

## ФОРМИРОВАНИЕ И ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛЕЗ ПРОСТАТЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ И НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

© 2019 г. И. А. Петько<sup>а</sup>, А. К. Усович<sup>а, \*</sup>

<sup>а</sup>Учреждение образования “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет” Республика Беларусь, 210009 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

\*E-mail: usovicha@mail.ru

Поступила в редакцию 27.09.2018 г.

После доработки 22.11.2018 г.

Принята к публикации 26.11.2018 г.

Цель настоящего исследования – определение морфометрических параметров эпителиальных тяжей, простатических проточков, концевых отделов желез простаты человека, выстилающего их эпителия, формы желез на протяжении пренатального и неонатального периодов. Исследование выполнено на серийных гистологических срезах тазовой области 47 предплодов и плодов человека, 10 простат мальчиков раннего и позднего неонатальных периодов. Изучены форма и размеры концевых отделов желез и их просветов, эпителиоцитов эпителиальных тяжей, концевых отделов желез и простатических проточков. Результаты показали, что образование и канализация эпителиальных тяжей простаты определялись уже в раннем фетальном периоде. Образование простатических проточков не сопровождалось увеличением их общей площади, а было результатом дифференцировки эпителиальных клеток и апоптоза. Установлены изменения размера и формы концевых отделов желез простаты у новорожденных по сравнению с фетальными периодами. Вывод. Формирование концевых отделов желез простаты происходит непосредственно из эпителиальных тяжей, а последовательно: эпителиальные тяжи преобразуются в простатические проточки, из которых формируются концевые отделы желез.

**Ключевые слова:** развитие простаты, эпителий, железы, эпителиальный тяж, простатический проточек, апоптоз

DOI: 10.1134/S0475145019020034

### ВВЕДЕНИЕ

Данные о формировании и преобразованиях желез простаты человека из эпителиальных тяжей в сложные альвеолярно-трубчатые железы, особенности их роста и динамики развития в течение пренатального онтогенеза и у новорожденных многочисленны, но фрагментарны и не систематизированы (Лугин, 2009; Троценко, 2009; Лысяков, 2010; Евтушенко, 2011). Уточнение сроков появления и формирования тех или иных структур является важным для наблюдения за правильным развитием мочеполового аппарата плода (Ахтемиичук, 2012). Развитие патологических изменений, в том числе и в простате, может быть следствием нарушенного процесса развития органа (Shapiro, 1990). Наряду с иммуногистохимическими методами в биомедицинские исследования по определению степени развития патологических изменений желез внедряются методы определения факторов формы (Sparks et al., 2013). Данных о таких показателях в неизменных патологией железах, в том числе и в простате, не опубликовано. Целью данной работы явилось

определение морфометрических параметров эпителиальных тяжей, простатических проточков, концевых отделов желез простаты человека, выстилающего их эпителия, формы желез на протяжении пренатального и неонатального периодов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на серийных гистологических сагиттальных, фронтальных и горизонтальных срезах предплодов и плодов человека 14.0–108.0 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) из эмбриологической коллекции кафедры нормальной анатомии учреждения образования “Белорусский государственный медицинский университет”, а также на простатах плодов человека и мальчиков раннего и позднего неонатальных периодов (табл. 1, 2), полученных в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 “О погребении и похоронном деле” в редакции закона № 2/2235 от 09.01.15 и разрешено независимым этическим комитетом УО ВГМУ (протокол № 2 от 07.05.2018). Сведения о причине смерти и наличии патологи-

**Таблица 1.** Распределение материала исследования по возрастным группам

| Возрастной период               | Предплоды | Ранний<br>фетальный<br>период | Средний<br>фетальный<br>период | Поздний<br>фетальный<br>период | Ранний<br>неонатальный<br>период | Поздний<br>неонатальный<br>период |
|---------------------------------|-----------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Количество<br>изученных случаев | 15        | 16                            | 12                             | 7                              | 7                                | 3                                 |

**Таблица 2.** Размеры желез простаты в промежуточном и позднем фетальном, раннем и позднем неонатальном периодах М (1st Qu; 3rd Qu, мкм)

| Возрастные периоды  | Промежуточный<br>фетальный период | Поздний фетальный<br>период | Ранний<br>неонатальный период | Поздний<br>неонатальный период |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Высота эпителия, мкм  | 12.74<br>(10.1; 15.7)             | 15.5*<br>(12.2; 18.97)      | 12.5*<br>(9.4; 16.4)          | 14.8*<br>(11.9; 18.1)          |
| Площадь эпителиальных<br>тяжей, мкм <sup>2</sup>                | 4244<br>(2981; 6758)              | 4516<br>(3100; 7244)        | 4466<br>(3027; 6682)          | 4427<br>(2372; 8682)           |
| Площадь концевой<br>отдела железы, мкм <sup>2</sup>             | 4769<br>(3247; 7535)              | 5967*<br>(4092; 9562)       | 5002*<br>(3390; 7484)         | 5136*<br>(2751; 10072)         |
| Площадь просвета<br>концевой отдела<br>железы, мкм <sup>2</sup> | 149<br>(95; 289)                  | 565*<br>(301; 987)          | 241*<br>(150; 551)            | 852*<br>(465; 1425)            |

Примечание. Результаты представлены в виде М (1st Qu; 3rd Qu), где М – медиана, 1st Qu – первый квартиль, 3rd Qu – третий квартиль.

ческих изменений новорожденных взяты из протоколов патологоанатомического исследования. Определение возраста эмбрионов и плодов осуществляли по их теменно-копчиковой длине в соответствии с таблицами Хватова (Хватов и др., 1969). Материал сгруппирован в возрастные группы согласно международной эмбриологической терминологии (Колесников и др., 2014).

Серийные гистологические срезы эмбриологической коллекции академика Д.М. Голуба (УО БГМУ) импрегнированы азотнокислым серебром по методу Бильшовского–Буке, окрашены гематоксилином и эозином. Полученные авторами статьи простаты после фиксации разрезали в сагиттальной, фронтальной, горизонтальной плоскостях и заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 5 мкм, изготовленные на ротационном микротоме Leica RM 2125 RT (Германия), окрашивали гематоксилином – эозином и фукселином по Hart.

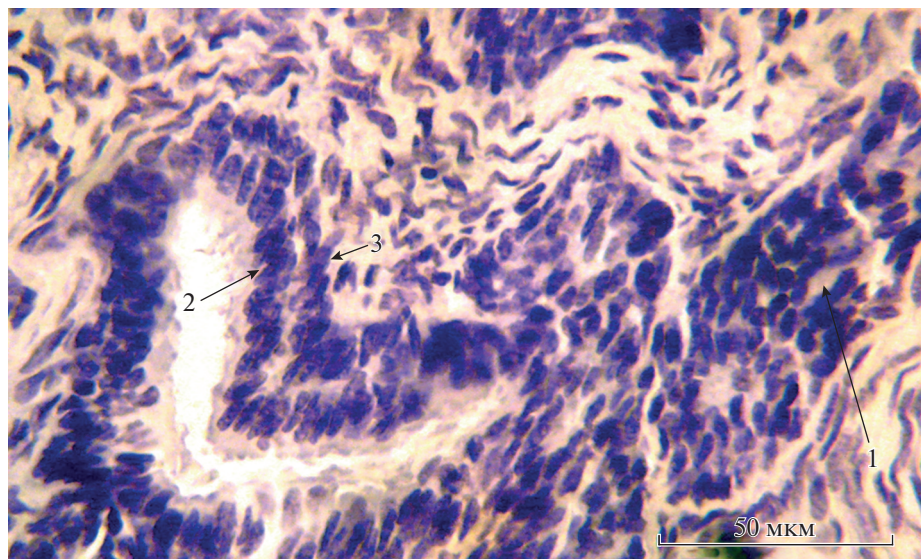
Окрашенные препараты исследованы под микроскопом Leica DM 2000 (Германия) с фотонасадкой при суммарном увеличении 100, 200, 400. С помощью цифровой камеры “Leica D-LUX 3” (Германия) изготовлены микрофотографии исследованных областей. Обработку полученных микрофотографий желез простаты выполнили в программе Image Fiji, используя набор стандартных инструментов и плагинов, позволяющих изменять резкость, контрастность изображений, сглаживание, устранение “шумов” и разделение

цветного изображения по цветовым каналам. Затем при помощи плагина Trianable Weka Segmentation изображения были сегментированы, получены их двоичные маски. Все обработанные изображения были откалиброваны с использованием стандартного объект-микрометра.

Применяли морфологический способ верификации апоптоза клеток на окрашенных гистологических препаратах с использованием критериев апоптоза, согласно рекомендациям Скибо (Скибо, 2011).

Проводили морфометрическое исследование, включающее измерение концевых отделов желез, площади их просветов, высоты эпителия. Оценку факторов формы концевых отделов желез и их просветов определяли, используя показатели округлости (Худоерков, 2013) и диаметр Фере (Мыщик, 2011).

Проверка статистических гипотез выполнена в программах “Statistica 10.0” и “Microsoft Excel 2007”. Проверку статистической однородности выборок проводили 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  $p < 0.05$ .



**Рис. 1.** Препарат простаты плода (17 нед.). Окраска гематоксилином и эозином. 1. Эпителиальный тяж с плотно прилегающими друг к другу эпителиальными клетками. Эпителиоциты содержат большие ядра без признаков поляризации. 2. Эпителиоциты простатического проточка с базально-расположенными ядрами. 3. Базальные эпителиоциты простатического проточка.

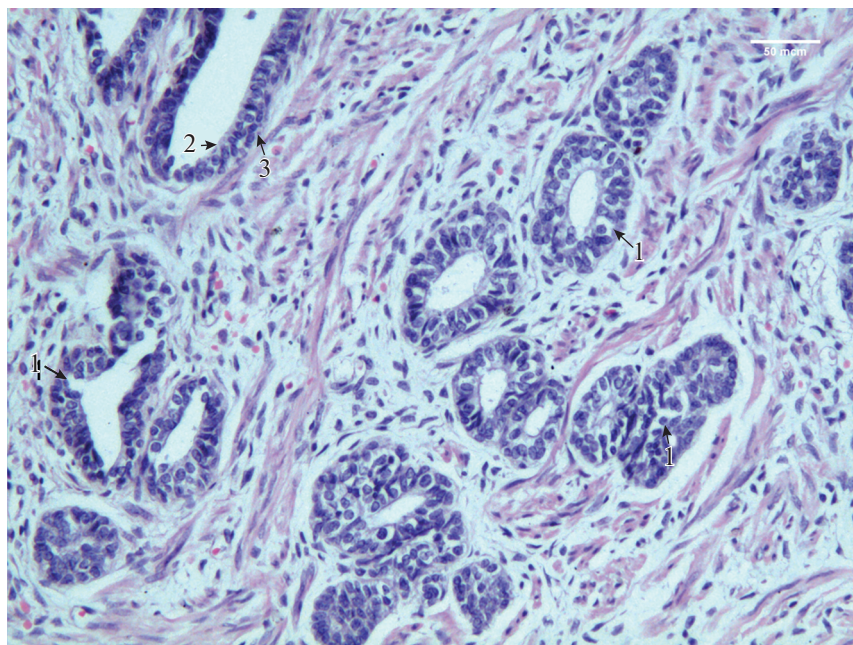
### РЕЗУЛЬТАТЫ

У плодов 7–10 нед. (21–57 мм ТКД) в области закладки будущей простаты ниже шейки формирующегося мочевого пузыря на уровне впадения в уrogenитальный синус мезонефральных протоков эпителиальных зачатков простаты не было обнаружено.

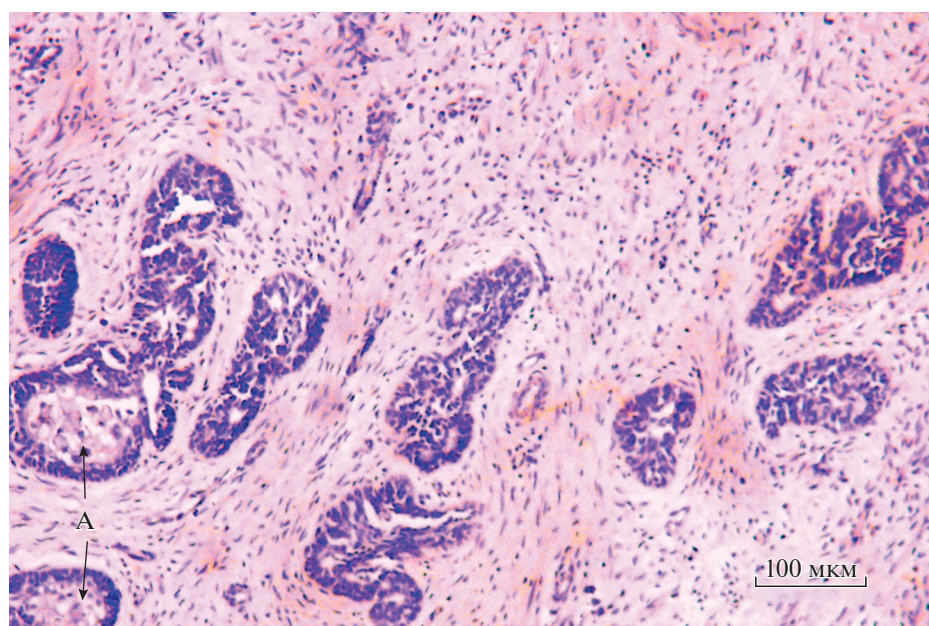
На 11 нед. развития плодов по бокам от уrogenитального синуса ниже закладки шейки мочевого пузыря в сгущении мезенхимы выявлялись эпителиальные тяжи, которые раньше всего располагались в области задней и заднелатеральной стенок закладки уrogenитального синуса. В раннем фетальном периоде во всех областях простаты наряду с эпителиальными тяжами, представляющими собой многоклеточные конструкции, образованные плотно прилегающими друг к другу эпителиальными клетками, ограниченными базальной мембраной, обнаруживались тяжи с щелевидными просветами, эпителиальные трубочки с просветами различного размера, формы и простатические проточки (рис. 1). В тяжах эпителиальные клетки содержали большие ядра и не имели признаков полярности по отношению к базальной мембране. Как правило, ближе к центру в некоторых эпителиальных тяжах и эпителиальных трубочках обнаруживались эпителиоциты с характерными для апоптоза изменениями в морфологии ядер и цитоплазмы: маргинация хроматина, пикноз в ядрах, изменения окрашивания цитоплазмы, просветы между отдельными эпителиальными клетками вследствие потери межклеточного контакта (рис. 2).

В эпителиальных образованиях с просветом наблюдалась слабо окрашенная апикальная часть клетки и поляризация ядер по отношению к базальной мембране. Признаки канализации эпителиальных тяжей и типичные простатические проточки в простате обнаруживались на разных расстояниях от формирующейся уретры на протяжении всех фетальных и неонатальных периодов. Простатические проточки, в отличие от эпителиальных тяжей с признаками канализации, были выстланы двухрядным эпителием с базально расположенными ядрами. Внутренний слой клеток, как правило, был образован кубическими или плоскими эпителиоцитами. В простатических проточках простаты в позднем фетальном и неонатальном периодах внутри просвета простатических проточков, расположенных ближе к уретре, наблюдали конгломераты апоптозных клеток (рис. 3).

В простате плодов промежуточного фетального периода выявляли сформированные концевые отделы желез первого и второго порядков. Образовавшиеся железы имели типичное альвеолярно-трубчатое строение, их концевые отделы были выстланы двухрядным эпителием. Высота эпителия, выстилающего концевые отделы желез, достоверно увеличивалась в позднем фетальном периоде по сравнению с промежуточным фетальным и уменьшалась в раннем неонатальном периоде (табл. 3). Площадь сечения эпителиальных тяжей не изменялась на протяжении фетальных и неонатальных периодов ( $p > 0.05$ ). Площадь концевых отделов и их просветов увеличивалась в позднем фетальном периоде по сравнению с проме-



**Рис. 2.** Препарат простаты плода (38 нед.). Окраска гематоксилином и эозином. 1. Клетка с признаками карнопикноза ядра и просветленной цитоплазмой (апоптотная клетка). 2. Кубические эпителиоциты простатического проточка. 3. Базальные эпителиоциты.



**Рис. 3.** Препарат простаты новорожденного мальчика (2 сут). Окраска гематоксилином и эозином. А — конгломераты апоптотных клеток в просветах простатических проточков.

жуточным периодом ( $p < 0.05$ ), и уменьшалась в раннем неонатальном периоде ( $p < 0.05$ ). В фетальные и неонатальные периоды наблюдалось изменение формы просветов концевых отделов желез ( $p < 0.05$ ). Форма желез статистически достоверно изменялась только у новорожденных по сравнению с фетальными периодами ( $p < 0.05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что образование простатических проточков начинается уже в раннем неонатальном периоде. Их формирование не сопровождается увеличением площади и является результатом дифференцировки

**Таблица 3.** Факторы формы желез простаты и их просветов М (1st Qu; 3rd Qu)

| Возрастные периоды                            | Промежуточный фетальный период | Поздний фетальный период | Ранний неонатальный период | Поздний неонатальный период |
|---|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Округлость концевых отделов желез             | 0.74<br>(0.66; 0.80)           | 0.79<br>(0.65; 0.82)     | 0.82*<br>(0.69; 0.89)      | 0.69*<br>(0.46; 0.71)       |
| Округлость просветов концевых отделов желез   | 0.70<br>(0.57; 0.78)           | 0.64<br>(0.49; 0.76)     | 0.77*<br>(0.4; 0.7)        | 0.59*<br>(0.54; 0.80)       |
| Диаметр Фере концевых отделов желез           | 105<br>(86; 124)               | 112<br>(84; 148)         | 102<br>(75; 125)           | 110<br>(80; 171)            |
| Диаметр Фере просветов концевых отделов желез | 20<br>(14; 34)                 | 72*<br>(42; 11)          | 22*<br>(17; 36)            | 47*<br>(34; 68)             |

эпителиальных клеток и апоптоза. Дифференцировка эпителиальных клеток выражается в смещении ядер к базальной поверхности клетки.

В отличие от предыдущих предположений о том, что канализация эпителиальных тяжей является результатом сегрегации базальных и секреторных эпителиальных клеток (Hayward et al., 1996), мы считаем, что канализация протоков простаты имеет сходство с канализацией других желез, например, молочных (Mailleux et al., 2008). Наши наблюдения согласуются с исследованиями развития простаты крыс, в которых также показано, что при канализации проточковой системы простаты апоптоз клеток встречается в центре эпителиальных тяжей простаты (Bruni-Cardoso et al., 2007; Лугин, 2012). В нашем исследовании признаки канализации эпителиальных тяжей в простатические проточки, обнаружены в разных участках простаты плодов и новорожденных мальчиков, что согласуется с данными Бруни-Кардозо, полученными на простатах новорожденных мышей (Bruni-Cardoso, 2007). Это не соответствует предположению Маркер о том, что процесс канализации должен происходить в проксимально-дистальном направлении (Маркер et al., 2003). В сформированных простатических проточках конгломераты апоптозных клеток наблюдались ближе к уретре. Это позволило нам предположить, что их удаление из протоковой системы простаты происходит путем экстррузии.

Выявленное в простате новорожденных по сравнению с поздним фетальным периодом уменьшение площади концевых отделов желез и их просветов, уменьшение высоты выстилающего их эпителия согласуются с данными Евтушенко (Евтушенко и др., 2013) об уменьшении железистой паренхимы у новорожденных. Вероятно, это связано с уменьшением концентрации мужских половых гормонов после рождения мальчиков (Скородок и др., 1984).

Таким образом, формирование концевых отделов желез простаты происходит непосредственно из эпителиальных тяжей, а последова-

тельно: эпителиальные тяжи преобразуются в простатические проточки, из которых формируются концевые отделы желез.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

*Ахтемичук Ю.Т.* Актуальность наукових досліджень у галузі перинатальної анатомії // Неонатологія, хірургія та перинат. мед. 2012. Т. II. № 1(3). С. 15–21.

*Евтушенко В.М., Сырцов В.К., Зидрашко Г.А. и др.* Особенности структурно-функциональной организации стромальных и железистых элементов предстательной железы человека в пренатальном и постнатальном онтогенезе // Український морфологічний альманах. 2011. Т. 3. № 9. С. 106–108.

*Лугин И.А.* Особенности межтканевых взаимодействий в процессах морфогенеза органов с гетерогенным происхождением тканевых компонентов // Світ медицини та біології. 2012. Т. 8. № 4. С. 77–79.

*Лысяков С.Н.* Характеристика простаты плодов человека 20–21 нед. внутриутробного развития // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 12. С. 41–42.

Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов / Под ред. Колесникова Л.Л., Шевлюка Н.Н., Ерофеевой Л.М. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2014. 417 с.

*Мыщик А.В.* Использование программы ImageJ для автоматической морфометрии в гистологических исследованиях // Омский научный вестник. 2011. Т. 100. № 2. С. 187–189.

*Скибо Ю.В., Абрамова З.И.* Методы исследования программируемой клеточной гибели: Учебно-методическое пособие для магистров по курсу “Теория апоптоза”. Казань: ФГАОУ ВПО КФУ, 2011. 61 с.

*Скородок Л.М., Савченко О.Н.* Нарушения полового развития у мальчиков. М.: Медицина, 1984. 238 с.

*Троценко Б.В., Лугин И.А.* Региональная гетерогенность мезенхимы в процессах морфогенеза предстательной железы у плодов человека и крысы // Морфологія. 2009. Т. 3. № 3. С. 126–130.

*Хватов Б.П., Шаповалов Ю.Н.* Ранний эмбриогенез человека и млекопитающих: пособие. Симферополь, 1968. 183 с.

*Худоерков Р.М.* Методы компьютерной морфометрии в нейроморфологии. М.: ФГБУ “НЦН” РАМН, 2014. 53 с.

- Bruni-Cardoso A., Carvalho H.F.* Dynamics of the epithelium during canalization of the rat ventral prostate // *Anat Rec.* 2007. V. 290. P. 1223–1232.
- Hayward S.W., Baskin L.S., Haughney P.C.* Epithelial development in the rat ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle // *Acta Anat.* 1996. V. 155. P. 81–93.
- Mailleux A.A., Overholtzer M., Schmelzle T. et al.* BIM regulates apoptosis during mammary ductal morphogenesis, and its absence reveals alternative cell death mechanisms // *Dev. Cell.* 2007. № 12. P. 221–234.
- Marker P.C., Donjacour A.A., Dahiya R. et al.* Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development // *Dev. Biol.* 2003. V. 253. P. 165–174.
- Shapiro E.* Embriologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia // *Urol. Clin. North. Am.* 1990. V. 1. № 17, № 3. P. 487–493.
- Sparks R., Madabhushi A.* Explicit shape descriptors: Novel morphologic features for histopathology classification // *Medical Image Analysis.* 2013. V. 17. № 8. P. 997–1009.

## Formation and Transformation of Human Prostate Glands in the Prenatal and Neonatal Periods

I. A. Piatsko<sup>1</sup> and A. K. Usovich<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup>*Educational establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”,  
Vitebsk, 210009 Republic of Belarus*

\*E-mail: usovicha@mail.ru

Received September 2, 2018; Revised November 22, 2018; Accepted November 26, 2018

The purpose of this study is to determine the morphometric parameters of epithelial cords, prostatic ducts, end pieces of the glands of the human prostate, lining their epithelium, gland forms during the prenatal and neonatal periods. The study has been performed on serial histological sections of the pelvic region of 47 embryos and human fetuses, 10 prostate boys of the early and late neonatal periods. The shape and sizes of the end pieces of the glands and their lumens, epithelial cells, epithelial cords, end sections of the glands and prostatic ducts have been studied. The results have showed that the formation and canalization of epithelial cords of the prostate were already determined in the early fetal period. The formation of prostatic ducts was not accompanied by an increase in their total area and was the result of differentiation of epithelial cells and apoptosis. Changes in the size and shape of the end pieces of the prostate glands in newborns compared with fetal periods have been established. Conclusion. The formation of the end pieces of the prostate glands does not occur directly from the epithelial cords, but sequentially: epithelial cords are transformed into prostatic ducts, from which end pieces of the glands are formed.

*Keywords:* prostate development, epithelium, glands, epithelial cord, prostatic ducts, apoptosis