

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А. Г. ГИНОВКЕР

**СТРУКТУРНАЯ И ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИЯ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
В ОНТОГЕНЕЗЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.773—ГИСТОЛОГИЯ

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

ТЮМЕНЬ — 1969

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А. Г. ГИНОВКЕР

Структурная и гистохимическая  
характеристика эпителия  
предстательной железы в онтогенезе  
и эксперименте

14.773—ГИСТОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

ТЮМЕНЬ—1969

Работа выполнена на кафедре гистологии и эмбриологии Тюменского государственного медицинского института.

Научный руководитель — доктор медицинских наук, доцент **Дунаев П. В.**

Официальные оппоненты:

Доктор биологических наук, профессор **Л. Ф. Мавринская**.  
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник **С. К. Бикмуллина**.

На внешний отзыв работа направлена в Омский государственный медицинский институт.

Автореферат разослан «**20**» декабря 1969 г.

Защита диссертации состоится «**20**» января 1970 г. на заседании медико-биологического Ученого Совета Свердловского государственного медицинского института.

Адрес: г. Свердловск, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Свердловского государственного медицинского института.

Адрес: г. Свердловск, ул. Ермакова, 7.

Ученый секретарь Совета доцент **А. П. Боярский**.

Морфологические изменения при разнообразных патологических процессах в предстательной железе (аденома, рак, простатиты) отличаются выраженным полиморфизмом, так что морфогенез обнаруживаемых эпителиальных разрастаний оказывается не всегда ясным (В. П. Кучеренко, 1937; И. Г. Лейбман, 1952; Л. М. Шабад, 1949, 1967 и др.).

Отсюда вытекает необходимость изучения развития и дифференцировки железистых структур данной железы в онтогенезе одновременно с точки зрения их пластичности, с одной стороны, и детерминированности; с другой, что позволило бы, по-видимому, объяснить процессы перестройки тканей, которые происходят при указанных патологических состояниях.

Между тем, по многим вопросам эмбриогенеза и возрастным изменениям эпителия предстательной железы до сих пор единого мнения не существует.

Среди них: механизм и характер преобразований эпителиальных структур в онтогенезе; цитофизиология железистых клеток и ее изменения с возрастом; гистохимические особенности эпителия на каждом этапе онтогенеза; процесс формирования амилонных телец.

Определенные успехи в расшифровке биологических свойств предстательной железы достигнуты при изучении одноименного органа у грызунов. Предстательная железа этих животных явилась хорошим объектом для создания экспериментальной модели аденомы и рака (В. П. Коноплев, 1952, 1953; Б. В. Ключарев, 1954). Экспериментально полученные изменения обнаружили сходство с таковыми у человека, что может явиться основой для изучения закономерностей развития предрака и рака предстательной железы у человека.

В силу указанного, исследование эмбриогенеза и возрастных особенностей предстательной железы грызунов представляет определенный интерес для теоретической и практиче-

ской медицины, причем, наименее изученной в данном отношении является предстательная железа кролика. Совершенно недостаточно освещен в литературе вопрос о реализации морфогенетических потенций эпителия предстательной железы на различных уровнях онтогенетического развития органа. По-видимому, этим надо объяснить отсутствие единого мнения о генезе атипических эпителиальных разрастаний, наблюдаемых в клинической практике и эксперименте.

Вышеизложенное определило задачи настоящего исследования, а именно: 1) выяснить основные биологические свойства эпителия предстательной железы, отраженные в структурных и гистохимических особенностях эпителиально-го пласта в онтогенезе и эксперименте; 2) определить объем и направление дифференцировки и диапазон пластичности данного эпителия на различных стадиях онтогенеза.

С этой целью эпителий предстательной железы исследовался в процессе онтогенеза с использованием в качестве исследуемого объекта кролика, начиная с закладки органа до 5-летнего возраста и в условиях экспериментального воздействия — при имплантации по Ф. М. Лазаренко и создании очага хронического воспаления посредством введения в орган каменноугольной смолы.

### **Структурная и гистохимическая характеристика эпителия предстательной железы кролика в онтогенезе**

Исследования эмбрионального развития и возрастных изменений эпителия предстательной железы кроликов породы «шиншилла» проведены на 58 зародышах и плодах от 15 до 28 суток развития и на 152 животных в возрасте от рождения до 5 лет. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, центер-формоле по Максиму, формол-кальции по Беккеру, смеси Шабадаша, жидкости Карнуа, смеси Пейсаховича (И. М. Пейсахович, 1957) и заливали в парафин и парафин-целлоидин. Срезы толщиной 5—6 микрон окрашивали гемалаун-эозином, азокармином, железным гематоксилином по Гейденгайну, по Ван Гизон, муцикармином по Мейеру. Гликоген, нейтральные мукополисахариды выявляли по Мак Манусу-Хотчкиссу. [Контроли: обработка кристаллической диастазой, солянокислым гидроксиламином, ацетилирование, деацетилирование, окраска суданом черным Б, обработка горячим метанол-хлороформом (1:1)].

Кислые мукополисахариды обнаруживали по Хейлу в модификации Мюллера (Мюллер, 1964), толуидиновым синим и крезильным прочным фиолетовым (А. Г. Гиновкер с соавт., 1967) при различных значениях рН (2,8—4,6), альциановым синим по Стивдену (Стивден, 1950) и по Скотт и Дорлинг (1965). Дифференциальный анализ кислых мукополисахаридов проводили после метилирования и деметилирования, сульфатирования и десульфатирования срезов, инкубации в растворе стрептококковой и тестикулярной гиалуронидазы и обработки раствором хлористого натрия различной нормальности (0,3—0,6—0,8) по Мюнх (1965). При постановке ШИК-реакции и проведении реакций на кислые мукополисахариды часть срезов обрабатывали 0,2 N раствором NaOH, трипсином, лидазой, сиалидазой (Спайсер и Уорран, 1960). Совместное выявление кислых и нейтральных мукополисахаридов осуществляли окраской по Риттеру-Олесону (Риттер и Олесон, 1950).

Исследование дезоксирибонуклеопротендов (ДНП) и рибонуклеопротендов (РНП) производили соответственно по Фельгену, Браше, Эйнарсону; суммарный белок определяли реакцией тетразониевого сочетания и нингидрин—шифф реакцией. Кислые и основные белки окрашивали прочным зеленым при рН=8,2 и 2,2. Кератин обнаруживали по методу Пирса (надмуравьиная кислота—реактив Шиффа) и по Шубичу (кислый раствор основного коричневого).

Предстательная железа кролика, будучи филогенетически молодым образованием (имеется только у млекопитающих) и производной эпителия мочевого пузыря, выделяется из состава последнего на 20 сутки утробного развития, что согласуется с данными Шульте (1930).

Закладка железы, по нашим данным, представлена мало дифференцированными эпителиальными тяжами, растущими из дорзальной и боковых стенок мочевого пузыря в подлежащую мезенхиму. Количество эпителиальных тяжей, формирующих закладку предстательной железы, варьирует, что подтверждается исследованиями Михалковиц (1885), Шульте (1930), Раутер (1930). Вариации в числе эпителиальных тяжей, исходя из наших данных, связаны с неодновременностью возникновения зачатков железы, новообразование которых продолжается до 25 суток утробного развития.

Клетки эпителиальных тяжей, так же как и эпителия мочевого пузыря, специализируются в этот период на цитоплазматическом синтезе гликогена, в то время как в окружаю-

щей мезенхиме содержание гликогена крайне скудное.

Дифференцировка эпителиальных тяжей (возникновение в них просветов) сопряжена с появлением в цитоплазме клеток центральной зоны кислых мукополисахаридов типа гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата «С». Одновременно убывает содержание гликогена в клетках данной зоны, а в клетках базальных слоев возрастает концентрация РНП. Градиент кислых мукополисахаридов убывает в краниодорзальном направлении и от уретры к периферии. Возникновение просветов — начальный этап дифференцировки и, как следует из полученных данных, связан с расходом гликогена и появлением в клетках кислых мукополисахаридов. В этом процессе отчетливо вскрывается пластическая роль гликогена.

Перестройка эпителиальных тяжей, начавшаяся в эмбриональный период, интенсивно протекает в первый месяц постэмбрионального развития и выражается в трансформации многослойного эпителия тяжей в многорядный пласт. В период такого преобразования клетки, наряду с синтезом гликогена, приобретают способность к синтезу его производных — мукополисахаридов и их соединений с белками, а базальные клетки специализируются на синтезе нуклеопротеидов, гликоген в них не выявляется. Отсутствие гликогена в клетках базального ряда связано с интенсивным синтезом в них нуклеиновых кислот, использующих глюкозу через пентозный цикл (Т. М. Яковлева, 1943, 1945; Г. И. Роскин, Г. Ф. Харлова, 1944, Г. Ф. Березенцева, 1957; Юань Ли-Юнь, 1963 и др.).

Морфологические перестройки эпителия предстательной железы в период от возникновения первых зачатков органа до образования нефункционирующих железистых комплексов сопряжены с определенными гистохимическими изменениями. Исходный индифферентный эпителий отличается высоким содержанием гликогена и РНП, равномерно распределенных в цитоплазме клеток пласта. В последующем происходит различная химическая специализация клеток эпителиального пласта. Базальные клетки характеризуются высоким содержанием РНП, гликоген в них не выявляется.

Важнейшим гистохимическим показателем поверхностных клеток является их способность к синтезу мукополисахаридов и гликопротеидов. Подобные гистохимические изменения характеризуют превращение индифферентного многослойного эпителия в многорядный. Принимая во внимание, что в процессе этой трансформации происходит сдвигание в про-

свет развивающихся железистых трубочек клеток, перегруженных гликогеном, и что имеются различные гистохимические свойства исходного многослойного и многорядного эпителиальных пластов, можно предположить, что данный процесс связан с развитием двух клеточных генераций за счет клеток базальных слоев. Клетки индифферентных эпителиальных тяжей, положительно реагирующие на гликоген, относятся к первой генерации. Клеточные элементы многорядного эпителиального пласта являются представителями второй генерации.

Перестройка многослойного индифферентного эпителия в многорядный осуществляется двумя путями. Первый путь — уменьшение сцепления между клетками центральной и периферической зон тяжа с последующей изоляцией и лизисом центральных клеток. Второй путь — перегруппировка клеточного материала. В обоих случаях формируется железистая трубочка, высланная многорядным эпителием. Механизм преобразования основан на межклеточном взаимодействии, которое обеспечивается появлением веществ гликопротеиновой природы в составе наружных клеточных мембран. Важная роль гликопротеидов в процессе интеграции или дезинтеграции клеток между собой установлена в работах ряда исследователей (Фриксен, Енг, 1961; Монне, Гарде, 1963; Штейнберг, 1963 и др.), что согласуется с нашими предположениями.

Секреторная деятельность предстательной железы кролика начинается с 2,5—3-месячного возраста и происходит вначале по мерокриновому типу. Секрет представляет собой слизистую, Мукоидный тип секреции в предстательной железе кролика, по-видимому, отражает определенный этап становления добавочного полового аппарата в ходе эволюции.

Начиная с 4,5—5 месяцев постэмбрионального развития у кроликов наступает дефинитивная перестройка секреторной деятельности. Железа функционирует по апокриновому типу. Секреторный продукт представляет гликолипопротеид, содержащий сиаловые кислоты и в небольшом количестве сульфатные группы.

Смена мерокринового типа секреции предстательной железы на апокриновый — результат стимуляции андрогенами семенников. О возможности существования такой зависимости свидетельствуют данные, полученные Скиннер (1967): 1) концентрация фруктозы и лимонной кислоты (показатели андрогенной функции семенников) в эякуляте кроликов 4—

4,5 месячного возраста по своему значению находилась на уровне, свойственном взрослым самцам; 2) активность де-гидрогеназы гидростероидов значительно возрастала в ин-терстициальных клетках семенника также в этот период.

Одним из компонентов предстательной железы кроликов являются амилоидные тельца, образование которых мы рас-сматриваем как конечную стадию дифференцировки желези-стого эпителия, что согласуется с морфологическими иссле-дованиями А. З. Асланова (1935) и данными электронно-ми-кроскопического и биохимического анализа изолированных амилоидных телец предстательной железы человека (Шродт, Муррей, 1966). Однако мы не можем согласиться с мнением Эндрю (1951), который рассматривает амилоидные тельца как продукт склеивания или конденсации секрета.

К 9—10 месяцам эпителий предстательной железы кроли-ка достигает предельного развития и представляет собой од-нослойную двурядную структуру. Клетки апикального ряда специализированы на синтезе секреторного продукта. Базаль-ные клетки отличаются высоким содержанием РНП и спо-собны к митотическому делению. В процессе секреторного цикла они, по-видимому, участвуют в транспорте пластических субстратов к секретирующим клеткам, на что указывали Мао и Ангрис (1966).

До 2-летнего возраста предстательная железа кролика находится в состоянии максимальной секреторной активнос-ти, и заметных структурных и гистохимических изменений, по сравнению с периодом полового созревания, в ней не об-наруживается. Начиная с указанного возраста, секреторный эпителий предстательной железы подвергается изменениям регрессивного порядка. Падает интенсивность ШИК-реакции, что объясняется уменьшением числа реакционно-способных групп и повышением степени полимеризации углеводно-бел-ковых соединений в составе эпителиальных клеток. Содер-жание РНП уменьшается неодинаково во всех эпителиаль-ных структурах. Концевые отделы предстательной железы начинают спадаться. В составе секрета преобладают кислые мукополисахариды. Секретция вновь начинает осуществляться по мерокриновому типу. Эпителий спавшихся ацинусов куби-ческой или плоской формы. В ряде ацинусов за счет проли-ферации базальных клеток образуются эпителиальные разра-стания как внутриацинозные, так и разрастания в подлежа-щую соединительную ткань. Атрофические изменения охва-тывают орган не целиком, а отдельные его зоны.

Даже у животных 4,5 лет сохраняются участки с активной секрецией. В составе эпителиального пласта концевых отделов у кроликов 4,5—5 лет обнаружены участки многослойного эпителия с выраженной вертикальной анизоморфностью. В поверхностных клетках многослойного эпителия выявлен кератиноидный субстрат.

С 5-летнего возраста атрофические процессы усиливаются и одновременно прогрессируют метапластические изменения эпителиальной выстилки секреторных отделов.

Основываясь на структурных и гистохимических свойствах эпителиального пласта, следует признать, что предстательная железа кролика, начиная с 2-летнего возраста, становится функционально неполноценной.

### **Рост и дифференцировка эпителия предстательной железы, имплантированной по методу Ф. М. Лазаренко**

Опыты проведены на кроликах породы «шиншилла», собаках, крысах. На кроликах проведено три серии опытов. В первой серии половозрелым 6-месячным кроликам-реципиентам имплантировали предстательную железу кроликов-доноров различных возрастных групп: 1—2, 3, 5—6, месяцев, 2 и 5 лет после рождения.

В двух вариантах данной серии донорами явились кролики 28 дней утробного развития и животные 1-го месяца после рождения, а реципиентами — 3-месячные кролики.

Во второй серии кастрированным кроликам-реципиентам 6-месячного возраста (кастрацию проводили за 2 недели до культивирования) имплантировали предстательную железу кроликов 1—2, 3, 5—6 месяцев и 2 лет после рождения. В третьей серии осуществлена аутоимплантация предстательной железы у кролика 8 месяцев. На собаках проведено две серии. В первой серии двухмесячным реципиентам имплантирована предстательная железа одномесячных щенков. Во второй серии доноры и реципиенты были 4-месячного возраста. На крысах проведено 2 серии опытов: в первой серии предстательная железа неполовозрелых крыс имплантирована половозрелому реципиенту. Во второй серии доноры и реципиенты были половозрелыми.

Имплантация эпителия предстательной железы выполнялась в строгом соответствии с методикой, изложенной в монографии Ф. М. Лазаренко (1959). Всего изучено 200 имплан-

татов на стадиях от 1 до 90 суток опыта. Фиксация, гистологическая и гистохимическая обработка материала аналогична описанной в предыдущем разделе. Изучены сосудистотканевые отношения на кроликах (доноры 3-месячные, реципиенты — 6-месячные) в процессе имплантационного роста. На 1, 3, 6, 12, 30, 60 сутки опыта сосуды реципиента инъецировали через грудную аорту тушью по Б. В. Огневу (1950). Животных фиксировали целиком в 8% формалине, после чего имплантат с окружающими тканями просветляли тотально в метиловом эфире салициловой кислоты и в глицерине. Одновременно часть имплантатов на каждой из упомянутых выше стадий фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. На препаратах, просветленных в метиловом эфире салициловой кислоты, определяли площадь и объем сосудистого бассейна по В. Г. Карловой и И. Д. Масленниковой (1964). Всего изучено 18 просветленных препаратов и 22 имплантата, залитых в парафин. Статистическая обработка материала проведена по Б. С. Свадковскому (1961). Для количественного обоснования метаболических сдвигов, происходящих в процессе имплантационного роста и определения функционирования развившихся в имплантатах органических структур на крысах методом автордиографии изучен белковый обмен\*.

В качестве индикатора применен метионин, меченый по сере  $S^{35}$ . На 1, 3, 6, 9, 12 сутки опыта животным-реципиентам за 6 часов до взятия имплантатов внутривенно вводили метионин  $S^{35}$  из расчета 0,5 мк кюри на 1 г веса животного. Имплантаты фиксировали в жидкости Карнуа. Автографы приготовлены с использованием эмульсии типа «Р» НИКФИ по методике, принятой в лаборатории экспериментальной гистологии ИЭМ АМН СССР (Л. Н. Жинкин, 1959). Время экспозиции автографов 1 сутки. Интенсивность включения метионина  $S^{35}$  определяли на следовых автографах путем подсчета треков в 100 квадратах (площадь одного квадрата 50 микрон<sup>2</sup>) и вычисляли среднее значение. Всего изучено более 500 автографов, изготовленных из 28 имплантатов.

\* Автордиографические исследования выполнены в лаборатории экспериментальной гистологии ИЭМ АМН СССР (зав. проф., В. П. Михайлов). Приношу глубокую благодарность профессору Михайлову Владимиру Павловичу и кандидату биол. наук, младшему научному сотруднику этой же лаборатории Лидии Ивановне Чекулаевой за помощь при выполнении данного раздела работы.

Эпителий предстательной железы в имплантатах у интактных реципиентов обнаружил общие закономерности роста и дифференцировки, независимо от возраста и вида использованных животных. Частные особенности тканевых процессов в имплантатах зависят от возраста имплантируемых тканей и реципиента.

Изменения в имплантате и тканях реципиента можно условно разделить на следующие, связанные между собой, периоды: 1) период адаптации имплантируемых тканей; 2) период пролиферации и роста, начальный этап васкуляризации и образования капсулы имплантата; 3) дифференцировка новообразованных эпителиальных регенератов и формирование соединительнотканной стромы имплантата; 4) обратное развитие новообразованных эпителиальных структур и рубцевание соединительнотканного каркаса имплантата.

В процессе роста эпителий предстательной железы утрачивает железистый характер и при этом отчетливо выявляется неоднородность клеточного состава эпителиального пласта. За счет жизнеспособных базальных клеток и дедифференцировавшихся элементов эпителиального пласта возникают новые эпителиальные структуры. Их рост вначале происходит по соединительной ткани исходного кусочка, либо по сгусткам фибрина, в ряде случаев давая картину апикального роста.

По мере формирования соединительнотканного каркаса имплантата происходит разрастание эпителия в последнем. Эпителий образует покровные пласты по границе с кусочками целлоидина или некротическими массами либо погружные тяжи. Покровные пласты отличаются полиморфизмом своих структур: однослойные, многорядные, многослойные. Погружные тяжи инкапсулируют некротические массы, в результате чего образуются кисты.

На 7—10 сутки опыта с затуханием воспалительной реакции в имплантате эпителиальные разрастания подвергаются функциональной дифференцировке по защитному и железистому типу. Покровные эпителиальные пласты, расположенные по границе с целлоидином или в кистовидных структурах, имеют многослойное строение, без выраженной вертикальной анизоморфности и характеризуются равномерным распределением гликогена и РНП в клетках всех слоев пласта, что позволяет расценить их как малодифференцированные структуры. Затем в клетках базальной зоны исчезает гликоген и возрастает концентрация РНП, а в клетках поверхностных слоев выявляется, наряду с гликогеном, ШИК-позитивный диаста-

зорезистентный субстрат и кислые мукополисахариды. Последнее, как правило, залегают в пласте более глубоко по сравнению с нейтральными мукополисахаридами. Изменения гистохимических свойств пластов сопровождается преобразованием их структуры. Они приобретают характер многослойного плоского эпителия без признаков ороговения. В этом отражаются защитно-элиминативные потенции эпителия предстательной железы.

Железистый тип дифференцировки отражает закономерности эмбрионального и постэмбрионального гистогенеза предстательной железы. Новообразованные органические структуры в имплантатах функционируют вначале по мерокриновому, а затем и по апокриновому типу.

Органогенетические процессы наиболее системно осуществляются в имплантатах предстательной железы зародышей и неполовозрелых животных. В имплантатах предстательной железы старых животных ни в одном случае не удалось получить железистой дифференцировки.

Функционирование новообразованных железистых структур доказано авторадиграфически и гистохимически.

Органоспецифической перестройке подвергаются эпителиальные структуры и в случае приживления имплантируемых фрагментов, которое чаще наблюдалось при имплантации предстательной железы доноров 1 месяца 3-месячным реципиентам.

Процессы органогенеза в имплантатах сопряжены с синтезом белковоуглеводных соединений в окружающей ткани. Мукополисахариды соединительной ткани, по-видимому, индуцируют органогенез в эпителиальных структурах. С другой стороны, возникновение органических структур в процессе дифференцировки эпителиальных разрастаний, на наш взгляд, является проявлением органоспецифической детерминированности эпителия предстательной железы. Таким образом, органогенез есть процесс превращения не только эпителия, но и окружающей соединительной ткани — итог их взаимодействия.

Органотипический рост эпителия предстательной железы в имплантатах характеризует ее как экзокринную железу, что выражается в конструкции железистых структур (наличие выводных протоков и концевых отделов).

Тканевые процессы при гомо- и аутоимплантации оказались идентичными.

Методом авторадиграфии нами установлено включение

метионина  $S^{35}$  эпителиальными регенератами на всех этапах имплантации.

Данные относительно включения изотопа в интактную предстательную железу половозрелой крысы приведены в таблице № 1.

Таблица 1  
Включение метионина  $S^{35}$  в предстательную железу половозрелой крысы (среднее количество треков на 50 микрон<sup>2</sup> на автографах суточной экспозиции)

Эпителий ацинусов									К-во секретирующих ацинусов в %
секретирующих					несекретирующих				
А	Б	всего	$\frac{А}{Б}$	С	А	Б	всего	$\frac{А}{Б}$	
7,00	4,65	5,82	1,5	3,67	5,54	5,89	5,76	0,94	73,96

А — апикальная зона; Б — базальная зона (включая базальные клетки);  $\frac{А}{Б}$  — секреторный индекс; С — секрет.

Характер включения радиоактивного метионина в ткани имплантата отражен в таблицах 2 и 3.

Таблица 2  
Включение метионина  $S^{35}$  в имплантаты предстательной железы в период адаптации, роста и пролиферации (среднее количество треков на 50 микрон<sup>2</sup> на автографах суточной экспозиции)

Стадия опыта в сутках	Эпителий		Соединительная ткань	
	зона имплантата			
	периферическая	центральная	периферическая	центральная
1	2,49	1,39	1,25	0,68
3	3,64	3,3	1,07	1,58

**Включение метионина S<sup>35</sup> в имплантаты предстательной железы  
функционирования (среднее количество трексов)**

Стадия опыта в сутках	Эпителий новообразованных					
	секретирующих					несек
	А	Б	всего	А Б	С	
6	—	—	—	—	—	5,38
9	4,82	3,48	4,15	1,30	3,19	4,56
12	4,28	3,48	3,88	1,20	2,80	3,10

Интенсивность включения метионина S<sup>35</sup> в эпителиальные структуры в период адаптации в 2,9 раза меньше, чем в эпителий интактной предстательной железы, возрастает в период пролиферации и роста по сравнению с 1-ми сутками в 1,4 раза (табл. 2), достигая максимума в период органогенеза и дифференцировки (табл. 3), что связано с органотипическим ростом и синтезом серосодержащих белков. Возникшие ацинусы начинают секретировать. Функциональная активность развившихся в имплантатах железистых структур оказалась ниже соответствующих образований в интактной предстательной железе (сравни таблицы 1 и 3).

Рост и дифференцировка эпителии предстательной железы находится также в прямой связи со становлением сосудистого бассейна имплантатов. Динамика площади и объема сосудистого бассейна представлена в таблице 4 и 5.

В первые сутки опыта сосуды реципиента расширяются, проницаемость их стенки повышена, следствием чего является проникновение туши в имплантат. К концу 3-х суток начинается вращение сосудов. Новообразование капилляров идет со стороны подкожной мышцы. Начало васкуляризации имплантата совпадает с активной пролиферацией и ростом эпителии имплантированных фрагментов предстательной железы. В период дифференцировки и органогенеза сосуды прорастают весь имплантат, широко анастомозируют друг с другом, образуя густые сплетения вокруг кусочков целлоидина. Сосуды капиллярного типа вступают в контакт с образовавшимися железистыми структурами. Возрастает площадь и

Таблица 3

в период дифференцировки, органогенеза и атипического на 50 микрон<sup>2</sup> на автографах суточной экспозиции)

ацинусов			Защитные пласты		Соединитель- ная ткань	
ретирующих						
Б	всего	А Б	А	Б	вблизи проли- фератов	мелко- лопие- новые прослойки
5,94	5,66	0,9	1,01	2,10	1,8	3,8
3,68	4,12	1,20	1,61	2,22	1,07	1,8
3,38	3,24	0,91	1,85	2,50	1,18	1,18

Таблица 4

Площадь сосудистого бассейна имплантатов предстательной железы в процессе имплантационного роста

Количество животных	Число имплан- татов	Стадия опыта в сутках	Площадь сосудистого бассейна (в мм <sup>2</sup> на 1 см <sup>2</sup> )	
			со стороны подкож- ной мышцы	со стороны подкож- ной клетчатки
			М ± м	М ± м
3	6	1	13,49±2,42	20,06±3,10- <sup>3</sup>
			% в. о. < 0,1	% в. о. < 0,1
3	6	3	18,06±2,42	21,69±1,5
			% в. о. < 0,1	% в. о. < 0,1
3	6	6	28,55±0,5	21,10±1,26
			% в. о. < 0,1	% в. о. < 0,1
3	6	12	37,98±0,37	34,81±0,45
			% в. о. < 0,1	% в. о. < 0,1
3	6	30	43,58±0,433	39,2±0,31
			% в. о. < 0,1	% в. о. < 0,1
3	6	60	30,76±1,00	28,46±0,60
			% в. о. < 0,1	% в. о. < 0,1

Таблица 5

## Объем сосудистого бассейна имплантатов предстательной железы в процессе имплантационного роста

Количество животных	Число имплантатов	Стадия опыта (в сутках)	Объем сосудистого бассейна (в мм <sup>3</sup> на 1 см <sup>2</sup> )	
			со стороны подкожной мышцы	со стороны подкожной клетчатки
			M ± m	M ± m
3	6	1	0,0019 ± 2.10 <sup>-4</sup> % в. о. < 0,1	0,003 ± 3.10 <sup>-4</sup> % в. о. < 0,1
3	6	3	0,0025 ± 26.10 <sup>-5</sup> % в. о. < 0,1	0,0030 ± 3.10 <sup>-4</sup> % в. о. < 0,1
3	6	6	0,0054 ± 31.10 <sup>-5</sup>	0,0041 ± 9.10 <sup>-5</sup>
3	6	12	0,0061 ± 21.10 <sup>-5</sup>	0,0048 ± 31.10 <sup>-5</sup>
3	6	30	0,0066 ± 53.10 <sup>-5</sup> % в. о. < 0,1	0,0055 ± 34.10 <sup>-5</sup> % в. о. < 0,1
3	6	60	0,0043 ± 21.10 <sup>-5</sup> % в. о. < 0,1	0,0037 ± 28.10 <sup>-5</sup> % в. о. < 0,1

% В. О. — процент возможной ошибки.

объем сосудистого бассейна, которые достигают максимума к 30 суткам (таблицы 4, 5). Весь имплантат к этому периоду окружается густой сетью сосудов, среди которых преобладают вены. Вблизи эпителиальных структур образуются кровяные «озера». Подобные изменения по аналогии с критериями отторжения трансплантата (Рапапорт, 1968) можно расценить как морфологическое выражение несовместимости.

Культивируемые ткани в организме гомологического кастрата-реципиента проходили те же фазы развития, как и у интактного реципиента, за исключением железистой перестройки эпителиальных регенератов.

Рост эпителия в данной серии опытов оказался даже интенсивнее, чем в имплантатах на интактных реципиентах.

Новообразованные эпителиальные пласты отличались выраженным полиморфизмом: от однослойного плоского до образования многослойных пластов с эпителиальными жемчужинами и атипическим ороговением. Тяжи погружного роста перестраиваются в эпителиальные трубочки, которые в отличие от аналогичных структур на интактном реципиенте не имеют типичного строения, не секретизируют и превращаются в кисты, выстланные однослойным плоским эпителием, что

мы связываем с измененным гормональным фоном в организме реципиента.

Полученные данные не позволяют согласиться с мнением Э. З. Юсфиной (1949, 1956) об идентичности роста и дифференцировки эпителия предстательной железы у интактного и кастрированного реципиента.

Обратное развитие новообразованных эпителиальных структур — завершающий этап превращения эпителия предстательной железы в имплантатах. К 60 суткам опыта в имплантатах не обнаруживается никаких эпителиальных структур.

Основные причины, приводящие к их гибели, следующие: биологическая несовместимость тканей донора и реципиента; проявление тканевого детерминизма; рубцевание соединительнотканной стромы имплантата, ведущее к нарушению трофики, и отсутствие надлежащих условий для функционирования (Ф. М. Лазаренко, 1959; Р. В. Петров, 1968).

Характер имплантационных разрастаний эпителия предстательной железы отличается большим своеобразием.

В отличие от эктодермальных эпителиев эпителий предстательной железы сохраняется в организме реципиента не более 50—60 дней, тогда как производные эктодермы сохраняются в организме реципиентов до 160 дней (Ф. М. Лазаренко, 1959). Эпителий органов эктодермальной природы никогда не образовывал однослойных пластов (З. С. Хлыстова, 1953; Л. И. Чекулаева, 1961, 1968), а в имплантатах предстательной железы нами отмечено возникновение однослойных и многоядных пластов. Разрастания эпидермальных эпителиев первоначально имеют вид многослойного пласта, а эпителиальные разрастания предстательной железы на ранних стадиях имплантации характеризуются полиморфизмом своих структур.

С органами энтодермальной природы эпителий предстательной железы сближает его способность образовывать однослойные пласты. В отличие от них эпителий железы образует покровные защитные пласты, и цикл превращения его в имплантатах более продолжителен.

Имплантационные разрастания эпителия предстательной железы отличны и от роста эпителия матки (производный мюллеровского эпителия), который разрастается в виде однослойных пластов (М. Д. Тилева, 1966, 1968) или способен образовывать многоядные и многослойные пласты (О. П. Ржевуцкая, 1949), но никогда не образует защитных пла-

стов на границе с инородным телом и не дает картину апикального роста как эпителий предстательной железы.

Таким образом, разрастания эпителия предстательной железы в имплантатах отличаются от разрастаний типичных эпителиев экто- или энтодермальной природы и могут быть сближены с превращением эпителиев органов, производных головной кишки, на что впервые указал Ф. М. Лазаренко (1959).

### Гистохимическое и структурное исследование воспалительных разрастаний эпителия предстательной железы

Опыты проведены на неполовозрелых (1—1,5 месяца после рождения) и взрослых (9-месячных) кроликах и беспородных собаках 1 месяца. Введение каменноугольной смолы в предстательную железу осуществлялось в асептических условиях. Проведено 80 опытов. Материал забирали в одно и то же время суток от 12 часов до 90 суток от начала опыта. Фиксация, гистологическая и гистохимическая обработка материала аналогичны с предыдущим экспериментом.

Изменения тканей предстательной железы в очаге хронического воспаления обнаружили зависимость от массы действующего на них раздражителя и биологических свойств тканей, что совпадает с данными Е. П. Володиной (1952), П. В. Дунаева (1953—1967), А. Н. Бажанова (1965), исследовавших этим методом другие органы.

Мелкие капли смолы (20—50 микрон) приводят к активизации соединительнотканых элементов, к усилению базофилии цитоплазмы эпителиальных клеток, не вызывая заметных некротических изменений.

Капли средних размеров (60—120 микрон) вызывают значительные некротические изменения, вокруг которых соединительнотканые элементы формируют капсулу. Расположенный рядом эпителий остается структурно неизменным, а гистохимически отмечено усиление синтетической деятельности клеток (нарастание содержания РНП, суммарного белка).

Вокруг крупных капель (200—220 микрон) формируются многослойные эпителиальные пласты, отграничивающие зону некроза.

От эпителиальных пластов возникают тяжи попружного роста, а там, где нарушается целостность базальной мембра-

ны, происходит инфильтративный рост эпителия. Разрастаясь по направлению к раздражителю, пласты отграничивают их, образуя кисты.

Переход эпителия предстательной железы половозрелых животных в пролиферативный рост связан с дедифференцировкой его клеточных элементов и выключением органа из функциональной деятельности, что согласуется с наблюдениями М. С. Михайловского (1965), А. Н. Бажанова (1965) при исследовании в аналогичных условиях эксперимента пищевода.

В процессе формирования кист эпителиальный пласт отличается полиморфизмом. В составе ее стенки можно обнаружить участки многорядного и переходного эпителия, постепенно переходящие в многослойный плоский эпителий, иногда с признаками атипического ороговения. Если оценивать весь процесс в целом, то структурная организация эпителия по многорядному или переходному типу отражает определенную стадию (фазу) дифференцировки защитных многослойных эпителиальных пластов, на что указывал также В. В. Бялик (1967).

Поэтому образование в предстательной железе многослойного эпителия без выраженной вертикальной анизоморфности (Титце, 1911, Е. Кромпехер, 1925) или переходного эпителия (А. Г. Бобков, 1955) следует рассматривать как промежуточную фазу дифференцировки эпителия.

По мере разрешения воспаления эпителиальные разрастания (покровные пласты и тяжи погружного роста) подвергаются дифференцировке в защитном и органотипическом направлении. Дифференцировка воспалительных эпителиальных разрастаний направлена преимущественно в сторону образования защитных эпителиальных пластов, а по периферии воспалительных очагов, где был исключен непосредственный контакт с раздражителем, наблюдалась дифференцировка и по железистому типу.

Биологические свойства эпителия предстательной железы, выявленные в процессе имплантационного роста и в очаге хронического воспаления, отличают его от энто- и эктодермальных эпителиев. Структурные и гистохимические свойства его, обнаруженные в онтогенезе, отличаются большим своеобразием.

Исходя из признания генетической специфичности морфофункциональных и биохимических особенностей эпителиальных тканей (А. А. Заварзин, 1953; Н. Г. Хлопин, 1946; Ф. М. Лазаренко, 1959; О. М. Иванова-Казас и А. Г. Кнорре, 1966),

можно считать, что эпителий предстательной железы должен быть отнесен к эпидермальному типу, который, возможно, возник из особой закладки, выделившейся в ходе эволюции из каудального отрезка энтодермы.

Филогенетическая молодость этого участка объясняет высокую реактивность и пластичность эпителия предстательной железы, его крайнюю неустойчивость и динамичность, а отсюда частое поражение органа патологическими процессами.

## Выводы

1. В процессе развития предстательной железы кролика исходный многослойный эпителий замещается на двурядный, что связано с развитием двух клеточных генераций. Клетки первой клеточной генерации, составляющие многослойные тяжи, специализируются на синтезе гликогена. Клеточные элементы многорядного, а затем и двурядного пласта (клетки 2-й генерации) отличаются способностью к синтезу мукополисахаридов и гликопротеидов.

Эпителий предстательной железы представляет двурядную однослойную структуру. Базальные клетки отличаются высоким содержанием рибонуклеопротеидов и гиалуронатов, принимая участие в обеспечении клеток апикального ряда дополнительными питательными веществами. Клетки апикального ряда специализируются на синтезе гликопротеидов и по своему составу неоднородны, находясь на различных уровнях дифференцировки, соответственно фазам секреторного цикла. Камбиальными элементами эпителиального пласта, наряду с базальными клетками, является и часть клеточных элементов апикального ряда, способных к дедифференцировке.

2. Дифференцировка эпителия происходит неодновременно, как в различных концевых отделах, так и в составе всей развивающейся предстательной железы. Она осуществляется в направлении от уретры к периферии и от краниальной части к каудальной. Периферическая зона органа и его каудальная часть являются зонами роста. В этом находит свое отражение неодновременность появления зачатков предстательной железы.

3. Становление железистых комплексов к моменту рождения не завершается. Первые признаки секреторной деятельности предстательной железы у кроликов проявляются в 2,5—3 месяца постнатального развития.

В начале ацинусы секретируют по мерокриновому типу, а

с наступлением половой зрелости — по апокриновому. Период максимальной секреторной активности в предстательной железе кролика отмечен до 2-летнего возраста. Смена мерокринового типа секреции на апокриновую получила подтверждение при моделировании процессов органогенеза в эксперименте. Со сменой типа секреции изменяется и химический состав секрета: при мерокриновом типе он представляет собой сиаломуцин, а при апокриновом — гликолипопротеид, содержащий сульфатные группы и сиаловые кислоты.

4. Инволютивная перестройка органа выражается в существовании атрофических и гиперпластических процессов. В ходе последних возникают структуры многослойного плоского эпителия с атипическим ороговением.

5. При имплантации по Ф. М. Лазаренко и при введении каменноугольной смолы эпителий предстательной железы дифференцируется дивергентно: по железистому и защитному типу, отражая характер его перестройки в онтогенезе.

Новообразованные эпителиальные пласты в экспериментальных условиях отличаются выраженным полиморфизмом (однослойные, многорядные, многослойные с атипическим ороговением).

6. Впервые изучены сосудисто-тканевые отношения в процессе имплантационного роста. Установлено, что становление сосудистого бассейна осуществляется поэтапно: 1) бессосудистый период; 2) период ранней неспецифической сосудистой реакции; 3) период оформления органоспецифической ангиоархитектоники; 4) запустевание сосудистого русла имплантата и расширение капиллярной и венозной сети окружающих имплантат тканей.

7. Морфогенетические потенции эпителия предстательной железы, отражающие его органоспецифическую детерминированность, с возрастом снижаются, в то время как потенции к росту и защитной дифференцировке сохраняются на всех стадиях онтогенеза. Последнее, на наш взгляд, обуславливает высокую реактивность и пластичность эпителия предстательной железы и под влиянием местных и общих факторов создает благоприятную почву для атипических разрастаний эпителия, наблюдаемых в предстательной железе.

8. Вся совокупность биологических свойств эпителия предстательной железы, выявленная нами, позволяет отнести его к эпителиям эпидермального типа, что необходимо учитывать при оценке морфологической картины различных поражений исследуемого органа.

**Список работ, опубликованных в печати  
по теме диссертации**

1. Реактивность и пластичность тканей предстательной железы в культурах в организме.

Материалы 1-й итоговой научной конференции, Тюмень, 1965, 40—41 (совместно с Л. А. Малеевой).

2. Реактивность и пластичность эпителия предстательной железы в онтогенезе.

Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины (материалы конференции молодых ученых), Тюмень, 1966, 60—62.

3. Гистохимическая характеристика процессов органогенеза и дифференцировки тканей предстательной железы.

Актуальные вопросы теоретической и практической медицины (материалы конференции молодых ученых), Тюмень, 1966, 57—59.

4. Рост и превращение эпителия предстательной железы в культурах в организме.

Труды Тюменского сельскохозяйственного института, 1967, 5, 1, 122—128.

5. Гомо- и аутоимплантация предстательной железы. Вопросы морфогенеза и регенерации в норме и патологии (выпуск II), Тюмень, 1967, 150—153.

6. Выявление хромотропных веществ крезилловым прочным фиолетовым. Вопросы морфогенеза и регенерации в норме и патологии (выпуск II), Тюмень, 1967, 249—250 (совместно с Ю. Б. Горощеня, П. В. Дунаевым, Г. С. Соловьевым).

7. Взаимоотношения эпителия и соединительной ткани в процессе экспериментального органогенеза предстательной железы. Материалы II-й научно-технической конференции молодых ученых и специалистов Тюмени, Тюмень, 1968, 435—440.

8. Рост эпителия предстательной железы, имплантированной по методу Ф. М. Лазаренко. Бюлл. exper. биол. и мед. 1968, 10, 84—87.

9. Рост и превращение эпителия предстательной железы в имплантатах в условиях кастрации. Материалы конференции, посвященной 100-летию кафедры гистологии ВМОЛА им. С. М. Кирова, Ленинград, 1968, 46-47.

10. Гистохимическое и структурное изучение воспалительных разрастаний эпителия предстательной железы. Бюлл. exper. биол. и мед. 1969, 10, 112—116.

**Работы по теме диссертации, принятые в печать.**

1. Структурная и гистохимическая характеристика предстательной железы кролика в онтогенезе. Сб. трудов Тюменского госмединститута, Тюмень, 1969, том 1.

2. Моделирование процессов органогенеза в имплантатах. Сб. трудов Тюменского госмединститута, Тюмень, 1969, том 1 (совместно с П. В. Дунаевым, Г. С. Соловьевым, Г. Н. Скорняковой, Н. И. Сипачевой, А. К. Семячковым, Ю. Н. Белоуе).

3. Состояние сосудистого бассейна имплантатов различных органов. Материалы научной конференции «Функциональная и при-

кладная анатомия венозной системы», Оренбург, 1968 (совместно с П. В. Дунаевым, Г. С. Соловьевым).

4. Включение метионина  $S^{35}$  в эпителий предстательной железы в процессе имплантационного роста. Морфогенез и регенерация (Труды 2-й гистологической конференции, посвященной памяти чл.-корр. АМН СССР Ф. М. Лазаренко, Тюмень, 1969.

**Материалы диссертации заслушаны и обсуждены  
на следующих научных конференциях**

1. На 1-й итоговой научной студенческой конференции. Тюмень, 1965.

2. На научной конференции молодых ученых по проблеме: «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины» Тюмень, 1966.

3. На 2-й научно-технической конференции молодых ученых и специалистов Тюмени, Тюмень, 1967.

4. На 2-й итоговой научной конференции Тюменского сельскохозяйственного института, Тюмень, 1967.

5. На итоговой научной конференции Тюменского медицинского института, посвященной 50-летию Советской власти, 1967.

6. На юбилейной научной сессии Тюменского педагогического института, Тюмень, 1967.

7. На конференции, посвященной 100-летию кафедры гистологии военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Ленинград, 1968.

8. На Всероссийской научной конференции «Функциональная и прикладная анатомия венозной системы», Оренбург, 1968.

9. На 2-й гистологической конференции, посвященной памяти чл.-корр. АМН СССР проф. Ф. М. Лазаренко, Тюмень, 1969.