЯИЧКА В ЕГО ПЕРЕМЕЩЕНИИ (ОБЗОР)

А.Ю. Кузьменков *— ГБОУ ВПО Смоленская ГМА Минздрава России, студент 4 курса лечебного факультета;* ***К.В. Буньков*** *— Смоленский областной институт патологии, отделение клинической патологии № 2, врач-ординатор;* ***А.Е. Доросевич*** *— ГБОУ ВПО Смоленская ГМА Минздрава России, зав. кафедрой патологической анатомии, директор Смоленского областного института патологии, профессор, доктор медицинских наук.*

ROLE OF GUBERNACULUM IN TESTICULAR DESCENT (REVIEW)

A.Y. Kuzmenkov *— Smolensk State Medical Academy, Medical Faculty, Student;* ***K.V. Bunkov*** *— Smolensk Regional Institute of Pathology, Department of Clinical Pathology, Attending Physician;* ***A.E. Dorosevich*** *— Smolensk State Medical Academy, Head of Department of Pathological Anatomy, Director of Smolensk Regional Institute of Pathology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 05.12.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

Кузьменков А.Ю., Буньков К.В., Доросевич А.Е. **Роль направляющей связки яичка в его перемещении (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 20–25.**

Представлен исторический анализ теорий, описывающих процесс опускания яичка, и роли в данном процессе направляющей связки яичка. Рассмотрены имеющиеся сведения о строении направляющей связки яичка. Выделены ключевые компоненты, участвующие в механизмах, связанных с процессом опускания яичка, показана структурно-функциональная значимость направляющей связки яичка в данном процессе. Особое внимание отводится нейрогуморальной регуляции.

Ключевые слова: направляющая связка яичка, перемещение яичка, нейрогуморальная регуляция.

Kuzmenkov A. Y., Bunkov K. V., Dorosevich A. E. Role of gubernaculum in testicular descent (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 1. P. 20–25.

The aim of the article is to present a review and analysis of historical data concerning theories of testicular movement and the role of gubernaculum in the process of descent. Comprehensive analysis of morphological data involving the anatomical and histological characteristics has been considered in the work. Key factors involved into the mechanisms of testicular movement and functional role of gubernaculum in this process have been described in details. Particular attention has been paid to neurohumoral regulation.

Key words: gubernaculum, testicular descent, neurohumoral regulation.

Историческая справка. Яичко опускается с места своей закладки. Это сложный анатомо-физиологический процесс, который обусловлен взаимодействием определенных механизмов, детерминированных генетически. За 251 год, прошедший после первого упоминания об опускании яичка, сформулировано множество различных и часто противоречащих теорий, пытавшихся объяснить данный механизм. В основном суть их сводится к тому, что яичко либо «вытаскивается» или «выталкивается» из брюшной полости в мошонку, либо достигает своего местоположения за счет комбинаций процессов роста и инволюции. Одной из ведущих структур, определяющих процесс опускания яичка, является направляющая связка яичка. Джон Гюнтер в 1762 г. впервые опубликовал описание структуры, которая «соединяет яички с мошонкой и управляет направлением их спуска». Он обозначил эту структуру термином «губернакулюм» [1]. Латинское слово «gubernaculum» означает руль или рулевое колесо, а не рулевой, как полагают некоторые авторы [2, 3]. В настоящее время данная анатомическая структура называется направляющей связкой яичка. О вовлеченности в процесс опускания яичка его направляющей связки свидетельствуют так называемые «тяговые теории» [4]. Авторы данных теорий предполагают, что сокращение поперечнополосатых или гладких мышечных волокон и контракции соединительной ткани внутри и вокруг направляющей связки яичка способствует тому, чтобы яичко опустилось [5, 6]. Указывается, что у направляющей связки яичка есть краниальный и каудальный концы, которые вовлечены в динамику опускания яичка [7]. Интересна мысль, которая допускает, что перемещение направляющей связки яичка по паховому каналу зависит от ритмичного изменения конфигурации ткани направляющей связки яичка по аналогии пересыпания песка в песочных часах. Сокращение же мышечных волокон вокруг интраабдоминальной части направляющей связки яичка является механическим подталкиванием яичка к мошонке [8]. По мнению других авторов, направляющая связка яичка представляется своеобразным баллоном, дно которого дилатируется, расширяя паховый канал и таким образом притягивая яичко [9]. Расширение пахового канала происходит за счет накопления в межклеточном веществе направляющей связки яичка гиалуроновой кислоты, которая связывает воду и тем самым увеличивает его в объеме [1].

В соответствии же с теориями инволюции дистрофия, атрофия клеток или сжатие тканей направляющей связки яичка заставляют яичко опускаться к своему естественному ложу [8, 10, 11]. Отдельные этапы в процессе опускания яичка — гормонозависимые с одновременным изменением морфологии анатомических структур направляющей связки яичка [12, 13].

В настоящее время широко и углубленно изучается действие различных гуморальных и нервных факторов, а также их рецепторных полей на процесс опускания яичка [15, 16, 17]. Таким образом, одной из важных структур, определяющих процесс опускания яичка, является направляющая связка яичка.

В процессе опускания яичка, помимо направляющей связки яичка, участвуют многие другие структуры и механизмы. Так, ряд авторов считает, что яички опускаются за счет повышения внутрибрюшного давления, что может быть результатом сокращения мышц брюшной стенки [18], растяжения кишечника мекониеем [7], роста печени и других органов [13]. Имеется предположение, что повышение внутрибрюшного давления приводит к образованию грыжевого мешка, содержимым которого являются направляющая связка яичка и яичко, в свою очередь его выпячивание происходит через наиболее слабое место в брюшной стенке — паховый канал [19]. Кроме повышения внутрибрюшного давления существуют и другие факторы, способствующие тому, чтобы яичко опустилось, один из которых обозначается как «специфические межмышечные перистальтические силы», действующие в паховом канале [4], другой представляет собой закрытие глубокого пахового кольца, что способствует выталкиванию яичка через приобретающий воронкообразную форму паховый канал [12]. Помимо этого, предполагается, что процесс опускания яичка является результатом различной скорости роста поясничного отдела позвоночника, таза и брюшной стенки. При этом направляющая связка яичка играет лишь роль якоря, направляющего яички к глубокому паховому кольцу [6]. Существуют теории, указывающие на участие влагалищного отростка брюшины за счет его роста и оказываемого им давления на процесс опускания яичка [8]. В некоторых работах сила тяжести яичка учитывается как один из способствующих факторов [18]. Предполагается, что перистальтика и секреторная активность придатка яичка изменяют его центр тяжести, а это, в свою очередь, вызывает его опущение, увлекая за собой яичко [20]. Ряд авторов считает, что процесс опускания яичка также связан с ростом семенного канатика и мошонки [10, 12, 21].

Морфология. В процессе развития гонад брюшина формирует складки. Одна из них тянется в краниальном направлении и именуется диафрагмальной связкой мезонефроса, другая идет к каудальному концу, приобретает фиброзное строение и называет-

Ответственный автор — Буньков Кирилл Вадимович
Адрес: 214036, а/я 107, Смоленск, ул. Петра Алексеева, д. 16.
Тел.: 89517064329
E-mail: grei.dorian2015@yandex.ru

ся паховой связкой мезонефроса. В процессе развития семенника мезонефрос регрессирует, и после его окончательной инволюции паховая связка мезонефроса именуется связкой семенника, которая образует краниальную часть направляющей связки яичка. Одновременно начинается выпячивание брюшины, из наружного соединительнотканного слоя которой по направлению к коже мошонки формируется фиброзный тяж — связка мошонки. Данная связка является продолжением связки семенника, вместе они формируют структуру, называемую направляющей связкой яичка [22, 23].

Таким образом, направляющая связка яичка — цилиндрический тяж, идущий от нижнего полюса яичка через паховый канал ко дну мошонки. В направляющей связке яичка выделяют краниальную и каудальную части, которые изменяют свои формы и размеры, что играет одну из ключевых ролей в процессе опущения яичка [24]. При световой микроскопии направляющая связка яичка представлена недифференцированными веретенообразными мезенхимальными клетками и богатым экстрацеллюлярным матриксом [25]. Гладкие и поперечнополосатые мышечные волокна присутствуют в незначительном количестве среди общей массы мезенхимальных клеток и в большей части выявляются на периферии губернакулюма. Мезенхимальная ткань окончательно замещается соединительной тканью к моменту полного опускания яичка на дно мошонки [26].

Функциональная значимость. В настоящее время отдается предпочтение двухстадийной модели процесса опускания яичка на дно мошонки. Данная модель, предложенная Hutson J. M. (1985), включает абдоминальную и ингвоскротальную стадии. Следует отметить, что Heyns J. M. (1987) описал процесс опускания яичка на дно мошонки как трехстадийный, включающий абдоминальную, ингуинальную (каналикулярную) и скротальную стадии. И тем не менее, несмотря на множество мнений, существующих на сегодняшний день, нет единой теории, которая могла бы в полной мере объяснить механизм опускания яичка на дно мошонки. Данные литературы за последние 5–10 лет описывают процесс опускания яичка в естественное ложе — мошонку — с помощью нейрогуморальных механизмов. Двухстадийная модель, предложенная Hutson J. M. (1985), помогает в большей мере понять морфологические изменения направляющей связки яичка, развивающиеся в ответ на действие нейрогуморальных факторов.

Абдоминальная стадия соответствует 8–15 неделям внутриутробного развития. Ранний этап абдоминальной стадии перемещения недифференцированных гонад происходит у обоих полов. В процессе перемещения гонады дифференцируются, что играет ключевую роль в дальнейшем опускании яичка. Данный этап гормононезависимый и тесно связан с давлением, создаваемым диафрагмой, а также с различной скоростью роста поясничного отдела позвоночника, таза и брюшной стенки [14, 25]. Абдоминальная стадия характеризуется удлинением каудальной части направляющей связки яичка и укорочением краниальной части [26].

Последующие этапы абдоминальной стадии гормонозависимые. Это обусловлено дифференцировкой гонад и приобретением ими гормональной активности. Начиная с 3–4-го месяца внутриутробного развития, интерстиций гонад представлен типичными мезенхимальными клетками, фибробластами, а также клетками Лейдига [27, 28, 29]. По данным других авторов, интерстициальные клетки появляются в конце девятой недели и представлены стероидпродуцирующими клетками Лейдига [22]. В свою очередь клетки Лейдига продуцируют инсулиноподобный фактор роста insulin-like 3 (Leydig cell) (INSL3), выработка которого контролируется хорионическим гонадотропином человека human chorionic gonadotropin (HCG) и лютеинизирующим гормоном luteinizing hormone (LH) [30, 31, 32]. Имеются сведения, что INSL3 представлен в амниотической жидкости человека в период гестационного развития, соответствующий росту направляющей связки яичка [33]. Данный фактор способствует пролиферации мезенхимальных клеток, действуя через релаксин/инсулиноподобный пептид семейства рецепторов 2 relaxin/insulin-like family peptide receptor 2 (RXFP2) [34, 35]. Это приводит к увеличению диаметра краниальной части направляющей связки яичка, что способствует более тесному прилеганию направляющей связки яичка к стенкам пахового канала, в области его глубокого кольца. Кроме того, расширяясь, направляющая связка яичка притягивает к себе яичко, и оно располагается около глубокого кольца пахового канала [14]. Каудальная часть направляющей связки яичка расширяет сам паховый канал, предопределяя процесс опускания яичка по нему [16]. Расширение в диаметре направляющей связки яичка микроскопически выражается в клеточной пролиферации, увеличении количества связанной воды, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты [1, 24, 25]. Таким образом, приближение яичка к паховому каналу, расширение глубокого и поверхностного пахового кольца и самого пахового канала предваряет следующую стадию процесса опускания яичка на дно мошонки. У мышей, лишенных RXFP2 увеличения направляющей связки яичка не наблюдается [36]. В свою очередь, под действием инсулиноподобного фактора роста происходит удлинение влагалищного отростока брюшины [34]. И все же роль инсулиноподобного фактора роста остается малоизученной. Перед открытием роли инсулиноподобного фактора роста предполагали, что большой вклад в развитие крипторхизма вносит недостаточность пептидного антимюллерова гормона anti-Mullerian hormone (AMH), называемого также фактором регрессии мюллерова канала Mullerian inhibiting substance (MIS), который вырабатывается клетками Сертоли [37, 38]. Действительно, синдром персистенции парамезонефральных протоков сопровождается генитальными пороками развития, которые проявляются совместно с неопущением яичка. Но это представление, видимо, ошибочно, так как неопущение вторично: пороки развития сопровождаются анатомической обструкцией путей, по которым яичко должно опуститься в мошонку [39].

Следующая стадия процесса опускания яичка на дно мошонки именуется как ингвоскротальная. Она начинается с момента входа яичек в глубокое паховое кольцо и заканчивается достижением яичками дна мошонки. Это соответствует 25-й неделе эмбрионального развития и до момента рождения. Яички и эпидидимидис расположены на внутреннем паховом кольце на 22–25-й неделе внутриутробного развития, прикрепленные или погруженные в расширенную направляющую связку яичка [14, 40]. После того как яичко опустилось через паховый канал (в этом процессе важную роль также играет интраабдоминальное давление), направляющая связка яичка подвергается сжатию, становится более фиброзной, подвергается инволюции, что позволяет думать о данных явлениях как о вспомогательных механизмах в процессе, об-

легчающем в дальнейшем достижение яичком дна мошонки. В свою очередь, выход яичка за пределы поверхностного пахового кольца начинается с 35-й недели [41]. В этот временной интервал (с 25-й недели до момента рождения) ткани направляющей связки яичка испытывают действие других нейро-гуморальных факторов, таких, как тестостерон и кокальцигенин (пептид, связанный с геном кальцитонина) calcitonin gene-related peptide (GCRP) [16, 42, 43].

Синдром нечувствительности к андрогенам сопровождается у мужчин расположением яичек в паховом канале или выходящими из поверхностного пахового кольца [44, 45]. Это говорит о вовлечении тестостерона как в этап, соответствующий тому моменту, когда яичко опускается через паховый канал, так и в финальный этап, соответствующий тому моменту, когда яичко выходит из поверхностного кольца и достигает дна мошонки (данные этапы включает в себя ингвоскротальная стадия). Важно отметить, что пролиферация клеток направляющей связки яичка, результатом которой является расположение яичек на глубоком паховом кольце, не зависит от тестостерона [44, 45, 46]. Подтверждением этому явились и экспериментальные работы, которые проведены на грызунах (крысах): блокада тестостероновых рецепторов не влияла на процесс опускания яичка в абдоминальной стадии [47]. Влияние тестостерона на ингвоскротальную стадию связано с действием на андрогенсвязывающие рецепторы androgen receptor (AR) в губернакулюме [48]. На крысах было установлено, что так же тестостерон действует на андрогенсвязывающие рецепторы (AR), экспрессирующиеся на генитофеморальном нерве, который иннервирует дно мошонки. В ответ на это генитофеморальный нерв выделяет GCRP, что способствует росту направляющей связки яичка в сторону секреции GCRP [16]. Мутации в гене кодирующего CGRP могут являться одной из причин развития неопущения яичка [49].

Гистологические данные иллюстрируют, что отсутствие RXFP2 у мышей ведет к усилению апоптоза клеток, имеющих рецептор к андрогенам, расположенных в краниальной части направляющей связки яичка, а это, в свою очередь, отражается в ограничении увеличения её диаметра [36]. Эксперименты, проведенные на мышах, с блокированными рецепторами к лютеинизирующему гормону показывают, что тестостероновое лечение приводит к опосредованному увеличению экспрессии RXFP2 в направляющей связке яичка и m.cremaster в андрогенчувствительных клетках [17]. Помимо этого, тестостероновое лечение у мышей стимулирует наступление ингвоскротальной стадии при блокированных RXFP2 рецепторах и выработку инсулиноподобного фактора роста клетками Лейдига [17, 50].

В доступной литературе отсутствуют данные, описывающие структуры направляющей связки яичка с позиций иммуногистохимического и электроноскопического исследования, позволяющие более углубленно рассмотреть её строение. Лишь полное многогранное исследование позволит объективно сделать выводы и дополнить уже имеющиеся данные о структурно-функциональной организации и значимости в репродуктивной системе направляющей связки яичка.

Библиографический список

1. Backhouse K.M. The gubernaculum testis Hunteri: testicular descent and maldescent // R. Coll. Surg. Engl. 1964. Vol. 35. P. 15–33.

2. Peters B.A. A morphological study of testicular descent in man // Thesis. New Haven: Yale University School of Medicine, 1979. P. 1–78.

3. Elder J.S., Isaacs J.T., Walsh P.C. Androgenic sensitivity of the gubernaculum testis: evidence for hormonal/mechanical interactions in testicular descent // J. of Urol. 1982. Vol. 127. P. 170–176.

4. Sonneland S. G. Undescended testicle // Surg., Gynec. and Obst. 1925. Vol. 40. P. 535–545.

5. Curling J.B. Observations on the structure of the gubernaculum and on the descent of the testis in the foetus // Lancet. 1840. Vol. 2. P. 70–74.

6. Lockwood C.B. Development and transition of the testis, normal and abnormal // J. of Anat. and Phys. 1888. Vol. 22. P. 505–541.

7. Hunter R.H. The etiology of congenital inguinal hernia and abnormally placed testes // Br. J. of Surg. 1926. Vol. 15. P. 125–130.

8. Cleland J. The mechanism of the gubernaculum testis // Thesis. Edinburgh: Maclachlan & Stewart, 1856. P. 6–40.

9. Wensing C.J. G. Testicular descent in some domestic mammals. I. Anatomical aspect of testicular descent // Proceedings. K. Nederlandse Akademie Van Wetenschappen, Series C 71. 1968. P. 423–434.

10. Hart D.B. The nature and cause of the physiological descent of the testes // J. of Anat. and Phys. 1910. Vol. 44. P. 4–26.

11. Rajfer J., Walsh P.C. Testicular descent // Birth Defects: Original Article Series. Vol. 13. P. 107–122.

12. Engle E.T. Experimentally induced descent of the testis in the macaque monkey by hormones from the anterior pituitary and pregnancy urine // Endocrinology. 1932. Vol. 16. P. 513–520.

13. Wells L.J. Descent of the testis: anatomical and hormonal considerations // Surgery. 1943. Vol. 14. P. 436–472.

14. Barteczko K.J., Jacob M.I. The testicular descent in human. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 2000. Vol. 156. P. 1–98.

15. Disorders linked to insufficient androgen action in male children / C. Sultan, F. Paris, B. Terouann [et al.] // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7. P. 31–322.

16. Calcitonin gene-related peptide stimulates mitosis in the tip of the rat gubernaculum in vitro and provides the chemotactic signals to control gubernacular migration during testicular descent / E.X. Yong, J. Haynb, P. Farmer [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2008. Vol. 43. P. 1533–1539.

17. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH-receptor knockout mice / F.P. Yuan, X. Li, C. Schwabe [et al.] // Reproduction. 2010. Vol. 139. P. 759–769.

18. Hunter J.A. A description of the situation of the testis in the foetus, with its descent into the scrotum: A Treatise on the Animal economy. New Orleans: Haswell, 1841. P. 41–57.

19. Shrock P. The processus vaginalis and gubernaculums: their raison d»etre redefined // Surgical Clinics of North America. 1971. Vol. 51. P. 1263–1268.

20. Hadziselimovic F. Embryology of testicular descent and maldescent // Cryptorchidism / ed. F. Hadziselimovic. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1983. P. 11–34.

21. Keith A. On the origin and nature of hernia // Br. J. of Surg. 1924. Vol. 11. P. 455–475.

22. Фалин Л.И. Эмбриология человека. М.: Медицина, 1976. 544 с.

23. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism / H.E. Virtanen, D. Cortes, E.R. Meyts [et al.] // Acta Paediatrica. 2007. Vol. 96, № 5. P. 622–627.

24. The glycosaminoglycans of the gubernaculum during testicular descent in the fetus / C.F. Heyns, H.J. Human, C.J. Werely [et al.] // J. Urol. 1990. Vol. 143. P. 612–617.

25. Heyns C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus // J. Anat. 1987. Vol. 153. P. 93–112.

26. Hutson J.M., Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent // Cell Tissue Res. 2005. Vol. 322, № 1. P. 155–158.

27. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 416 с.

28. Пузик В.И. Возрастная морфология желез внутренней секреции. М.; Л.: Медгиз, 1948. 232 с.

29. Хэм А., Кормак Д. Гистология. М.: Мир, 1983. Т. 5. 294 с.
30. Hughes I.A., Acerini C.L. Factors controlling testis descent / // Endocrinol. 2008. Vol. 159, № 1. P. 75–82.
31. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent / Y. Kubota, S. Nef, P.J. Farmer [et al.] // J. Urol. 2001. Vol. 165, № 5. P. 1673–1675.
32. Targeted disruption of the Insl[3] gene causes bilateral cryptorchidism / S. Zimmermann, G. Steding, J.M. Emmen [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 5. P. 681–691.
33. Transabdominal testicular descent is disrupted in mice with deletion of insulin-like factor 3 receptor / H. Tomiyama, J.M. Hutson, A. Truong [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2003. Vol. 38. P. 1793–1798.
34. INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent / J. Kumagai, S. Y. Hsy, H. Matsumi [et al.] // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277 (35). P. 31283–31286.
35. Nef S., Parada L.F. Cryptorchidism in mice mutant for INSL3 // Nat. Genet 1999. Vol. 22. P. 295–299.
36. Kaftanovskaya E.M. Suppression of Insulin-like[3] receptor reveals the role of beta-catenin and Notch signaling in gubernaculum development // Mol. Endocrinol. 2011. Vol. 25. P. 170–183.
37. Mullerian inhibiting substance in human testes after birth / P.K. Donahoe, Y. Ito, Y. Morikawa [et al.] // J. of Pediatr. Surg. 1977. Vol. 12. P. 323–330.
38. Developmental and hormonal regulation of murine scavenger receptor, class B, type 1 / G. Cao, L. Zhao, H. Stangl [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 9. P. 1460–1473.
39. Josso N., Belville C., Picard J.Y. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. P. 351–356.
40. Testicular migration: remodeling of connective tissue and muscle cells in human gubernaculum testis / W.S. Costa, F.J. Sampaio, L.A. Favorito [et al.] // J. Urol. 2002. Vol. 167. P. 2171–2176.
41. Prenatal measurement of testicular diameter by ultrasonography: development of fetal male gender and evaluation of testicular descent / M. Rotondi, F. Valenzano, E. Bilancioni [et al.] // Prenat. Diagn. 2001. Vol. 21. P. 112–115.
42. Steroidogenic factor 1 and Dax-1 colocalize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development / Y. Ikeda, A. Swain, T.J. Weber [et al.] // Mol. Endocrinol. 1996. Vol. 10. P. 1261–1272.
43. Cell-specific knockout of steroidogenic factor 1 reveals its essential roles in gonadal function / P. Jeyasuria, Y. Ikeda, S. P. Jamin [et al.] // Mol. Endocrinol. 2004. Vol. 18, № 7. P. 1610–1619.
44. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome / S. F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 658–665.
45. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome / S. E. Hannema, I.S. Scott, E. Rajpert-De Meyts [et al.] // J. Pathol. 2006. Vol. 208. P. 518–527.
46. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism / J.M. Hutson, M. Baker, M. Terada [et al.] // Reprod. Fertil. Dev. 1994. Vol. 6. P. 151–156.
47. Scanning electron microscopy shows inhibited gubernacular development in relation to undescended testes in estrogen-treated mice / T. Shono, J.M. Hutson, L. Watts [et al.] // Int. J. Androl. 1996. Vol. 19. P. 263–270.
48. Hosie S., Wessel L., Waag K.L. Could testicular descent in humans be promoted by direct androgen stimulation of the gubernaculum testis // Eur. J. Pediatr. Surg. 1999. Vol. 9. P. 37–41.
49. Preliminary data suggest that mutations in the CGRP pathway are not involved in human sporadic cryptorchidism / D. Zuccarello, E. Morini, S. Douzgou [et al.] // J. Endocrinol. Invest. 2004. Vol. 27. P. 760–764.
50. Lague E., Tremblay J.J. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono- (2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells // Endocrinology. 2008. Vol. 149. P. 688–694.

Translit

1. Backhouse K.M. The gubernaculum testis Hunteri: testicular descent and maldescent // R. Coll. Surg. Engl. 1964. Vol. 35. P. 15–33.
2. Peters B.A. A morphological study of testicular descent in man // Thesis. New Haven: Yale University School of Medicine, 1979. P. 1–78.
3. Elder J.S., Isaacs J.T., Walsh P.C. Androgenic sensitivity of the gubernaculum testis: evidence for hormonal/mechanical interactions in testicular descent // J. of Urol. 1982. Vol. 127. P. 170–176.
4. Sonneland S. G. Undescended testicle // Surg., Gynec. and Obst. 1925. Vol. 40. P. 535–545.
5. Curling J.B. Observations on the structure of the gubernaculum and on the descent of the testis in the foetus // Lancet. 1840. Vol. 2. P. 70–74.
6. Lockwood C.B. Development and transition of the testis, normal and abnormal // J. of Anat. and Phys. 1888. Vol. 22. P. 505–541.
7. Hunter R.H. The etiology of congenital inguinal hernia and abnormally placed testes // Br. J. of Surg. 1926. Vol. 15. P. 125–130.
8. Cleland J. The mechanism of the gubernaculum testis // Thesis. Edinburgh: Maclachlan & Stewart, 1856. P. 6–40.
9. Wensing C.J. G. Testicular descent in some domestic mammals. I. Anatomical aspect of testicular descent // Proceedings. K. Nederlandse Akademie Van Wetenschappen, Series S 71. 1968. P. 423–434.
10. Hart D.B. The nature and cause of the physiological descent of the testes // J. of Anat. and Phys. 1910. Vol. 44. P. 4–26.
11. Rajfer J., Walsh P.C. Testicular descent // Birth Defects: Original Article Series. Vol. 13. P. 107–122.
12. Engle E.T. Experimentally induced descent of the testis in the macaque monkey by hormones from the anterior pituitary and pregnancy urine // Endocrinology. 1932. Vol. 16. P. 513–520.
13. Wells L.J. Descent of the testis: anatomical and hormonal considerations // Surgery. 1943. Vol. 14. P. 436–472.
14. Barteczko K.J., Jacob M.I. The testicular descent in human. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 2000. Vol. 156. P. 1–98.
15. Disorders linked to insufficient androgen action in male children / C. Sultan, F. Paris, B. Terouann [et al.] // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7. P. 31–322.
16. Calcitonin gene-related peptide stimulates mitosis in the tip of the rat gubernaculum in vitro and provides the chemotactic signals to control gubernacular migration during testicular descent / E.X. Yong, J. Haynb, P. Farmer [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2008. Vol. 43. P. 1533–1539.
17. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH-receptor knockout mice / F.P. Yuan, X. Li, C. Schwabe [et al.] // Reproduction. 2010. Vol. 139. P. 759–769.
18. Hunter J.A. A description of the situation of the testis in the foetus, with its descent into the scrotum: A Treatise on the Animal economy. New Orleans: Haswell, 1841. P. 41–57.
19. Shrock P. The processus vaginalis and gubernaculums: their raison d»etre redefined // Surgical Clinics of North America. 1971. Vol. 51. P. 1263–1268.
20. Hadziselimovic F. Embryology of testicular descent and maldescent // Cryptorchidism / ed. F. Hadziselimovic. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1983. P. 11–34.
21. Keith A. On the origin and nature of hernia // Br. J. of Surg. 1924. Vol. 11. P. 455–475.
22. Falin L.I. Jembriologija cheloveka. M.: Medicina, 1976. 544 s.
23. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism / H.E. Virtanen, D. Cortes, E.R. Meyts [et al.] // Acta Paediatrica. 2007. Vol. 96, № 5. P. 622–627.
24. The glycosaminoglycans of the gubernaculum during testicular descent in the fetus / C.F. Heyns, H.J. Human, C.J. Werely [et al.] // J. Urol. 1990. Vol. 143. P. 612–617.
25. Heyns C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus // J. Anat. 1987. Vol. 153. P. 93–112.
26. Hutson J.M., Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent // Cell Tissue Res. 2005. Vol. 322, № 1. P. 155–158.
27. Volkova O.V., Pekarskij M.I. Jembriogenez i vozrastnaja gistologija vnutrennih organov cheloveka. M.: Medicina, 1976. 416 s.
28. Puzik V.I. Vozrastnaja morfologija zhelez vnutrennej sekrecii. M.; L.: Medgiz, 1948. 232 s.
29. Hjem A., Kormak D. Gistologija. M.: Mir, 1983. T. 5. 294 s.

30. Hughes I.A., Acerini C.L. Factors controlling testis descent / // Endocrinol. 2008. Vol. 159, № 1. P. 75–82.

31. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent / Y. Kubota, S. Nef, P.J. Farmer [et al.] // J. Urol. 2001. Vol. 165, № 5. P. 1673–1675.

32. Targeted disruption of the Insl3 gene causes bilateral cryptorchidism / S. Zimmermann, G. Steding, J.M. Emmen [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 5. P. 681–691.

33. Transabdominal testicular descent is disrupted in mice with deletion of insulin-like factor 3 receptor / H. Tomiyama, J.M. Hutson, A. Truong [et al.] // J. Pediatr. Surg. 2003. Vol. 38. P. 1793–1798.

34. INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent / J. Kumagai, S. Y. Hsy, H. Matsumi [et al.] // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277 (35). P. 31283–31286.

35. Nef S., Parada L.F. Cryptorchidism in mice mutant for INSL3 // Nat. Genet 1999. Vol. 22. P. 295–299.

36. Kaftanovskaya E.M. Suppression of Insulin-like3 receptor reveals the role of beta-catenin and Notch signaling in gubernaculum development // Mol. Endocrinol. 2011. Vol. 25. P. 170–183.

37. Mullerian inhibiting substance in human testes after birth / P.K. Donahoe, Y. Ito, Y. Morikawa [et al.] // J. of Pediatr. Surg. 1977. Vol. 12. P. 323–330.

38. Developmental and hormonal regulation of murine scavenger receptor, class B, type 1 / G. Cao, L. Zhao, H. Stangl [et al.] // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13, № 9. P. 1460–1473.

39. Josso N., Belville C., Picard J.Y. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. P. 351–356.

40. Testicular migration: remodeling of connective tissue and muscle cells in human gubernaculum testis / W.S. Costa, F.J. Sampaio, L.A. Favorito [et al.] // J. Urol. 2002. Vol. 167. P. 2171–2176.

41. Prenatal measurement of testicular diameter by ultrasonography: development of fetal male gender and evaluation of testicular descent / M. Rotondi, F. Valenzano, E. Bilancioni [et al.] // Prenat. Diagn. 2001. Vol. 21. P. 112–115.

42. Steroidogenic factor 1 and Dax-1 colocalize in multiple cell lineages: potential links in endocrine development / Y. Ikeda, A. Swain, T.J. Weber [et al.] // Mol. Endocrinol. 1996. Vol. 10. P. 1261–1272.

43. Cell-specific knockout of steroidogenic factor 1 reveals its essential roles in gonadal function / P. Jeyasuria, Y. Ikeda, S. P. Jamin [et al.] // Mol. Endocrinol. 2004. Vol. 18, № 7. P. 1610–1619.

44. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome / S. F. Ahmed, A. Cheng, L. Dovey [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 658–665.

45. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome / S. E. Hannema, I.S. Scott, E. Rajpert-De Meyts [et al.] // J. Pathol. 2006. Vol. 208. P. 518–527.

46. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism / J.M. Hutson, M. Baker, M. Terada [et al.] // Reprod. Fertil. Dev. 1994. Vol. 6. P. 151–156.

47. Scanning electron microscopy shows inhibited gubernacular development in relation to undescended testes in estrogen-treated mice / T. Shono, J.M. Hutson, L. Watts [et al.] // Int. J. Androl. 1996. Vol. 19. P. 263–270.

48. Hosie S., Wessel L., Waag K.L. Could testicular descent in humans be promoted by direct androgen stimulation of the gubernaculum testis // Eur. J. Pediatr. Surg. 1999. Vol. 9. P. 37–41.

49. Preliminary data suggest that mutations in the CGRP pathway are not involved in human sporadic cryptorchidism / D. Zuccarello, E. Morini, S. Douzgou [et al.] // J. Endocrinol. Invest. 2004. Vol. 27. P. 760–764.

50. Lague E., Tremblay J.J. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono- (2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells // Endocrinology. 2008. Vol. 149. P. 688–694.

УДК: 61.345/.351–006.6–06:616.36–033.2–07 Оригинальная статья

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКЕРАТИНА-20 ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ МИКРОМЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Т.А. Федорина *— ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, заведующая кафедрой общей и клинической патологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.В. Югина*** *— УЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», патологоанатомическое отделение, заведующая отделением, кандидат медицинских наук;* ***М.О. Воздвиженский*** *— УЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», заместитель главного врача по лечебной части, кандидат медицинских наук.*

USE OF CYTOCERATIN-20 IN REVEALING OF COLORECTAL CANCER MICRO-METASTASES IN LIVER

T.A. Fedorina *— Samara State Medical University, Department of General and Clinical Pathology, chief of the Department, professor, doctor of philosophy;* ***O.V. Yugina*** *— Samara Regional Clinical Oncological Dispanser, Department of Pathology, chief of the Department, master of sciences;* ***M.O. Vozdvijenski*** *— Samara Regional Clinical Oncological Dispanser, vice-head of Dispanser for health care, master of sciences.*

Дата поступления — 20.11.2012 г. Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

Федорина Т.А., Югина О.В., Воздвиженский М.О. **Применение цитокератина-20 для обнаружения микрометастазов колоректального рака в печени // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 25–28.**

Цель: оценка возможности иммуногистохимического обнаружения микрометастазов колоректального рака в печени и определение их прогностического значения. *Материал и методы.* Материалом исследования послужили фрагменты ткани печени с метастазами 36 пациентов с колоректальным раком, которым проводилась резекция печени (основная группа), и случайно выбранные фрагменты ткани печени без макрометастазов 18 пациентов с колоректальным раком, умерших в раннем послеоперационном периоде. В каждом наблюдении исследовались 5–7 фрагментов ткани печени, полученных от края наиболее крупного макрометастаза с интервалом в 1–2 см. Детекция микрометастазов на парафиновых срезах толщиной 4 микрона осуществлялась с использованием антител к цитокератину-20. *Результаты. В* основной группе наблюдений микрометастазы в печени найдены в 75,9%, в группе сравнения — лишь в одном наблюдении при наличии случайно обнаруженного макрометастаза. Корреляционный анализ показал прямую сильную связь появления микрометастазов с наличием макрометастазов в печени. Отмечено значение множественного микрометастазирования для развития внутрипеченочной прогрессии и ухудшения отдаленного прогноза пациентов с колоректальным раком. *Заключение.* Сделан вывод о возможности применения цитокератина-20 для выявления микрометастазов в печени.

Ключевые слова: колоректальный рак, микрометастазы, печень, цитокератин-20, прогноз.