

**И.А. Петько
А.К. Усович**

Учреждение образования
«Витебский государ-
ственный ордена Дружбы
народов медицинский
университет», г. Витебск,
Республика Беларусь

*Надійшла: 20.08.2018
Прийнята: 22.09.2018*

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.111-115>

УДК616.65:618.7-053:572.2

ФОРМИРОВАНИЕ И ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ЖЕЛЕЗ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРО- СТАТЫ ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

© *Morphologia*. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 111-115.

© И.А. Петько, А.К. Усович, 2018

✉ E-mail: usovich@mail.ru

Platsko I.A., Usovich A.K. Formation and transformation of glands and muscle tissue in the prostate of human fetuses.

ABSTRACT. Background. At the present time in the literature there is conflicting information about the course of the processes of human prostate morphogenesis. A more thorough study of the processes of morphogenesis in the pathologically unchanged prostate can facilitate understanding of the occurrence of atypical forms of glands and muscle bundles. **Objective.** To study in the human prostate the formation and transformation of glands and muscle tissue. **Materials and methods.** A morphometric study was performed on 19 prostate fetuses from 14 to 40 weeks of intrauterine development. **Results.** It was established that the transformation of epithelial buds into glandular tubules is not accompanied by an increase in their area, since the formation of a lumen occurs by apoptosis. The main stages of the transformation of epithelial strands into typical alveolar-tubular glands are traced. At this insignificant increase in the specific area of the glandular parenchyma in the organ, the transformation of the developing glands occurs mainly due to their canalization (the specific area of the gland enlarges increases 3.8 times - $p < 0.05$). **Conclusions.** Transformation of prostate glands in the prenatal period occurs in a certain sequence: the formation of epithelial buds, their canalization by apoptosis with the formation of epithelial ducts and prostatic ducts and the formation of end pieces of prostate glands from these ducts. In prenatal periods, the structure and orientation of smooth muscle bundles around the glands can not provide evacuation of the contents of the prostate glands.

Key words: prostate, epithelium, muscle tissue, glands, apoptosis.

Citation:

Platsko IA, Usovich AK. [Formation and transformation of glands and muscle tissue in the prostate of human fetuses]. *Morphologia*. 2018;12(3):111-5. Russian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.111-115>.

Введение

Патология простаты занимает ведущее место в структуре заболеваний современных мужчин. Результаты исследований клеточной биологии, гистологии, частной патологии, клинические наблюдения дают разъяснение некоторых причин развития заболеваний простаты, в том числе и самого распространенного из них ДГПЖ [1-4]. Однако многофакторность и отсутствие установленной определенности об этиологии и патогенезе ДГПЖ до сих пор вызывает необходимость поиска ответов на эти вопросы. Существуют предположения, что изменения в простате у пожилых мужчин являются проявлением нарушений развития желез и мышц органа в эмбриональном и фетальном периодах [5], а развитие патологических изменений в простате могут быть следствием процесса нарушенного развития органа [6]. Более пристальное изучение процессов морфогенеза в патологически неизменной простате могут облегчить понимание возникновения атипичных форм желез и мышечных пуч-

ков. Имеются описания очагов многоклеточной метаплазии эпителия в просветах формирующихся желез простаты и простатических протоков [7] и по мере созревания простаты такие очаги становятся менее заметными и встречаются реже. Лугин И.А. высказал предположение об образовании просветов в концевых отделах простаты у плодов крыс и человека путем апоптоза [8]. В связи с вышеизложенным мы выполнили исследование преобразований желез и мышц простаты от закладки простаты до старческого возраста фрагмент которого представлен в статье.

Цель: исследовать формирование и преобразование желез и мышечной ткани в простате человека плодов.

Материалы и методы

Материалом для работы послужили 19 простат плодов человека от 14 до 40 недель внутриутробного развития, умерших от причин не связанных с нарушениями мочепоолового аппарата (по заключениям протоколов патологоанатоми-

ческого и судебно-медицинского исследования). Весь материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 «О погребении и похоронном деле» в редакции закона № 2/2235 от 09.01.15. Исследования были одобрены независимым этическим комитетом УО ВГМУ (протокол №2 от 07.05.2018). Простаты плодов фиксированы в 10% растворе нейтрального формалина. Фиксированную простату разрезали в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях, заливали в парафин по общепринятой методике. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 5 мкм на ротационном микротоме Leica RM 2125 RT. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином – эозином, азокармином по Heidenhain и фукселином по Hart.

Исследуемый материал разделен на 2 возрастные группы согласно международной эмбриологической терминологии – промежуточный фетальный период и поздний фетальный периоды [9].

Исследование проводили, используя микроскоп Leica DM 2000 с фотонасадкой и цифровую камеру «Leica D-LUX 3». Изготовленные микрофотографии простаты обрабатывали в программе Image Fiji [10,11] используя набор стандартных инструментов и плагинов для обработки, калибровки, сегментирования, получения двоичных масок микрофотографий.

Для гистологической идентификации апоптоза применяли рутинное светомикроскопическое исследование с использованием обычных методов фиксации и окрашивания, с использованием критериев предложенных Скибо, 2011 [12]. Морфометрическое исследование, включало определение площади желез их просветов, высоты эпителия, оценку факторов формы желез (соотношения сторон, диаметр Ферре) [11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц «Microsoft Excel 2007» и диалоговой системы «Statistika 10.0». С помощью теста Шапиро – Уилка определяли нормальность распределения. Если значение полученных результатов отличалось от нормального распределения, проводили проверку статистической однородности выборок с использованием непараметрических процедур однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала-Уоллиса для множественного сравнения). При обнаружении статистической неоднородности нескольких выборок для последующего выявления неоднородных групп использовали U критерий Манна - Уитни, post hoc тест Данна с поправкой Бонферрони). Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В простате плодов уже на протяжении промежуточного фетального периода (14–26 недель)

наблюдали железистые конструкции разной степени зрелости: эпителиальные тяжи в виде округлых образований, ограниченных базальной мембраной и заполненных эпителиоцитами, эпителиальные трубочки, имеющие просвет различной формы, сформированные простатические протоочки, выстланные двухрядным эпителием, концевые отделы желез первого и второго порядков (рис. 1). В этот возрастной период количество эпителиальных тяжей и эпителиальных трубочек преобладало над количеством простатических протоочков и концевых отделов желез. Площадь эпителиальных тяжей была в 1,1 раза меньше ($p < 0,05$) площади концевых отделов желез (табл.). В позднем фетальном периоде в сравнении с промежуточным фетальным периодом не было установлено статистически достоверное изменение размеров эпителиальных тяжей и преобразующихся из них эпителиальных трубочек ($p > 0,05$). Наряду с количественными преобразованиями в позднем фетальном периоде произошли изменения формы желез и их просвета. Последовательность преобразования эпителиальных тяжей в концевые отделы на протяжении пренатального периода происходит в определенном порядке независимо от возраста и места локализации этих структур в развивающейся простате.

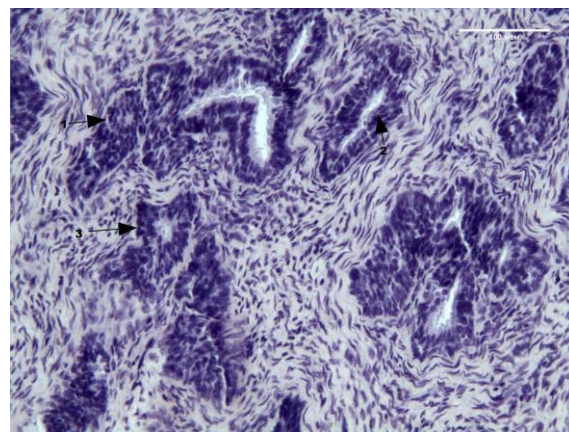


Рис. 1. Простата плода промежуточного фетального периода (19 недель). 1. Эпителиальный тяж. 2. Простатический проточек, выстланный двухрядным эпителием. 3. Эпителиальная трубочка. Окраска гематоксилин и эозином. $\times 400$.

1 этап. Образование эпителиальных трубочек.

Процесс канализации эпителиальных тяжей происходит путем апоптоза и морфологически проявляется в образовании щелевидных просветов внутри эпителиального тяжа вследствие уменьшения размеров отдельных эпителиоцитов и потери ими межклеточных контактов. Преобразующиеся эпителиоциты имеют изменения в контуре: округлость контура клетки, вдавления и выпячивания на клеточной поверхности (контуре

клеток). Ядра «сморщенных» эпителиоцитов имеют неровный контур, лопастной вид, в некоторых случаях распадаются на микроядра. В результате образуется эпителиальная трубочка, имеющая просвет различной формы, ограниченная базальной мембраной, выстланная много-

рядным эпителием. Как эпителиальные железистые тяжи, не имеющие просвета (железистые почки), так и железистые трубочки, окружены единичными миоцитами только в некоторых немногочисленных участках (Рис 2).

Таблица

Морфометрические показатели желез простаты мальчиков промежуточного и позднего фетального периодов

Возрастные периоды	Промежуточный фетальный период (14-26 недель)	Поздний фетальный период (27-40 недель)
Высота эпителия, мкм	12,74 (10,1;15,7)	15,5* (12,2;18,97)
Площадь эпителиальных тяжей, мкм ²	4244 (2981;6758)	4516 (3100;7244)
Площадь желез, мкм ²	4769 (3247;7535)	5967* (4092;9562)
Площадь просвета желез, мкм ²	149 (95;289)	565*(301;987)
Соотношение сторон желез	1,9 (1,6; 2,3)	1,6* (1,3;1,9)
Соотношение сторон просветов	2,2 (1,7;3,1)	1,9 (1,5;2,7)
Диаметр Ферет желез	105 (86;124)	112 (84;148)
Диаметр Ферет просветов желез	20 (14;34)	72* (42;11)

Примечание:* - отмечены данные статистически отличающиеся от предыдущего периода.

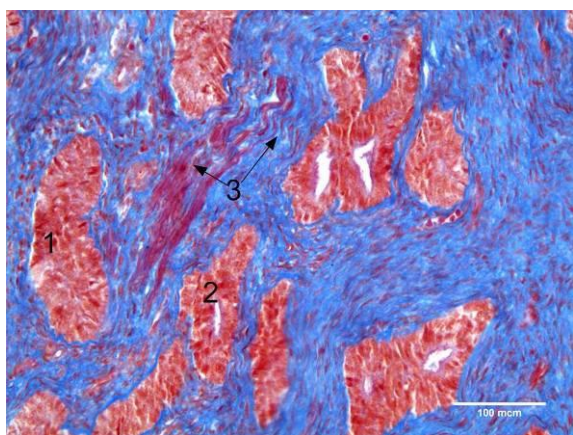


Рис. 2. Простата плода промежуточного фетального периода (19 недель). 1. Эпителиальный тяж 2. Эпителиальная трубочка. 3. Пучки миоцитов. Окраска азокармином по Heidenhain. $\times 400$.

2 этап. Образование простатических протоков.

Простатические протоки образуются в результате канализации эпителиальных тяжей и эпителиальных трубочек. При этом их эпителий реорганизуется в две различные клеточные популяции: базальные эпителиоциты, локализуемые вдоль базальной мембраны, представленные кубическими эпителиоцитами, и внутренний слой клеток, образованный плоскими или кубическими клетками (Рис. 3). Внутри формирующегося простатического протока мы находили

апоптозные тельца на протяжении всего пренатального периода (Рис. 4). Наблюдали начало канализации простатических протоков с 11-12 недели развития [7,13]. На наших препаратах, также как ранее показал [14], канализация простатических протоков происходит в направлении от мочеиспускательного канала к концевым отделам желез. Вокруг протоков - пучки миоцитов, расположенные, главным образом, циркулярно и продольно, но без визуально определяемой связи с простатическими проточками.

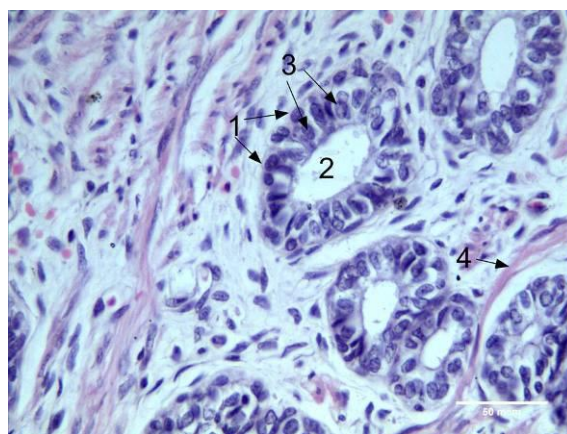


Рис. 3. Простата плода позднего фетального периода (38 недель). 1. Базальные эпителиоциты. 2. Просвет простатического протока. 3. Кубические эпителиоциты. 4. Пучки миоцитов. Окраска гематоксилин и эозином. $\times 400$.

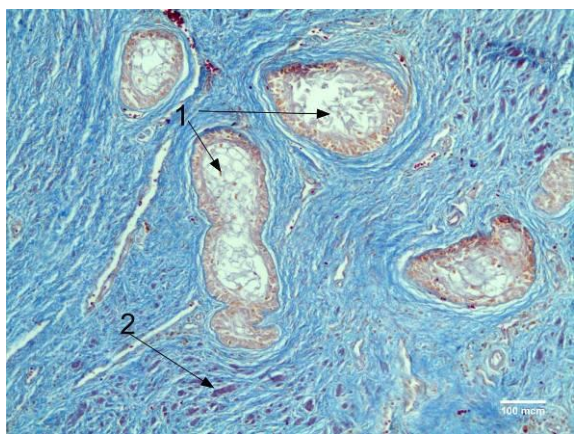


Рис. 4. Простата плода позднего фетального периода (36 недель). 1. Апоптотные тельца внутри дистальной части простатического канальца. 2. Пучки миоцитов. Окраска гематоксилин и эозином. $\times 400$.

3 этап. Формирование и рост концевых отделов желез.

Формирование концевых отделов желез первого порядка на дистальных концах простатических проточков мы выявили еще в раннем пренатальном периоде. В промежуточном и позднем фетальном периодах обнаруживались концевые отделы желез второго и третьего порядков. Уже в промежуточном фетальном периоде часть желез имеет типичное, характерное для простаты альвеолярно-трубчатое строение. В позднем фетальном периоде по сравнению с промежуточным фетальным периодом площадь желез увеличилась в 1,1 раза ($p < 0,05$). При этом незначительном увеличении удельной площади железистой паренхимы в органе преобразование развивающихся желез происходит преимущественно за счет их канализации (площадь про-

светов желез увеличивается в 3,8 раза – $p < 0,05$). В концевых отделах желез в позднем фетальном периоде по сравнению с промежуточным фетальным периодом происходит преобразование секреторного эпителия из плоского в кубический и увеличение высоты эпителиоцитов в 1,2 раза ($p < 0,05$). Эпителий, выстилающий концевые отделы желез в этом возрасте не отличается от эпителия простатических проточков. Формирующиеся концевые отделы желез неплотно окружены разнонаправленными пучками гладких миоцитов.

В участках желез со сформированными простатическими проточками и формирующимися концевыми отделами количество апоптотных телец преобладало в ближайших к уретре отделах проточков, в сравнении с их участками возле концевых отделов и в самих концевых отделах. Это дало нам основание предположить, что апоптотные тельца выводятся из просвета простатических проточков путем экстррузии.

Выводы

1. Преобразование желез простаты в пренатальном периоде происходит в определенной последовательности: образование эпителиальных тяжей, их канализация путем апоптоза с формированием эпителиальных трубочек и простатических проточков и формирование концевых отделов желез простаты из этих проточков.

2. В пренатальном периоде конструкция и ориентация гладкомышечных пучков вокруг желез не может обеспечить эвакуацию содержимого желез простаты.

Перспективы дальнейших исследований

Работа является разделом научной темы Структурная организация простаты человека в онтогенезе и при развитии патологии.

Литературные источники References

1. Brossner C, Petritsch K, Fink K, Auprich M, Madersbacher S, Adlercreutz H., Rehak P, Petritsch P. Phytoestrogen tissue levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer and their association with prostatic diseases. *Urology*. 2004;64(4):707-11.
2. Toftgard R. Two sides to cilia in cancer. *Nature Medicine*. 2009;15:994-6.
3. Mao P, Nakao K, Angrist A. Human prostatic carcinoma: an electron microscope study. *Cancer Research*. 1966;26:955-73.
4. Kumar VL, Dewan S. Alpha adrenergic blockers in the treatment of benign hyperplasia of the prostate. *International Urology and Nephrology*. 2000;32:67-71. PMID:11057776
5. Timms BG, Hofkamp LE. Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011;82(4-5):173-83. doi.org/10.1016/j.diff.2011.08.002.
6. Shapiro E. Embriologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17(3):487-93.
7. Ernst LM, Ruchelli ED, Huff DS, editors. *Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology*. New York: Springer; 2011. 414 p. doi:10.1007/978-1-4614-0019-
8. Lugin I. [Special characteristic tissual interactions in morphogenesis in organs with the heterogeneous origin of tissue components]. *The world of medicine and biology*. 2012;4(8):77-9. Russian.
9. Kolesnikov LL, Shevlyuk NN, Erofeeva LM. [Terminologia Embriologica. International terms on human embryology with official list of

Russian equivalents]. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2014. 417 p. Russian.

10. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*. 2012;9:671-5.

11. Mytsik AV. [Using the ImageJ program for automatic morphometry in histological studies]. *Omsk Scientific Herald*. 2011;2(100):187-9. Russian.

12. Skibo YV, Abramova ZI. [Methods for the study of programmed cell death. Educational and

methodological manual for masters at the rate of "Theory of apoptosis"]. Kazan: FGAOU VPO KFU; 2011. 61 p. Russian.

13. Schoenwolf GC, Larsen WJ. *Larsen's Human Embryology*. 4th. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. 712 p.

14. Kellokumpu-Lehtinen P, Santti R, Pelliniemi LJ. Correlation of early cyto differentiation of the human fetal prostate and Leydig cells. *Anatomical Record*. 1980;196:263-73. PMID:7406220

Петько И.А., Усович А.К. Формирование и преобразование желез и мышечной ткани простаты плодов человека.

РЕФЕРАТ. В настоящее время в литературе имеется противоречивая информация о протекании процессов морфогенеза простаты человека. Более пристальное изучение процессов морфогенеза в патологически неизменной простате могут облегчить понимание возникновения атипичных форм желез и мышечных пучков. **Цель работы.** Исследовать в простате плодов человека формирование и преобразование желез и мышечной ткани. **Материалы и методы.** Проведено морфометрическое исследование на 19 простатах плодов человека от 14 до 40 недель внутриутробного развития. **Результаты.** Установлено, что преобразование эпителиальных тяжей в железистые трубочки не сопровождается увеличением их площади, так как образование просвета происходит путем апоптоза. Прослежены основные этапы преобразований эпителиальных тяжей в типичные альвеолярно-трубчатые железы. При этом незначительном увеличении удельной площади железистой паренхимы в органе преобразование развивающихся желез происходит преимущественно за счет их канализации (удельная площадь просветов желез увеличивается в 3,8 раза – $p < 0,05$). **Выводы.** Преобразование желез простаты в пренатальном периоде происходит в определенной последовательности: образование эпителиальных тяжей, их канализация путем апоптоза с формированием эпителиальных трубочек и простатических протоков и формирование концевых отделов желез простаты из этих протоков. В пренатальном периоде конструкция и ориентация гладкомышечных пучков вокруг желез не может обеспечить эвакуацию содержимого желез простаты.

Ключевые слова: простата, эпителий, мышечная ткань, железы, апоптоз.

Петько І.А., Усович А.К. Формування і перетворення залоз і м'язової тканини в простаті плодів людини.

РЕФЕРАТ. В даний час в літературі є суперечлива інформація про протікання процесів морфогенезу простати людини. Більш пильне вивчення процесів морфогенезу в патологічно незмінній простаті можуть полегшити розуміння виникнення атипичних форм залоз і м'язових пучків. **Мета роботи.** Дослідити в простаті плодів людини формування і перетворення залоз і м'язової тканини. **Матеріали та методи.** Проведено морфометричне дослідження на 19 простатах плодів людини від 14 до 40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. **Результати.** Встановлено, що перетворення епітеліальних тяжів в залозисті трубочки не супроводжується збільшенням їх площі, так як утворення просвіту відбувається шляхом апоптозу. Простежено основні етапи перетворень епітеліальних тяжів в типові альвеолярно-трубчасті залози. При цьому незначному збільшенні питомої площі залозистої паренхіми в органі перетворення залоз, що розвиваються, відбувається переважно за рахунок їх каналізації (питома площа просвітів залоз збільшується в 3,8 рази - $p < 0,05$). **Висновки.** Перетворення залоз простати в пренатальному періоді відбувається в певній послідовності: утворення епітеліальних тяжів, їх каналізація шляхом апоптозу з формуванням епітеліальних трубочок і простатичних протоків і формування кінцевих відділів залоз простати з цих протоків. У пренатальному періоді конструкція і орієнтація гладких пучків навколо залоз не може забезпечити евакуацію вмісту залоз простати.

Ключові слова: простата, епітелій, м'язова тканина, залози, апоптоз.