

**Б.В.Троценко**  
**И.А.Лугин**

Крымский государственный  
медицинский университет  
им. С.И.Георгиевского

**Ключевые слова:** простата, мезенхима, микроциркуляторное русло, тканевые регионы, провизорность, морфогенез.

Надійшла: 21.08.2009

Прийнята: 23.09.2009

УДК 611. – 018: 612. 112. 93: 611 .637

## **РЕГИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МЕЗЕНХИМЫ В ПРОЦЕССАХ МОРФОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА И КРЫСЫ**

*Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Закономірності пренатального і постнатального гісто - і органогенезу при типовій та атипійній імплантації» (номер державної реєстрації 0104U009463).*

**Резюме.** На плодах человека и крысы изучена региональная дифференцировка мезенхимы при органогенезе предстательной железы. Установлено, что морфогенез сосудистого эндотелия микроциркуляторного русла предстательной железы в течение пренатального развития отражает общие закономерности морфологических преобразований производных мезенхимы, что является результатом взаимодействия между эпителиальным, стромальным и сосудистым компонентами органа при формировании функциональных простатических единиц в онтогенезе. Главной из этих закономерностей является механизм формирования гемокапилляров путём агрегации клеток мезенхимы с последующей канализацией клеточных уплотнений и образованием межклеточных каналов, вдоль которых начинается развитие и дифференцировка эндотелиоцитов будущих сосудов. Васкулогенез в предстательной железе характеризуется неравномерностью и асинхронностью закладки и дифференцировки гемокапилляров в разных зонах и регионах предстательной железы, что доказывает стромальную гипотезу, согласно которой особенности распределения стромы регулируют функциональную активность эпителия.

**Морфологія.** – 2009. – Т. III, № 3. – С. 126-130.

© Б.В.Троценко, И.А.Лугин, 2009

**Trotcenko B., Lugin I. Regional heterogeneity of mesenchyme in prostate morphogenesis for example the fetal development of human and rat.**

**Summary.** The studies used the prostatic specimens of the humans and rats fetuses for examination the regional differentiation of mesenchyme during prostatic organogenesis. Fixed, that morphogenesis of vascular endothelium of microcirculatory bed in prostate gland during prenatal development have been illustrated by the general laws of morphological transformations in mesenchymic derivatives which is result of interaction between epithelial, stromal and vascular components during formation of functional prostatic units in ontogenesis The maine law is the mechanism of formation of haemocapillaries by as result of aggregation the clusters of cells in mesenchyme with formation of intercellular channels which is lined flattened primary endothelial cells with continues differentiation of the future vessels during development of prostate gland. The vasculogenesis in prostate gland is unequal and asinchronic process wich is depended from regional organization of the prostate gland that is evidenced to stromal hypothesis, in which localized areas of stroma perform different functions in regulating epithelia.

**Key words:** prostate gland, mesenchyme, microcirculatory bed, prostatic regions, provisional principle, morphogenesis.

### **Введение**

Концепция стромально-паренхиматозных взаимодействий стала основой для изучения закономерностей органогенеза и объяснения протекания морфогенетических процессов в онтогенезе человека и животных.

Возникновение учения о реактивной строме предстательной железы (Tuxhorn J.A. et al., 2002), как сложной многоуровневой системы стромального микроокружения железистого эпителия, которая поддерживает и регулирует тканевой гомеостаз в различных регионах органа,

положило начало новому осмыслению исследования органов с гетерогенным происхождением.

Как известно, структурную основу стромы предстательной железы составляют производные мезенхимы: соединительная ткань, сосуды микроциркуляторного русла и пучки гладких миоцитов. Роль мезенхимы в органогенезах в поздние периоды эмбрионального развития, а так же множественность источников её происхождения до сих пор остаются предметом научных дискуссий.

В связи с этим, вопросы о «мезенхимном резерве» и об «активной мезенхиме», которые ко-

гда-то подверглись жёсткой критике А.А.Заварзиным (1953), сегодня опять приобретают актуальность и кажутся вполне обоснованными благодаря развитию теории стволовых клеток и новых данных о реактивности соединительной ткани и стромы.

Определение особенностей регионального распределения мезенхимы и её производных в органах с гетерогенной закладкой тканевых компонентов можно исследовать методами сравнительного анализа морфогенеза у организмов далеко отстоящих друг от друга в филогенетическом ряду.

#### **Цель исследования**

Выявить органотипические особенности региональной гетерогенности мезенхимы предстательной железы у плодов человека и крысы.

#### **Материалы и методы**

В качестве материала для исследования использовали предстательные железы 30-ти плодов крыс в возрасте от 17 до 21 суток пренатального развития включая простату новорожденных и 75-ти плодов человека в возрасте от 12 недель до 36 недель пренатального периода онтогенеза.

Плоды фиксировали по общепринятым гистологическим методикам (Лили Р., 1969) с использованием забуференного нейтрального 10% формалина не менее 3-х суток. При этом у плодов извлекали комплекс тазовых органов (мочевой пузырь, простата, семенные пузырьки, семявыносящие протоки), с дальнейшей заливкой в парафин и изготовлением парафиновых блоков.

Гистологические срезы толщиной 7-8 мкм окрашивались по общепринятым методикам с использованием красителей гематоксилина и эозина, для общей топографии тканей органа и пикрофуксина по методу Ван Гизон для выявления коллагена соединительной ткани и гладких миоцитов в фиброзно-мышечной строме предстательной железы.

Материал для электронномикроскопического исследования обрабатывали по общепринятой методике (Карупу В.Я., 1984) с заливкой в смесь эпона и алардита и изготовлением полутонких и ультратонких срезов.

Кариоцитометрические исследования производили с помощью морфометрической программы "Видео ТесТ-Морфология 5.0". При этом измеряли объём ядер и клеток с определением ядерно-цитоплазматического соотношения. При вычислении объёма клеток и ядер использовалась формула:  $V = \pi / 48 \times (L + B)^3$ , где L – длинный диаметр ядра или клетки, а B – короткий диаметр ядра или клетки и вычислением натурального логарифма показателей объёма  $\lg V_c$  клетки,  $\lg V_n$  ядра, и вычисления ядерно-цитоплазматического соотношения  $\lg V_c / \lg V_n$  (по Хесину Я.К., 1987).

Измеряли ядра клеток эндотелиоцитов в сосудах микроциркуляторного русла, диаметры и

площадь ядер. Для определения количества гемоклапелларов микроциркуляторного русла на единицу площади предстательной железы производили подсчет числа гемоклапелларов в ста полях зрения (общее увеличение – 300).

Полученные данные были обработаны математическими и статистическими методами с использованием критерия Стьюдента (Лакин Г.Ф., 1990).

#### **Результаты и их обсуждение**

Сравнительный анализ формирования предстательной железы в пренатальном онтогенезе у белой крысы и человека показал, что первые признаки начала формирования органа у крыс, согласно классификации стадий онтогенеза крысы (Witschi E. 1966), обнаруживаются у плодов 16,5-20 мм на 15-18 сутки, что соответствует 31-34 стадии развития, а у человека морфогенез предстательной железы начинается у плодов 60-80 мм приблизительно на 11-12 неделе пренатального развития (Троценко Б.В., Мизин В.И., 1985)

Механизм закладки мезенхимы вокруг формирующейся уретры в выше указанных стадиях морфогенеза простаты имеет сходный характер, что проявляется в последовательном формировании четырёх уплотнений мезенхимальной природы: периуретрального, вентрального, а затем дорзального и дорзо-латерального, которые появляются на 17-18 сутки развития у крыс и 12-14 недели развития у человека.

В результате дальнейшей морфологической дифференцировки формирующиеся путём врастания эпителиальных тяжей простатические железы у крыс сохраняют обособленность четырёх долей предстательной железы, которые полностью соответствуют провизорным уплотнениям мезенхимы, что отличается от зональной организации железы у человека и собаки.

Врастание эпителия уретры в окружающую мезенхиму приводит к дифференцировке мезенхимных клеток в четырёх направлениях: формирования сосудов, соединительнотканной части стромы, гладких миоцитов и капсулы железы, что согласуется с исследованиями зарубежных (Thomson A.A., 2002; Vilamajor et al., 2006; Wang et al., 2007) и отечественных учёных (Чорнокульский С.Т., Чорнокульский И.С., 2006). Гемоклапеллары микроциркуляторного русла закладываются вокруг каждой эпителиальной простатической почки.

Начиная с 15 недели пренатального развития у плодов человека и с 18 суток развития у плодов крысы, проявляется асинхронность формирования органных компонентов в разных регионах железы.

На ультратонких срезах в мезенхиме формирующейся предстательной железы встречаются группы слабо дифференцированных многоотростчатых клеток (рис. 1).

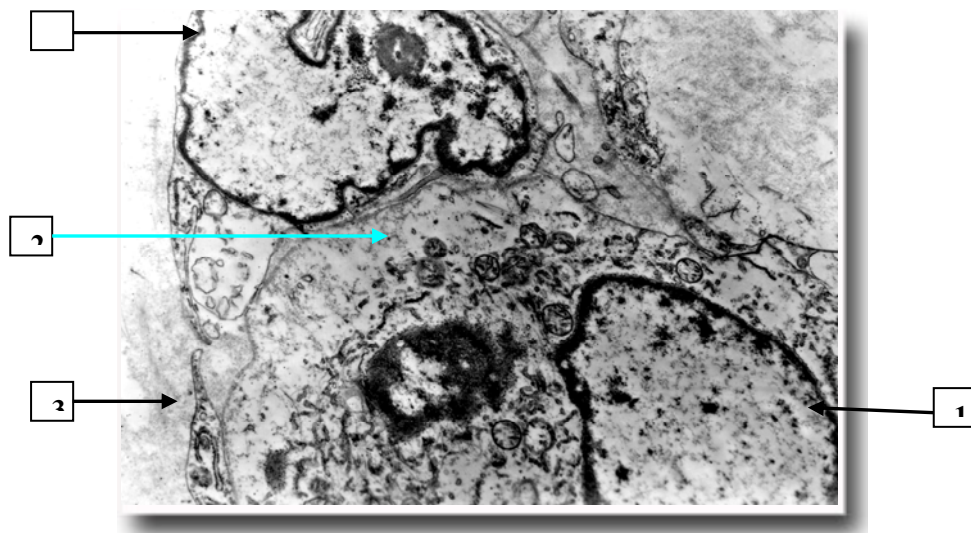


Рис. 1. Ультраструктура участков двух мезенхимных клеток предстательной железы плодов человека. 14 неделя развития. 1 – ядра мезенхимных клеток; 2 – гранулярная ЭПС; 3 – отростки, формирующие межклеточные каналы.  $\times 12000$ .

Эти клетки имеют полиморфные ядра с преобладанием эухроматина и умеренным количеством органелл.

В результате изучения васкулогенеза и гистогенеза тканей в предстательной железе у плодов человека и крысы мы установили схожесть процессов васкулогенеза в предстательной железе у плодов человека и крысы. Так, формирование и последующий рост первичных гемокapилляров происходит на границе контакта мезенхимы и простатических эпителиальных почеч, что приводит к дифференцировке функциональных простатических единиц. Однако в разных долях простаты плодов крыс, в формирующихся зонах и тканевых регионах предстательной желе-

зы человека морфогенетические процессы протекают с разной интенсивностью. Васкулогенез и гистогенез периферических регионов опережает центральные, благодаря чему простатические единицы главных желез быстрее дифференцируются, чем структуры периуретральной и транзитной зон предстательной железы.

Кариоцитометрический анализ объёмов ядер и клеток эндотелия сосудов, микроциркуляторного русла предстательной железы плодов человека показал возрастание ядерно-цитоплазматического соотношения в эндотелиоцитах гемокapилляров в течение пренатального онтогенеза (рис. 2).

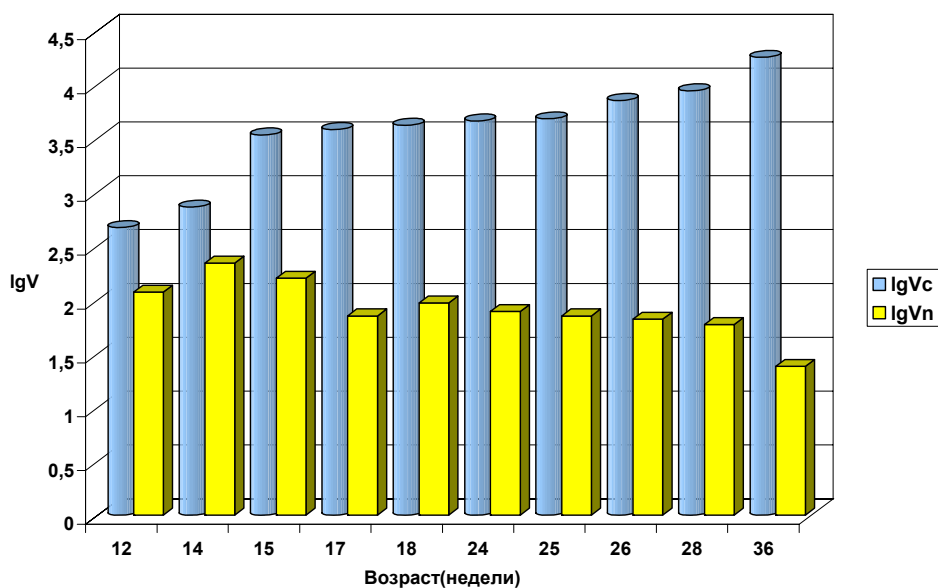


Рис. 2. Динамика изменение объёмов ядер и клеток эндотелия сосудов микроциркуляторного русла предстатель-

ной железы человека в течение пренатального периода онтогенеза.

Изучение особенностей васкулогенеза в предстательной железе крыс и человека позволило нам выделить сравнительные периоды усиления

роста сосудов в зависимости от стадии развития (табл.1.)

Таблица 1  
Сравнительная таблица этапов органогенеза компонентов предстательной железы у плодов человека и крысы

Этапы органогенеза	Нед. разв. (чел.)	Сутки развития (крыса)	Признаки
Закладка органа	12-16	17-18	Возникновение первичных гемокапилляров в уплотнениях мезенхимы, формирование и рост простатических почек.
Период формообразования	18-27	19-20	Образование гемокапиллярного русла. Появление гемокапилляров соматического типа. Рост и ветвление протоков. Появление многорядного эпителия.
Период становления экзокринной функции	27-36	21-22	Развитие гемоциркуляторного русла. Активная пролиферация эпителия. Увеличение количества капилляров и гладких миоцитов в фиброзно-мышечной строме.

Индуктивные воздействия мезенхимы на органогенез предстательной железы были доказаны на примере трансгенных рекомбинантов и в условиях искусственного гормонального воздействия (Kirshenbaum A., 1998; Johansson A. et al., 2005).

С точки зрения теории провизорности (Серверцев А.Н., 1949; Соловьёв Г.С. и соавт., 2006) мезенхима предстательной железы является провизорной тканью, а малодифференцированная строма, содержащая рыхлую соединительную ткань и сосуды – выступает как провизорно-дефинитивная структура. При этом мезенхима в процессе органогенеза предстательной железы конденсируется и дифференцируется четырьмя скоплениями, контактирующими с эпителием простатических почек разного происхождения как мезодермального, так и энтодермального, что приводит к асинхронности и неравномерности морфогенетических процессов. Последнее подтверждает гипотезу дискретности мезенхимы и стромы (Nimeth J.A., Lee C., 1996).

#### Выводы

1. Сопоставление морфогенеза эндотелия микроциркуляторного русла предстательной железы в пренатальном онтогенезе человека и крысы выявило ряд общих закономерностей, которые проявляются в неравномерности и асинхронности закладки и дифференцировки гемокапилляров и зависимости васкулогенеза в фиброзно-мышечной строме, окружающей железистую паренхиму, от региональных особенностей мезенхимы, которая моделирует структуру орга-

на и предопределяет функциональную дифференцировку зон и тканевых регионов в онтогенезе предстательной железы.

2. Сравнительное исследование развития гемомикроциркуляторного русла предстательной железы у человека и крысы показало, что первый период образования гемокапилляров в простате плодов крыс происходит на 17-18 сутки развития, что соответствует 12-16 неделям у плодов человека. Второй период формирования первичного диффузного гемокапиллярного русла происходит на 19-20 сутки у плодов крысы, что соответствует 22-28 неделям у плодов человека. Третий период начала развития вторичного микроциркуляторного русла предстательной железы у плодов крысы совпадает с окончанием второго периода и продолжается в постнатальном онтогенезе.

3. Особенности расположения мезенхимы предопределяют расположение будущей фиброзно-мышечной стромы и отличаются по времени эмбриональной закладки и особенностям васкулогенеза и образования функциональных простатических единиц, располагаясь дискретно четырьмя скоплениями, что подтверждает гипотезу дискретности мезенхимы и стромы.

#### Перспективы дальнейших разработок

Представленное исследование подтверждает актуальность изучения мезенхимы для уточнения источников её происхождения и морфогенетических особенностей развития органов с гетерогенной закладкой тканевых компонентов.

## Литературные источники

- Заварзин А. А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани / А. А. Заварзин // Избранные труды. – М. : Л., 1953. – Т. 4. – С. 429 – 453.
- Карупу В. Я. Электронная микроскопия / В. Я. Карупу. – К. : Вища школа, 1984. – 162 с.
- Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352с.
- Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия : [пер. с англ. В.В.Португалова] / Р. Лили. – М. : Мир, 1969. – 645с.
- Соловьев Г. С. Роль принципа провизорности в реализации филэмбриогенезов / Г. С. Соловьев, В. Л. Янин, В. Д. Новиков // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 14 –18.
- Троценко Б. В. Факторный анализ в морфологических исследованиях / Б. В. Троценко, В. И. Мизин. – Симферополь : КМИ, 1985. – 24 с.
- Чорнокульський С. Т. Ембріон-та мікроваскулогенез передміхурової залози людини / С. Т. Чорнокульський, І. С. Чорнокульський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006 – Т. 5, № 2. – С. 85.
- Johansson A. Altered levels of angiopoietin 1 and tie 2 are associated with androgen-regulated vascular regression and growth in the ventral prostate in mice and rats / A. Johansson, S. Haggstrom, A. Bergh // Endoc. – 2005. – Vol. 146, № 8. – P. 3463–3470.
- Kirschenbaum A. Androgenic effects on prostate specific antigen secretion by human fetal prostate are mediated by keratinocyte growth factor / A. Kirschenbaum // Mol. Urol. – 1998. –Vol. 2. – P. 71 – 78.
- Nemeth J. A. Prostatic ductal system in rats: regional variation in stromal organization / Nemeth J. A., Lee C. // Prostate. –1996. Vol. 28. – P. 124–128.
- Tuxhorn J. A. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling / J. A. Tuxhorn, G. E. Ayala, M. J. Smith // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 2912–2923.
- Vilamajor P. S. L. Postnatal growth of the ventral prostate in wistar rats: a stereological and morphometrical study / P. S. L. Vilamajor, S. O. R. Taboga, H. F. Carvalho // Anat. Rec. Part A. – 2006. – Vol. 288 A. – P. 885 – 892.
- Wang G. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin are required for prostate regeneration / G. Wang, B. Kovalenko, Y. Huang // Prostate. – 2007. –Vol. 67, № 5 – P. 485–489.
- Witschi E. Rat development / Witschi, E. // J. Reprod. Fert. – 1966. – Vol. 12. – P. 509–524.

**Троценко Б.В., Лугин І.А. Регіональна гетерогенність мезенхіми в процесах морфогенезу передміхурової залози у плодів людини та щура.**

**Резюме.** На плодах людини та щура вивчено регіональне диференціювання мезенхіми при органогенезі передміхурової залози. Встановлено, що морфогенез судинного ендотелію мікроциркуляторного русла передміхурової залози протягом пренатального розвитку відображає загальні закономірності морфологічних перетворень похідних мезенхіми, що є результатом взаємодії між епітеліальним, стромальним і судинним компонентами органу при формуванні функціональних простатичних одиниць в онтогенезі. Головним з цих закономірностей є механізм формування гемокапілярів шляхом агрегації клітин мезенхіми з подальшою каналізацією клітинних ущільнень і утворенням міжклітинних каналів, уздовж яких починається розвиток і диференціювання ендотеліоцитів майбутніх судин. Васкулогенез в передміхуровій залозі характеризується нерівномірністю та асинхронністю закладки і диференціювання гемокапілярів у різних зонах та регіонах передміхурової залози, що доводить стромальну гіпотезу, згідно якої особливості розподілу стромы регулюють функціональну активність епітелію.

**Ключові слова:** простата, мезенхіма, мікроциркуляторне русло, тканинні регіони, провизорність, морфогенез.