

4. Мотавкин П.А. Введение в нейробиологию. - Владивосток: Медицина ДВ, 2003. - 251 с.
5. Мотавкин П.А., Пиголкин Ю.И., Каминский Ю.В. Гистофизиология кровообращения в спинном мозге. - М.: Наука, 1994. - 223 с.
6. Отеллин В.А. Межклеточное пространство и синаптические связи головного мозга млекопитающих // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1987. - Т. 93, №9. - С. 5-19.
7. Розен В.Б. Основы эндокринологии. - М.: Изд. Моск. ун-та, 1994. - 383 с.
8. Руководство по гистологии. - Т. 1, 2. - СПб.: Спецлит, 2001. - 735 с.
9. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М. Гистохимическое выявление 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в нейронах головного мозга крысы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2011. - Т. 152, №9. - С. 347-349.
10. Рыжавский Б.Я., Задворная О.В., Литвинцева Е.М. Гистохимическое выявление 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в нейронах головного мозга крыс разного пола // Дальневост. мед. журнал. - 2011. - №1. - С. 86-88.
11. Mellon S.H., Griffin L.D., Compagnone N.A. Biosynthesis and action of neurosteroids. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons // Brain Res Rev. - 2001. - Vol. 37, №1-3. - P. 3-12.
12. Michele F., Longone P., Romeo E. et al. Decreased plasma and cerebrospinal fluid content of neuroactive steroids in Parkinson's disease // Neurol. Sci. - 2003. - Vol. 24, №3. - P. 172-173.
13. Schwarz S., Pohl P. Steroid Hormones and Steroid Hormone Binding Globulins in Cerebrospinal Fluid Studied in Individuals with Intact and with Disturbed Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier // Neuroendocrinology. - 1992. - Vol. 55. - P. 174-182.
14. Tsutsui K.. Neurosteroid biosynthesis and action in the Purkinje cell // J. Experimental Neuroscience. - 2009. - №2. - P. 1-12.

Координаты для связи с авторами: Рыжавский Борис Яковлевич — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии ДВГМУ; Задворная Ольга Викторовна — аспирант кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии ДВГМУ, e-mail: zadvornaya.87@mail.ru, тел.: 8(4212) 52-05-48.



УДК 591.463.05 : 616 - 001.18/19

И.Ю. Саяпина

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТАТЫ КРЫС ПРИ АДАПТАЦИИ К НИЗКИМ ТЕМПЕРАТУРАМ И В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ АДАПТАЦИИ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8(4162) 52-53-56, e-mail: agma@pm.ru, г. Благовещенск*

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о нестабильном функционировании мужской репродуктивной системы в период адаптации к климато-географическим (метеорологическим) факторам среды, одним из которых являются низкие сезонные температуры. Так, установлено [3] влияние целого ряда метеорологических факторов, включая низкие температуры, на качественные и количественные показатели спермограммы. Описываются сезонные флуктуации концентрации и подвижности сперматозоидов у мужчин, причем колебания оказались особенно выраженными при работе, связанной с постоянным пребыванием на открытом воздухе [11], что подчеркивает роль температурного фактора в сезонных изменениях сперматогенеза.

Полноценное осуществление репродуктивной функции у мужчин в значительной мере зависит от структурно-функционального состояния добавочных желез, таких как простата и семенные пузырьки. Однако структурные изменения простаты, обусловленные адаптацией к метеорологическим факторам, остаются недостаточно изученными, что объясняется естественными препятствиями для взятия образцов ткани простаты человека для морфологического анализа. В подобных ситуациях на первое место выходят экспериментальные методы исследования [6-8, 10, 13-15], которые позволяют моделировать большинство из экстремальных воздействий на организм и дают возможность получить материал для морфологического исследования. В связи с этим целью настоящего экспериментального исследования являлось изучить структурные аспекты ремоделирования простаты крыс при адаптации организма к низким сезонным температурам и в отдаленные сроки после завершения адаптации.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 90 белых нелинейных крысах-самцах с массой тела 200-250 г. Крысы I и II экспериментальных групп охлаждажали ежедневно в течение 4 нед., что соответствует первому этапу адаптации орга-

низма к низким температурам [5], при температуре -15°C по 3 ч ежедневно. Интактные животные, содержавшиеся в виварии при температуре $18-20^{\circ}\text{C}$, составили группу контроля. Умерщвление животных I группы проводили на следующий день после окончания эксперимента. Для изучения отдаленных последствий адаптации к низким температурам животных II группы умерщвляли через 8 нед. после окончания эксперимента. Все манипуляции проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Материалом для гистологического исследования стали дорсальные и латеральные доли простаты (ДЛП). ДЛП крыс является морфологическим эквивалентом простатических желез человека, широко используется в экспериментальных исследованиях для моделирования воспалительных и гиперпластических процессов, а полученные результаты могут быть экстраполированы на человека [11, 14, 15]. ДЛП фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжовивали и заливали в парафин. Гистологическая обработка включала в себя окраску парафиновых срезов ДЛП гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Нейтральные полисахариды и гликопротеины выявляли при помощи PAS-реакции. Для получения полутонких срезов ДЛП фиксировали в 2,5% глютаральдегиде, постфиксировали в четырехокиси осмия и заливали в смесь эпона и аралдита, полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим.

Морфометрическое исследование проводили при помощи аппаратно-программного комплекса, состоящего из программного обеспечения для количественного анализа ВидеоТест - Морфология 5.0, цифровой камеры DCM 130, адаптированной к световому микроскопу «Микромед-1», и персонального компьютера.

Для статистической обработки количественных данных использовали программное обеспечение Statistics 6.0. Для проверки гипотезы нормальности распределения значений в выборках использовали тест Колмогорова-Смирнова, после чего выборки сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Морфофункциональная характеристика ДЛП интактных крыс подробно освещена в работах [6, 10, 15]. В данной работе более подробно будет рассмотрена структурная организация ДЛП крыс экспериментальных групп.

При обзорной микроскопии ДЛП крыс I группы обращает внимание расширение прослоек рыхлой волокнистой соединительной ткани, расположенной между секреторными отделами и выводными протоками железы (рис. 1). Морфометрическое исследование показало, что относительная площадь стромы ДЛП увеличилась по сравнению с группой контроля на 77% ($p < 0,05$). При окрашивании срезов по методу Ван Гизона в соединительной ткани, находящейся между секреторными отделами и выводными протоками, располагается небольшое количество коллагеновых волокон, которые также обнаруживаются вокруг ацинусов и протоков железы, где густо оплетают гладкие миоциты стромального слоя; эластические волокна, окрашивающиеся в желтый цвет, представлены в меньшем количестве.

Концевые отделы и выводные протоки ДЛП у большинства крыс сохраняют обычный план строения. В

Резюме

Изучены структурные преобразования в простате крыс при адаптации организма к низким температурам и в отдаленные сроки после адаптации. Установлено, что после 4 нед. адаптации в простате отмечается усиление секреторной и пролиферативной активности железистого эпителия, реакция стромы проявляется в виде интерстициального отека. В простате некоторых крыс на первый план выходят воспалительные изменения в виде лимфоцитарной инфильтрации стромы и накопления клеток воспалительного экссудата в просветах секреторных отделов железы. Через 8 нед. после завершения адаптации развиваются гипертрофия и очаговая гиперплазия железистого эпителия простаты, наблюдаются его дегенеративные изменения с массовой гибелью эпителиоцитов, угнетается пролиферативный потенциал glanduloцитов, отмечается диффузный фиброз стромы железы.

Ключевые слова: простата, адаптация, низкие температуры, железистый эпителий, гипертрофия, гиперплазия, пролиферация.

I.Y. Sayapina

REMODELING OF THE RAT PROSTATE ADAPTING TO LOW TEMPERATURES AND IN LATE PERIODS AFTER ADAPTATION

The Amur state medical academy, Blagoveshchensk

Summary

The structural transformation in the prostate of rats during adaptation to low seasonal temperatures and in the late periods after adaptation was determined. It was confirmed that after 4 weeks of adaptation secretory and proliferative activity of glandular epithelium in the prostate increased, stroma reaction is manifested in the form of interstitial edema. In the prostate of some rats inflammatory changes in the form of lymphocytic infiltration of the stroma cells and accumulation of inflammatory exudate in the lumen of the secretory parts of glands developed. After 8 weeks prostate hypertrophy and focal hyperplasia of the glandular epithelium were observed, in the cells of the glandular epithelium degenerative changes and massive loss of epithelial cells predominated, proliferative potential of glandular cells is inhibited, there is diffuse fibrosis of the stroma of the prostate.

Key words: prostate, adaptation, low temperatures, glandular epithelium, hypertrophy, hyperplasia, proliferation.

просветах ацинусов ДЛП у некоторых крыс встречаются скопления клеток гематогенной природы, среди которых идентифицируются нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, а также более крупные клетки, по своим морфологическим характеристикам сходные с макрофагами (рис. 1). Строма железы в таких случаях, как правило, умеренно инфильтрирована лимфоцитами. В ряде случаев имеет место более выраженная лимфоцитарная инфильтрация стромы, причем более высокая плотность расположения лимфоцитов в единице площади наблюдалась в субкапсулярной зоне ДЛП (рис. 2). Следует отметить, что в просветах ацинусов и выводных протоков

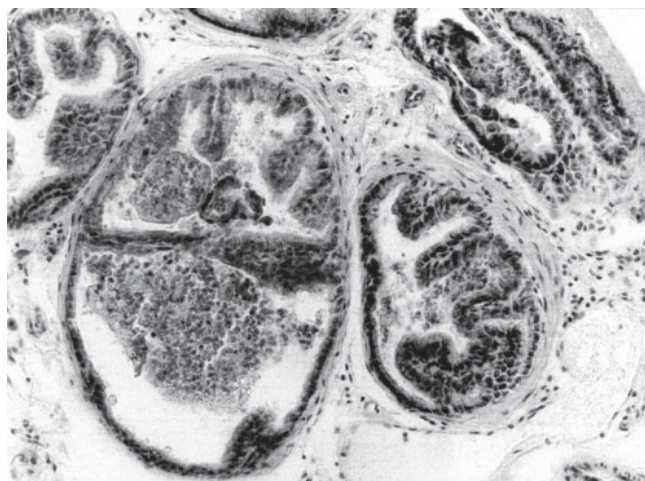


Рис. 1. ДЛП после 4 нед. адаптации. В просветах ацинусов видны скопления клеток гематогенной природы. Прослойки рыхлой соединительной ткани между ацинусами расширены, строма железы умеренно инфильтрирована лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10×20

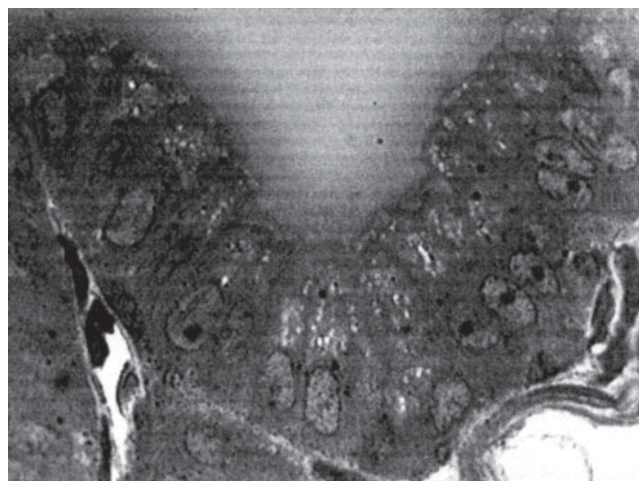


Рис. 3. ДЛП после 4 нед. адаптации. Гипертрофия и вакуолизация зоны Гольджи в цитоплазме главных клеток. В области зоны Гольджи и непосредственно под плазмалеммой располагается множество мелких везикул. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10×100

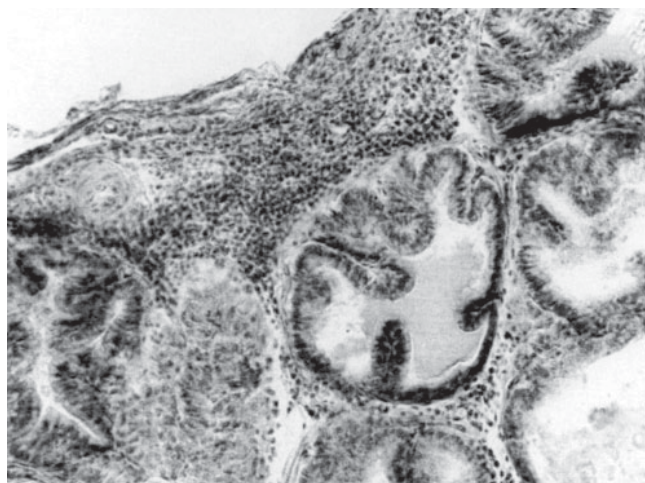


Рис. 2. ДЛП после 4 нед. адаптации. Диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы в дистальном сегменте железы. Более высокая плотность расположения лимфоцитов отмечается в субкапсулярной зоне. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10×20

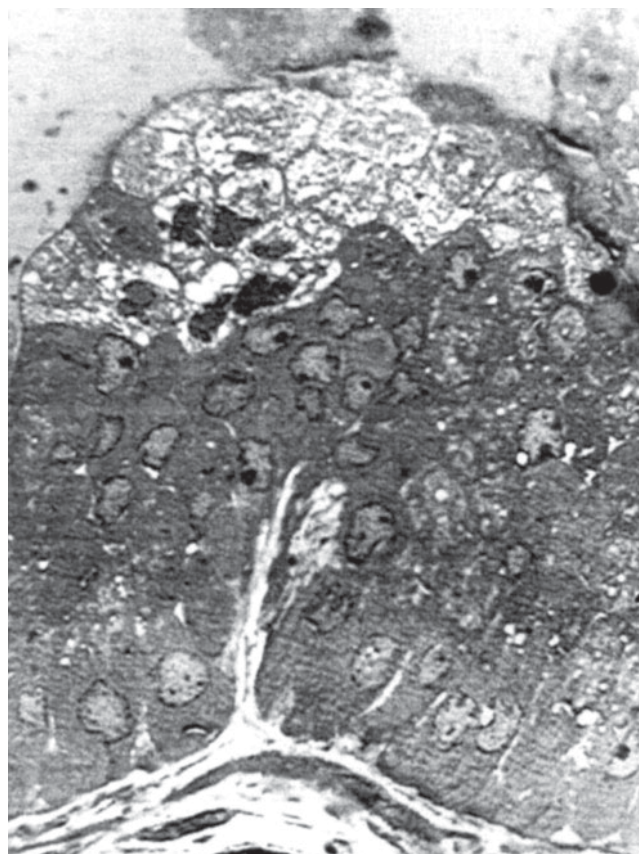


Рис. 4. ДЛП через 8 нед. после завершения адаптации. Участок гиперплазии эпителия. На поверхности эпителиального пласта находится группа клеток с вакуолизированной цитоплазмой и деформированными ядрами. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10×100

ДЛП крыс с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией стромы клетки воспалительного экссудата не обнаруживались. Таким образом, зависимость между степенью лимфоцитарной инфильтрации стромы и наличием клеток воспалительного экссудата в просветах ацинусов ДЛП не прослеживается.

В цитоплазме секреторных эпителиоцитов ДЛП, по сравнению с группой контроля, уменьшается содержание ШИК-позитивных веществ. Секрет железы, обнаруживающийся в небольшом количестве в просветах концевых отделов и выводных протоков ДЛП, характеризуется, напротив, высоким содержанием ШИК-позитивных веществ, аналогично секрету ДЛП крыс из группы контроля.

Исследование полутонких срезов ДЛП показало, что главные клетки находятся в состоянии высокой функциональной активности, в ядрах glanduloцитов преобладает эухроматин, ядрышки крупные (рис. 3). По сравнению с контрольной группой, зона Гольджи в цитоплазме главных клеток гипертрофирована, в области зоны Гольджи

и непосредственно под плазмалеммой располагается большое количество вакуолей мелкого размера (рис. 3). В некоторых секреторных отделах ДЛП от апикальных поверхностей главных эпителиоцитов отделяются довольно крупные фрагменты цитоплазмы разнообразной формы, содержащие секреторные вакуоли, что указывает на смену типа секреции. В физиологических условиях для

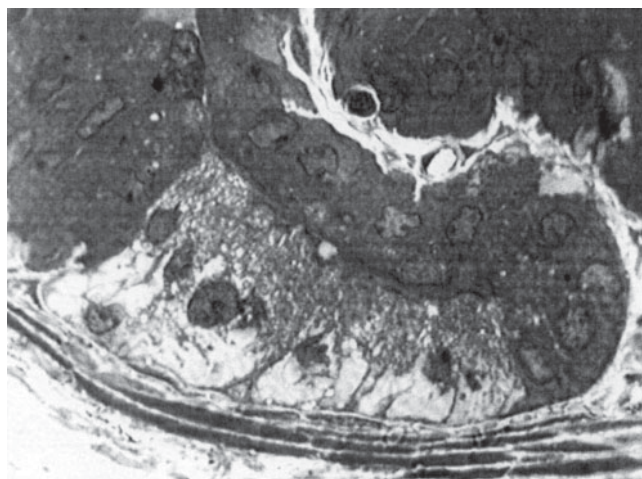


Рис. 5. ДЛП через 8 нед. после завершения адаптации. В составе эпителия концевых отделов появляются glandулоциты с признаками вакуолярной дегенерации цитоплазмы, образующие скопления из 5-10 клеток. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10×100

эпителия ДЛП характерен мерокриновый тип секреции [1, 14]. Смена мерокринового типа секреции glandулоцитов на апокриновый тип, вероятно, является следствием усиления секреторной активности и, как известно, встречается в простате при экстремальных воздействиях [1, 14]. Усиление секреторной активности glandулоцитов и, как следствие, частичная смена типа секреции glandулоцитов, могут быть частью общего адаптационного синдрома, развивающегося в период адаптации организма к низким температурам.

Адаптация к низким температурам стимулирует процессы соматической полиплоидии в ДЛП, на что указывает увеличение численности двужядных glandулоцитов. По данным количественного анализа, у крыс I группы численность glandулоцитов с двумя ядрами увеличилась на 113% ($p < 0,05$).

Полиплоидия железистого эпителия простаты считается одним из первых признаков его гиперплазии [12, 14], однако морфологические и количественные признаки гипертрофии и гиперплазии эпителия в ДЛП крыс I группы отсутствуют. Недавние исследования показали, что клетки, способные к полиплоидизации, отвечают на любой стресс быстрым накоплением геномов [2]. По данным этих же авторов, полиплоидия всегда сопровождается повышением метаболической пластичности при адаптации клеток к окислительному стрессу. Предыдущие исследования показали, что адаптация к низким температурам сопровождается развитием окислительного стресса в простате [6], поэтому увеличение числа полиплоидных клеток в ДЛП можно рассматривать как компенсаторный резерв железистого эпителия ДЛП, реализующийся в условиях воздействия экстремальных факторов среды.

Через 8 нед. после завершения адаптации к низким сезонным температурам (II экспериментальная группа) ДЛП крыс претерпевает значительные структурные перестройки. При обзорной микроскопии в эпителии секреторных отделов обнаруживаются участки гиперплазии, в которых двурядный эпителий становится многорядным, но более детально участки гиперплазии железистого эпителия просматриваются на полутонких срезах (рис. 4). На-

Морфометрические характеристики основных гистологических структур дорсолатеральной простаты ($M \pm m$)

Морфометрические показатели	Контроль	I группа	II группа
Площадь эпителия (мкм ²)	1580,04 ±260,24	1499,53 ±154,97	2586,92 ±213,80*
Площадь просветов (мкм ²)	11304,90 ±2187,22	11041,26 ±1229,78	16680,59 ±1962,57*
Площадь стромы (мкм ²)	1681,35 ±380,02	2979,75 ±422,25*	4656,01 ±816,55*
Высота эпителия (мкм)	21,95 ±0,20	23,24 ±0,16	24,48 ±0,50*
Диаметр ядер (мкм)	5,90 ±0,04	5,32 ±0,03	5,18 ±0,06
Полиплоидия (усл. ед.)	0,75 ±0,11	1,60 ±0,21*	0,42 ±0,09*

Примечание. * — различия статистически достоверны по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

личие гипертрофии и очаговой гиперплазии железистого эпителия простаты объективно подтверждается результатами морфометрического исследования ДЛП (таблица). Относительная площадь железистого эпителия у крыс II группы возрастает на 63%, достоверно увеличивается высота главных эпителиоцитов ($p < 0,05$).

Феномен спонтанной гиперплазии эпителия, обнаруженный у крыс II группы, встречается в ДЛП крыс при окислительном стрессе различного генеза, а также при старении [9, 10, 14]. Механизм развития гипертрофии и гиперплазии эпителия простаты при окислительном стрессе в настоящее время связывают с повышением активности 5 α -редуктазы, катализирующей превращение тестостерона в дигидротестостерон [10, 14]. Дигидротестостерон, активность которого в 1,5-2 раза выше, чем у тестостерона, стимулирует синтез белка в клетках эпителия простаты, что лежит в основе ее гипертрофии и гиперплазии клеток [14]. Вероятнее всего, гипертрофия и гиперплазия эпителия ДЛП, обнаруженная у крыс II группы, является отдаленным следствием повышения пролиферативной и синтетической активности эпителиоцитов, индуцированной развитием общего адаптационного синдрома у крыс I группы, неотъемлемой частью которого является окислительный стресс.

Концевые отделы простаты крыс II группы, и в большей степени выводные протоки железы, выглядят расширенными, в некоторых концевых отделах отмечается очаговая десквамация эпителия. Площадь просветов секреторных отделов и выводных протоков, по сравнению с контролем, увеличена на 47% (таблица). Расширение выводных протоков в 2-3 раза с явлениями стаза секрета в концевых отделах простаты описывается у крыс и при стрессовых состояниях другой природы [7, 13].

Прослойки соединительной ткани между ацинусами расширены, содержат большое количество коллагеновых и эластических волокон. Площадь сечения фиброзно-мышечной стромы простаты увеличена на 176% ($p < 0,05$). Разрастание и фиброз соединительной ткани, образующей строму внутренних органов, являются универсальной адаптивной реакцией на действие неблагоприятных факторов среды, то есть увеличение относительной площади стромы простаты с явлениями фиброза, обнаружен-

ное у крыс II группы, представляет собой структурный след общего адаптационного синдрома.

Численность двужелудочных glanduloцитов в ДЛП крыс II группы уменьшается относительно контроля на 44% ($p < 0,05$), что указывает на угнетение пролиферативного потенциала железистого эпителия. Известно, что компенсаторная гиперплазия железистого эпителия является обратимым явлением [4], поэтому снижение митотической активности glanduloцитов доказывает обратимый характер спонтанной гиперплазии эпителия простаты и, возможно, является необходимым условием для восстановления нормальной структуры эпителиального пласта.

При изучении полутонких срезов ДЛП крыс II группы обращает внимание депрессивный характер структурных перестроек железистого эпителия. В составе эпителия концевых отделов встречаются главные эпителиоциты с вакуолизированной цитоплазмой и деформированным ядром. Glanduloциты с признаками вакуолярной дегенерации располагаются в виде скоплений из 5-10 клеток (рис. 5), гораздо реже встречается одиночное расположение вакуолизированных клеток. В некоторых секреторных отделах дегенеративные изменения приобретают выраженный характер и затрагивают практически все клетки эпителиального пласта. В просвете этих ацинусов располагаются видоизмененные эпителиоциты с пикнотичными ядрами. Вероятно, обнаруженная вакуолярная дегенерация и массовая гибель glanduloцитов являются результатом истощения компенсаторно-приспособительных реакций эпителиоцитов [4], которые во время адаптации к низким температурам находились в состоянии гиперфункции.

В связи с вышеизложенным, можно предполагать, что структурные преобразования ДЛП, подобные обнаруживаемым через 8 нед. после завершения адаптации к низким температурам, могут играть существенную роль в этиологии и патогенезе нарушений фертильности, связанных со сменой сезонов года. Они представляют интерес для дальнейшего, более глубокого изучения.

Выводы

1. После 4 нед. адаптации организма к низким температурам в простате крыс отмечается повышение секреторной и пролиферативной активности железистого эпителия, реакция стромы проявляется в виде интерстициального отека.

2. В простате некоторых крыс после 4 нед. адаптации ДЛП появляются морфологические признаки воспаления в виде лимфоцитарной инфильтрации стромы и накопления клеток воспалительного экссудата в просветах секреторных отделов железы.

3. Структурные преобразования простаты через 8 нед. после завершения адаптации представлены дилатацией секреторных отделов и выводных протоков простаты, фиброзом интерстициальной соединительной ткани, гипертрофией и очаговой гиперплазией железистого эпителия, дистрофическими изменениями и массовой гибелью glanduloцитов; пролиферативный потенциал эпителия угнетается.

Л и т е р а т у р а

1. Ананьев В.А., Лушникова Е.Л., Абдуллаев Н.А. и др. Влияние общей вибрации на структуру предстатель-

ной железы // Бюл. exper. биол. и мед. - 2008. - Т. 146, №11. - С. 573-579.

2. Анацкая О.В., Виноградов А.Е. Особенности метаболизма полиплоидных клеток млекопитающих по данным биоинформатического анализа // Цитология. - 2010. - Т. 52, №1. - С. 52-62.

3. Василевская С.Е., Е.Г. Головина, А.О. Карелин и др. Влияние динамики метеорологических и космофизических факторов на процесс сперматогенеза // Проблемы репродукции. - 2004. - № 5. - С. 104-105.

4. Казанин В.И. Систематика клеточных реакций в патологии. - М.: Медицина, 2004. - 104 с.

5. Машанов А. А., Булыгин Г.В. Изменения некоторых регуляторных параметров организма человека в процессе адаптации к экологическим условиям Крайнего Севера // Вестник КрасГАУ. - 2006. - №10. - С. 170-172.

6. Саяпина И.Ю. Структурно-функциональная организация предстательной железы крыс при адаптации организма к низким сезонным температурам // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2010. - Т. XVII, №2. - С. 36-39.

7. Троценко Б.В., Лугин И.А. Морфофункциональное состояние стромы и паренхимы простаты молодых крыс при гипокинетическом стрессе и воздействии КВЧ-сигналов // Карповские чтения: мат-лы II Всеукр. науч. конф. - Днепропетровск, 2005. - 93 с.

8. Gomes N.N., Alvares S.M., Zirulnik F. et al. Morphological changes and oxidative stress in rat prostate exposed to a non-carcinogenic dose of cadmium // Toxicol. Lett. - 2004. - Vol. 153, №3. - P. 365-376.

9. Aydin A., Arsova-Saradinovska Z, Sayal A. et al. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // Clinical Biochemistry. - 2006. - Vol. 39, №2. - P. 176-179.

10. Banerjee P.P., Banerjee S., Lai J.M. et al. Age-dependent and Lobe-Specific Spontaneous Hyperplasia in the Brown Norway Rat Prostate // Biology of Reproduction. - 1998. - Vol. 59, №5. - P. 1163-1170.

11. Hu H., Besser M. In: Occupation Environmental Reproduction. Hazards. Ed. P. Maureen. - 1992. - P. 218-232.

12. Lopez-Beltran A., Qian J., Montironi R. et al. Adenomatous Hyperplasia (Adenosis) of the Prostate: DNA Ploidy and Immunophenotype // International Journal of Surgical Pathology. - 2005. - Vol. 13, №2. - P. 167-173.

13. Mukerjee B., Raj an T. Morphometric study of rat prostate in normal and under stressed condition // J. Anat. Soc. India. - 2004. - Vol. 53, №2. - P. 29-34.

14. Sluczanowska-Glabowska S., Laszczynska M., Glabowski W. Morphology of the epithelial cells and expression of androgen receptor in rat prostate dorsal lobe in experimental hyperprolactinemia // Folia Histochemica et cytobiologia. - 2006. - Vol. 44, №1. - P. 25-30.

15. Suwa T., Nyska A., Peckham John C. et al. A retrospective analysis of background lesions and tissue accountability for male accessory sex organs in Fisher-344 rats // Toxicologic Pathology. - 2001. - Vol. 29, №4. - P. 901-910.

Координаты для связи с автором: Саяпина Ирина Юрьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии АГМА, тел.: 8(4162) 52-53-56, e-mail: irina6336@mail.ru.

