

© И. А. Петько, А. К. Усович, 2019
УДК 611.637:612.64

И. А. Петько, А. К. Усович

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕВЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛЕЗ ПРОСТАТЫ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА И У НОВОРОЖДЕННЫХ МАЛЬЧИКОВ

Кафедра анатомии человека (зав. — проф. А. К. Усович), Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Цель — провести морфометрическую оценку концевых отделов желез простаты человека, эпителия, выстилающего железы, формы желез на протяжении пренатального периода и у новорожденных детей.

Материал и методы. Исследование выполнено на серийных гистологических срезах тазовой области 47 эмбрионов и плодов человека, простаты 7 новорожденных детей. Изучены форма и размеры концевых отделов желез и их просветов, эпителиоцитов концевых отделов желез и выводных протоков.

Результаты. Обнаружены изменения размеров и формы концевых отделов желез и их просветов. Преобразование эпителиальных тяжей в железистые трубочки не сопровождается увеличением их площади, так как образование просвета происходит путем апоптоза клеток.

Выводы. Установлено увеличение высоты эпителия концевых отделов желез на протяжении пренатального периода и его уменьшение у новорожденных мальчиков.

Ключевые слова: простата, железы, эпителий, апоптоз, фетальный период

Простата (Пр) является органом смешанного генеза, в формировании которого принимают участие производные различных эмбриональных зачатков [11]. Однако периоды начала формирования Пр, как органа, до настоящего времени четко не определены. Сведения о формировании желез Пр человека, особенностях их становления, роста и динамики развития в течение пренатального онтогенеза и у новорожденных фрагментарны и не систематизированы [2–5, 7]. Вместе с тем, для перинатологии является важным уточнение сроков появления и формирования тех или иных структур для наблюдения за правильным развитием мочеполового аппарата плода [1], а развитие патологических изменений — это часто нарушенный процесс развития органа [12]. Разрабатываемые в последние годы компьютерные методы определения факторов формы внедряются в биомедицинские исследования по определению степени развития патологических изменений желез [14]. Однако сведения о морфометрических показателях в не измененных патологией (нормальных) железах, в частности в Пр, в настоящее время отсутствуют. Цель данной работы — провести морфометрическую оценку концевых отделов желез (КОЖ) Пр человека и эпителия, выстилающего железы, формы

желез на протяжении пренатального периода и у новорожденных.

Материал и методы. Ранние этапы формирования Пр с 7-й до 14-й недели внутриутробного развития исследовали на серийных гистологических сагиттальных, фронтальных и горизонтальных срезах тазовой области эмбрионов и плодов человека 16,0–108,0 мм теменно-копчиковой длины (ТКД), окрашенных гематоксилином — эозином, импрегнированных азотнокислым серебром по методу Бильшовского—Буке, полученных из эмбриологической коллекции БГМУ, а также на Пр плодов человека 17–40 нед внутриутробного развития и Пр мальчиков раннего неонатального периода. Клинический материал получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55–3 «О погребении и похоронном деле» в редакции закона № 2/2235 от 09.01.2015 г. (табл. 1). Сведения о причинах смерти и наличии патологических изменений у новорожденных детей взяты из протоколов патологоанатомического исследования. Возраст эмбрионов и плодов определяли на основании их ТКД, используя сводные таблицы Б. П. Хватова, Ю. Н. Шаповалова [8]. Исследованный материал сгруппирован в возрастные группы согласно Международной эмбриологической терминологии.

Исследования были одобрены независимым этическим комитетом УО ВГМУ (протокол № 2 от 07.05.2018 г.). Препараты эмбрионов, Пр плодов и новорожденных детей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, 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, ФРГ). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином — эозином, азокармином

Сведения об авторах:

Петько Ирина Александровна (e-mail: irina.petko.75@mail.ru), Усович Александр Константинович (e-mail: usovicha@mail.ru), кафедра анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

Количество обследованного материала в возрастных группах

Возрастной период				
Эмбрионы	Ранний фетальный	Средний фетальный	Поздний фетальный	Новорожденные дети
15	16	12	7	7

по Heidenhain и фукселином по Hart. При помощи цифровой камеры «Leica D-LUX 3», микроскопа Leica DM 2000 с фотонасадкой (Leica, ФРГ) проводили фотографирование различных участков светового поля Пр при суммарном увеличении 100, 200, 400. Полученные микрофотографии желез Пр обрабатывали в программе Image Fiji [13].

Морфометрическое исследование включало измерение площади КОЖ, площади их просветов, высоты эпителия. Для оценки качественных характеристик формы КОЖ и их просветов определяли округлость, соотношение сторон, диаметр Фере [9]. Округлость желез и их просветов оценивали по формуле: округлость = $4\pi \times (\text{площадь}/\text{периметр})^2$.

Значение округлости, равное 0, формально соответствует бесконечно вытянутому многоугольнику. Значение, равное 1, соответствует идеальному кругу. Соотношение сторон — это отношение длинной оси объекта к его короткой оси. Диаметр Фере — это расстояние между касательными к контуру изображения, проведенными параллельно направлению просмотра.

Проверку статистических гипотез проводили при использовании программного обеспечения Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0. Значение исследуемых объектов отличалось от нормального распределения (тест Шапиро—Уилка). Проверку статистической однородности выборок выполняли 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 исследования. На 7-й неделе эмбриогенеза (22,0–24,0 мм ТКД) в тазовой области обнаруживали урогенитальный синус (УС) в виде изогнутой трубки без видимого разграничения его на мочевой пузырь и мочеиспускательный канал с незначительным расширением в его краниальной части. Эмбрионы 8 нед (25,0–28,0 мм ТКД) имели равномерно суженую каудальную часть УС и отчетливое расширение в его краниальной части. В 9 нед пренатального развития (37,0–41,0 мм ТКД) на задней стенке УС на уровне впадения мезонефральных протоков отчетливо определялся синусный бугорок, из которого развивается семенной бугорок (часть гребня мочеиспускательного канала). Краниальнее появился выступ, на месте которого в дальнейшем формировалась шейка мочевого пузыря (рис. 1).

В этом возрасте первыми признаками начинающей формироваться Пр являлись скопле-

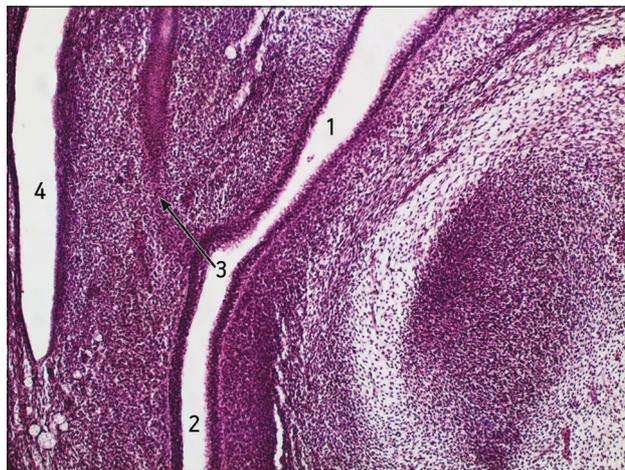


Рис. 1. Сagitальный разрез каудального конца тела зародыша. Зародыш длиной 27 мм (9 нед).

1 — мочевой пузырь; 2 — урогенитальный синус; 3 — парамезонефральные протоки; 4 — прямая кишка. Окраска гематоксилином — эозином. Об. 10, ок. 10



Рис. 2. Поперечный разрез каудального конца тела зародыша. Зародыш длиной 39 мм (10 нед).

1 — прегенитальный синус; 2 — мезонефральный проток; 3 — мезенхима простаты. Импрегнация серебром по методу Бильшовского—Буке. Об. 10, ок. 4

ния мезенхимы вокруг УС в области, образующей шейки мочевого пузыря. Мезенхима располагалась вокруг развивающейся уретры в форме переднего и заднего скопления мезенхимных клеток. Мезонефральные протоки открывались на задней стенке УС латеральнее отверстия соединившихся парамезонефральных протоков (рис. 2). На 11-й неделе эмбриогенеза

(64,0–75,0 мм ТКД) по бокам от УС ниже закладки шейки мочевого пузыря появлялись клеточные тяжи, развивающиеся из двух источников: эпителия мезонефрального протока и тазовой части УС, которые в дальнейшем преобразовывались в простатическую часть мочеиспускательного канала. Указанные тяжи, состоящие из нескольких рядов эпителиальных клеток, появлялись раньше всего в области задней стенки закладки мочеиспускательного канала. У плодов в возрасте 12 нед (77,0–79,0 мм ТКД) внутри эпителиальных тяжей (ЭТ) появлялись щелевидные просветы, которые, увеличиваясь в размере, приобретали округлую форму. В них определялся многорядный эпителий. В некоторых из них выявлялись участки апоптоза. В этом возрасте были выявлены КОЖ только первого порядка. В 17 нед внутриутробного развития (133,0–148,0 мм ТКД) КОЖ и выводные протоки желез Пр со сформированным просветом были выстланы двухрядным кубическим эпителием. Статистически значимых различий в высоте эпителия выводных протоков и КОЖ не обнаружено ($p=0,91$).

У плодов 9–13 нед (ранний фетальный период — до 90,0 мм ТКД) в Пр визуально наблюдалось преобладание количества ЭТ над числом сформированных КОЖ. Площадь ЭТ была в 1,1 раза меньше ($p<0,05$) площади КОЖ (табл. 2). В конце раннего фетального периода в железах простаты было выявлено формирование КОЖ первого и второго порядка.

В 13–27 нед (промежуточный фетальный период) размеры ЭТ значимо не отличались ($p=0,6$) от таковых в раннем фетальном периоде. Было установлено увеличение в 1,2 раза ($p<0,05$) высоты эпителия и в 1,1 раза ($p<0,05$) площади КОЖ по сравнению с таковым в раннем фетальном периоде.

В 28–40 нед (поздний фетальный период) обнаруживались как сформировавшиеся альвеолярно-трубчатые железы с разветвленными КОЖ первого и второго порядка, так и ЭТ без визуально определяемого просвета. Для позднего фетального периода по сравнению с предыдущим периодом установлено статистически значимое увеличение площади просвета КОЖ в 3,5 раза ($p<0,05$). Значимых различий в высоте эпителия КОЖ и площади ЭТ по сравнению с таковыми в предыдущем периоде не было выявлено ($p=0,83$).

Показатели, количественно характеризующие форму КОЖ и форму просветов КОЖ (округлость, соотношение сторон, диаметр Фере), статистически значимо различались между ранним и поздним фетальными периодами ($p<0,001$) (табл. 3).

В Пр новорожденных детей сохранялись ЭТ, размеры которых значимо не изменялись. Часть КОЖ, располагающихся на периферии органа, были выстланы двухрядным эпителием. В просветах некоторых из них обнаруживались участки апоптоза клеток в виде апоптозных телец (рис. 3).

Выводные протоки и КОЖ, расположенные ближе к мочеиспускательному каналу, были выстланы однослойным плоским эпителием. Железы имели альвеолярно-трубчатое строение с КОЖ первого, второго, третьего порядка. Размеры просветов КОЖ, высота эпителия значимо уменьшались в сравнении с таковыми в позднем фетальном периоде ($p<0,05$).

Обсуждение полученных данных. Проведенное исследование показало, что органогенез Пр проявляется в сгущении мезенхимы вокруг формирующейся простатической части уретры в 9–11 нед внутриутробного развития, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [2, 11]. Формирование

Таблица 2

Морфометрические показатели железистой паренхимы простаты, М (1st Qu; 3rd Qu, мкм)

Показатели	Фетальные периоды			Новорожденные дети
	ранний	промежуточный	поздний	
Высота эпителия, мкм	12,74 (10,1; 15,7)	15,2 (12,1; 18,8)	16,32 (12,2; 19,6)	12,5 (9,4; 16,4)
Площадь эпителиальных тяжей, мкм ²	4244 (2981; 6758)	4516 (3100; 7244)	4466 (3027; 6682)	4427 (2372; 8682)
Площадь концевых отделов желез, мкм ²	4769 (3247; 7535)	4855 (3410; 7731)	5355 (3629; 8012)	5002 (3390; 7484)
Площадь просвета концевых отделов желез, мкм ²	149 (95; 289)	179 (111; 347)	628 (327; 1117)	241 (150; 551)

Примечание. Здесь и в табл. 3: результаты представлены в виде М (1st Qu; 3rd Qu), где М — медиана; 1st Qu — первый квартиль; 3rd Qu — третий квартиль.

Таблица 3

Факторы формы желез простаты, М (1st Qu; 3rd Qu, мкм)

Показатели	Фетальные периоды			Новорожденные дети
	ранний	промежуточный	поздний	
Округлость желез	0,7 (0,6; 0,8)	0,8 (0,6; 0,9)	0,7 (0,6; 0,8)	0,8 (0,7; 0,9)
Округлость просветов концевых отделов желез	0,7 (0,5; 0,7)	0,8 (0,6; 0,9)	0,8 (0,7; 0,8)	0,6 (0,4; 0,7)
Соотношение сторон желез	1,9 (1,6; 2,3)	1,7 (1,4; 2)	1,6 (1,3; 2,1)	1,6 (1,3; 1,9)
Соотношение сторон просветов концевых отделов желез	2,2 (1,7; 3,1)	2 (1,6; 2,9)	1,9 (1,4; 2,6)	1,7 (1,4; 2,2)
Диаметр желез Фере	105 (86; 124)	107 (87; 126)	115 (88; 138)	102 (75; 125)
Диаметр просветов концевых отделов желез Фере	20 (14; 34)	21 (16; 37)	72 (42; 111)	22 (17; 36)

желез Пр происходит из эпителиальной выстилки УС (производное энтодермы) и мезонефрального протока (производное мезодермы) путем врастания ЭТ в мезенхимную закладку на 11–12-й неделе пренатального развития [4, 10, 11]. Как показано в настоящем исследовании, уже в 12 нед внутри отдельных ЭТ между эпителиальными клетками возникают щели, постепенно увеличивающиеся в размере и изменяющие свою форму, происходит их преобразование вначале в выводные протоки, а затем в КОЖ, выстланные двухрядным эпителием. Площади ЭТ без просветов и с формирующимися просветами различной формы значимо не различаются на протяжении всего внутриутробного развития и у новорожденных детей, так как в их просветах определяются апоптозные тельца. О возможности формирования просветов в железах простаты путем апоптоза указывал и И. А. Лугин [4].

Таким образом, по нашему мнению, признаком сформировавшегося КОЖ Пр следует считать наличие двух рядов эпителиоцитов вокруг просвета. Высота эпителия, выстилающего КОЖ, увеличивается на протяжении всего пренатального периода. КОЖ и их просвет к позднему фетальному периоду изменяют форму (все характеристики формы значимо отличаются в позднем фетальном периоде по сравнению с ранним фетальным периодом). У новорожденных детей в сравнении с поздним фетальным периодом происходит уменьшение железистой паренхимы Пр [2], что, по нашему мнению, проявляется в уменьшении площади КОЖ. Кроме этого, нами выявлено, что в этот период происходит и уменьшение высоты эпителия КОЖ. Вероятно, это связано с уменьшением концентрации тестостерона после рождения мальчиков [6].

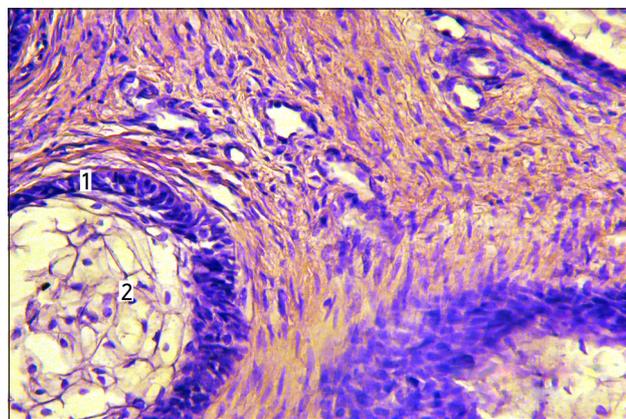


Рис. 3. Концевые отделы простаты новорожденного (10 сут).

1 — апоптозные тельца внутри формирующегося концевого отдела простаты; 2 — двухрядный эпителий. Окраска гематоксилином — эозином. Об. 20, ок. 10

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. А. П., А. К. У.

Сбор и обработка материала: И. А. П.

Статистическая обработка данных: И. А. П.

Написание текста: И. А. П., А. К. У.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахтемійчук Ю. Т. Актуальність наукових досліджень у галузі перинатальної анатомії // Неонатологія, хірургія та перинат. мед. 2012. Т. II, № 1 (3). С. 15–21 [Ahtemiychuk Yu. T. The relevance of scientific research in the field of perinatal anatomy // Neonatologiya, hirurgiya i perinatal'naya meditsina. 2012. Vol. II, № 1 (3). P. 15–12. In Russ.].
- Евтушенко В. М., Сырцов В. К., Зидрашко Г. А., Федосеева О. В., Сидорова И. В. Особенности структурно функциональной организации стромальных и железистых элементов предстательной железы человека в пренатальном и постнатальном онтогенезе // Український морфологічний альманах. 2011. № 9 (3). С. 106–108 [Yevtushenko V. M., Syrtsov V. K.,

- Zidrashko G.A., Fedoseeva O.V., Sidorova I.V. Features of the structural and functional organization of stromal and glandular elements of the human prostate during prenatal and postnatal ontogenesis // *Ukrainskii morfologicheskii al'manakh*. 2011. № 9 (3). P. 106–108. In Russ.].
3. Краснобаев В.А. Морфологические особенности мышечной ткани простаты человека в пренатальном периоде онтогенеза // *Вестник ВГМУ*. 2012. № 11 (2). С. 59–64 [Krasnobaev V.A. Morphological features of muscular tissue of the human prostate during the prenatal period of ontogenesis // *Vestnik VGMU*. 2012. № 11 (2). P. 59–64. In Russ.].
 4. Лугин И.А. Особенности межтканевых взаимодействий в процессах морфогенеза органов с гетерогенным происхождением тканевых компонентов // *Світ медицини та біології*. 2012. Т. 8, № 4. P. 77–79 [Lugin I.A. Special characteristics of tissue interactions in morphogenesis of organs with the heterogeneous origin of tissue components // *Svit meditsiny i biologii*. 2012. Vol. 8, № 4. P. 77–79. In Russ.].
 5. Лысяков С.Н. Характеристика простаты плодов человека 20–21 недели внутриутробного развития // *Современные наукоемкие технологии*. 2010. № 12. С. 41–42 [Lysyakov S.N. Characteristics of the human prostate in human fetuses at 20–21 weeks of prenatal development // *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2010. № 12. P. 41–42. In Russ.].
 6. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. М.: Медицина, 1984. 238 с. [Skorodok L.M., Savchenko O.N. Disorders of sexual development in boys. Moscow: Meditsina, 1984. 238 p. In Russ.].
 7. Троценко Б.В., Лугин И.А. Региональная гетерогенность мезенхимы в процессах морфогенеза предстательной железы у плодов человека и крысы // *Морфология*. 2009. Т. 3, вып. 3. С. 126–130 [Trotcenko B.V., Lugin I.A. Regional heterogeneity of mesenchyme in prostate morphogenesis for example the fetal development of human and rat // *Morfologiya*. 2009. Vol. 3, № 3. P. 126–130. In Russ.].
 8. Хватов Б.П., Шаповалов Ю.Н. Ранний эмбриогенез человека и млекопитающих. Симферополь, 1968. 183 с. [Khvatov B.P., Shapovalov Ju.N. Early embryogenesis of humans and mammals. Simferopol', 1968. 183 p. In Russ.].
 9. Худоевков Р.М. Методы компьютерной морфометрии в нейроморфологии. М.: ФГБУ «НЦН» РАМН, 2014. 53 с. [Khudoerkov R.M. Methods of computer morphometry in neuromorphology. M.: FGBU «NCN» RAMN, 2014. 53 p. In Russ.].
 10. Hannezo E., Scheele Colinda L.G.J., Moad M., Drogo N., Heer R., Sammpona R.S., Jacco van Rheenen, Simons B. A Unifying Theory of Branching Morphogenesis // *Cell*. 2017. Vol. 171, № 1. P. 242–255.
 11. Khmara T.V., Akhtemiichuk Yu.T., Proniaev D.V., Andriichuk A.V. Peculiar features of the glandular formations of the prostate glands in human fetuses // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2009. Vol. 8 (4). P. 62–65.
 12. Shapiro E. Embriologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia // *Urol. Clin. North. Am.* 1990. Vol. 17, № 3. P. 487–493.
 13. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis // *Nature Methods*. 2012. Vol. 9, №7. P. 671–675.
 14. Sparks R., Madabhushi A. Explicit shape descriptors: Novel morphologic features for histopathology classification // *Med. Image Anal.* 2013. Vol. 17, № 8. P. 997–1009.
- Поступила в редакцию 13.07.2018
Получена после доработки 11.10.2018

MORPHOMETRIC INDICES OF END PIECES OF PROSTATIC GLANDS DURING PRENATAL PERIOD AND IN NEWBORN BOYS

I. A. Pet'ko, A. K. Usovich

Objective — to conduct a morphometric evaluation of the end pieces of the prostatic glands, epithelium lining of the glands, and gland shape during the prenatal period and in the newborn boys.

Materials and methods. The study has been performed on serial histological sections of the pelvic region of 47 human embryos and fetuses and the prostate of 7 newborns. The shape and size of the end pieces of glands and their lumina, epithelial cells of the end pieces of the glands and excretory ducts were studied.

Results. The changes in size and shape of the end pieces of the glands and their lumina were detected. The transformation of epithelial cords into glandular tubules was not accompanied by an increase in their area, since the formation of a lumen occurred by cell apoptosis.

Conclusion. An increase in the height of the epithelium of the end pieces of the glands during the prenatal period and its decrease in the newborn boys were detected.

Key words: *prostate, glands, epithelium, apoptosis, fetal period*

Department of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 27 Frunze Av., Vitebsk 210023, Republic of Belarus