

И. А. Петько, А. К. Усович

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СТРУКТУР ЖЕЛЕЗИСТОЙ ПАРЕНХИМЫ ПРОСТАТЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ МАЛЬЧИКОВ

Аннотация. Данные о формировании и преобразованиях желез простаты человека из эпителиальных тяжей в сложные альвеолярно-трубчатые железы, особенностях их роста и динамики развития в течение пренатального онтогенеза у детей многочисленны, но фрагментарны и не систематизированы. Уточнение сроков появления и формирования тех или иных структур является важным для наблюдения за правильным развитием мочеполового аппарата плода мальчиков в постнатальном онтогенезе. Цель данного исследования – выявить возрастные особенности структурной организации главных желез простаты человека во всех зонах органа в пренатальном и постнатальном онтогенезе мальчиков. Исследование выполнено на серийных гистологических срезах тазовой области 51 зародыша и плодов человека, 36 простат мальчиков от неонатального периода до второго детского возраста. Изучены форма и размеры концевых отделов желез и их просветов, эпителиоцитов концевых отделов. Результаты показали, что образование и канализация эпителиальных тяжей простаты определялись уже в раннем фетальном периоде. Установлены изменения размера и формы концевых отделов желез простаты в пренатальном периоде. Установлены особенности структурных преобразований главных желез в различных зонах простаты. Формирование концевых отделов желез простаты происходит не непосредственно из эпителиальных тяжей, а последовательно: эпителиальные тяжи преобразуются в простатические проточки, из которых формируются концевые отделы желез. Возраст с 1 года до 12 лет – это период медленного роста концевых отделов желез простаты. В 1 – 12 лет имеются особенности структурной организации главных желез в различных зонах простаты. В детские возрастные периоды различаются формы концевых отделов желез и их просветов в разных зонах простаты.

Ключевые слова: зоны простаты, эпителий, эпителиальный тяж, простатический проточек, концевые отделы желез, морфометрия, гистологический срез, зародыш, плод, пренатальный период, онтогенез.

I. A. Petko., A. K. Usovich

FORMATION REGULARITIES OF THE STRUCTURES IN THE PROSTATE GLANDULAR PARENCHYMA IN PRENATAL AND POSTNATAL ONTOGENESIS OF BOYS

Abstract. Data on formation and transformations of human prostate glands from the epithelial cords into the complex alveolar-tubular glands and the characteristics of their growth and developmental dynamics during

ПЕТЬКО Ирина Александровна – канд. биол. наук, доцент, кафедра анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. Адрес: 210009, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. Тел.+ 37529142426; e-mail: Irina.petko.75@mail.ru

PETKO Irina Alexandrovna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, 210009 Republic of Belarus. Address: 210009, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze Avenue, 27., tel.: + 37529142426; e-mail: Irina.petko.75@mail.ru

УСОВИЧ Александр Константинович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. Адрес: 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. Тел. +375295192725. E-mail: usovicha@mail.ru

USOVICH Alexander Konstantinovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 210009, 27, Frunze Avenue, Vitebsk, Republic of Belarus, tel.: E-mail: usovicha@mail.ru

prenatal ontogenesis and children are ample but fragmented and not systematized. Establishing the time of emergence and formation of various structures is important for observing the proper development of the fetal genitourinary system and boys in the postnatal period. The purpose of this study is to identify age-related features of the structural organization of the main glands in the all prostate zones in the prenatal and postnatal ontogenesis of boys. The study was performed on serial histological sections of the pelvic region of 51 human prefetuses and fetuses and 36 prostate glands of boys of neonatal periods to second child age. The morphometric study included the measurements of acini, the acinar lumen areas, their shape factors, and the epithelium height. The study showed that the formation of prostatic ducts begins in the early neonatal period. The changing in the area of acini, acinar lumens, their shape and the reduction in the height of their lining epithelium, which was detected in the prostate of prenatal period. The features of structural formations were detected in the different prostate zones. Conclusions. The prostatic glandular acini form sequentially rather than directly from the epithelial cords: the latter are transformed into the prostatic ducts, from which the glandular acini are then formed. Age from 1 year to 12 years is a period of slow growth of the terminal ends of the prostate glands. At 1-12 years old, there are features of the structural organization of the main glands in different zones of the prostate. In children's age periods, the forms of the terminal ends of the glands and their acinuses in different zones of the prostate differ.

Keywords: prostate zones, epithelium, epithelial cord, prostatic duct, terminal ends, glands, morphometry, histological section, embryo, fetus, prenatal period, ontogeny.

Введение.

До настоящего времени отдельные аспекты эмбрионального развития простаты как органа остаются самой обсуждаемой темой среди специалистов, занимающихся изучением морфогенеза органов мочеполового аппарата. Отсутствие понимания структурной организации простаты плодов, несогласованность терминологии определили необходимость исследовать железы простаты у плодов и мальчиков ранних возрастных периодов без учета ее деления на какие-либо структурные единицы, то есть простату в целом. Периоды начала формирования простаты как органа до настоящего времени четко не определены. Сведения о формировании желез простаты человека, особенностях их становления, роста и динамики развития в течение пренатального онтогенеза у детей фрагментарны и не систематизированы [1, 2]. В перинатологии является важным уточнение сроков появления и формирования тех или иных структур для наблюдения за правильным развитием мочеполового аппарата плода, а развитие патологических изменений – это часто нарушенный процесс развития органа.

Цель данной данного исследования – выявить возрастные особенности структурной организации главных желез простаты человека во всех зонах органа в пренатальном и постнатальном онтогенезе мальчиков.

Материал и методы исследования.

Пренатальный морфогенез простаты изучен на 31 гистологическом срезе зародышей и плодов человека из эмбриологической коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ), на гистологических препаратах 20 простат плодов из фонда препаратов кафедры анатомии человека Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ). Во всех исследуемых случаях причины смерти установлены на основании результатов патологоанатомического и судебно-медицинского вскрытия и не связаны с патологиями и заболеваниями мочеполового аппарата. Материал для исследования получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55-3 «О погребении и похоронном деле» в редакции закона № 2/2235 от 09.01.15. Исследования разрешены независимым этическим комитетом ВГМУ (протокол № 2 от 07.05.2018).

Определение возраста зародыша в возрасте до 8 недель осуществляли путем сравнения гистологических срезов зародышей из эмбриологической коллекции БГМУ с изображением серийных срезов виртуальной коллекции изображений «The Virtual Human Embryo». Для перевода ТКД эмбрионов и плодов использовали данные, размещенные на сайтах «The Virtual Human Embryo» по адресу: <https://www.ehd.org/virtual-human-embryo/about.php?stage=1> и «The

endowment for human development» по адресу: <https://www.ehd.org/developmental-stages/stage0.php>, а также на основании ТКД [3]. Определение пола зародыша проводили, начиная с 10 недель внутриутробного развития. У мужских эмбрионов отчетливо визуализируется Вольфов проток, у женских зародышей более отчетливо – краниальная часть Мюллера протока. Мочеиспускательный канал обнаруживается в половом члене и не выявляется в клиторе [4].

Исследование постнатального периода выполнено на 36 простатах по возрастным группам с раннего неонатального периода до второго детского возраста. На поперечном срезе простатической части мочеиспускательного канала выше области семенного холмика проводили идентификацию и выделение всех зон простаты согласно схеме расположения структурных зон простаты человека, предложенной С. Р. Wendel-Smith [5, 6] (рис. 1).

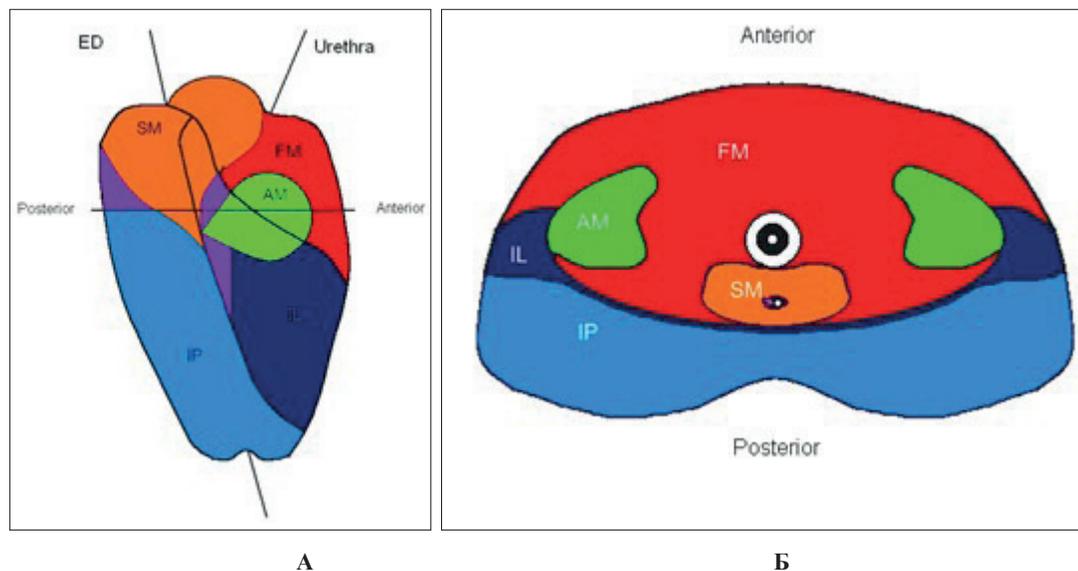


Рис. 1. Схема расположения железистых зон простаты человека
(по С. Р. Wendel-Smith, 2000)

А – вид с латеральной поверхности простаты, В – поперечное сечение на уровне семенного бугорка, SM – верхне-медиальная зона, AM – передне-медиальная зона, IL – нижнебоковая часть ниже-задне-латеральной зоны, IP – нижнезадняя часть ниже-задне-латеральной зоны, FM – нежелезистая передне-медиальная зона.

Изготавливали гистологические препараты, окрашивали гематоксилином и эозином, галлоцианином-пикрофуксином по van Gieson, азокармином по Heidenhain, по методу Ritter-Oleson/ Визуальную оценку, микрофотографирование и морфометрию проводили на гистологических препаратах, с помощью стереомикроскопа Leica MS5 (Leica Microsystems, ФРГ), оптического микроскопа Leica DM 2000 (Leica Microsystems, ФРГ) с фотонасадкой, цифровой камеры «Leica D-LUX 3» (Leica Microsystems, ФРГ) и программы анализа изображений Fiji Image J (RSB, США).

В простате новорожденных мальчиков до грудного возраста изучали железистую паренхиму в целом по простате, не выделяя отдельные зоны. С грудного возраста проводили морфометрию главных желез простаты в верхне-медиальной и ниже-задне-латеральной зонах, разделив ниже-задне-латеральную зону на 2 части (нижнезаднюю и нижнелатеральную). Главные железы передне-медиальной зоны исследовали, начиная с подросткового возраста. В концевых отделах главных желез простаты в гистопрепаратах на мониторе компьютера курсором выделяли высоту главных эпителиоцитов, а компьютерная программа автоматически выдавала цифровые значения. Количественные показатели площади просветов концевых отделов главных желез и

их формы выполняли автоматизировано на преобразованных микрофотографиях. Из исследования исключали некорректно распознанные просветы и железы, расположенные по краям изображения. Подобным образом получали цифровые значения площади эпителиальных тяжей, размеров и формы желез простаты (их округлости, индексов компактности и закругленности). Для определения формы просветов концевых отделов желез использовали «характеристики формы», включающие следующие показатели: округлость, индекс закругленности, индекс компактности [7, 8].

Значение округлости – морфометрический параметр, распознающий степень отличия фигуры от круга. Округлость вычисляли следующим образом: 4π умножить на площадь, разделенную на периметр в квадрате. Значение, равное 0, формально соответствует бесконечно вытянутому многоугольнику. Значение, равное 1, определяется как идеальный круг.

Величина индекса закругленности не зависит от неровностей периметра и равняется площади, умноженной на четыре и разделенной на π , умноженное на наибольшую ось в квадрате, где наибольшая ось – это самая длинная линия, которую можно провести через объект.

Индекс компактности используется в случаях, когда контуры исследуемых объектов имеют много небольших выпуклостей и вогнутостей на их поверхностях. Индекс компактности – это отношение площади контура к площади его выпуклой оболочки. Если значение индекса компактности меньше единицы, то форма объекта имеет неровные контуры.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц «Microsoft Excel 2007» и STATISTICA 10 (StatSoft, США, лицензия УО ВГМУ sta 999k347156-w). В связи с тем что распределение исследуемых показателей статистически значимо отличалось от нормального (p -значение теста Шапиро-Уилка менее 0,5), данные приводили в виде медианы (Me), верхнего квартиля (LQ) и нижнего квартиля (UQ). При сравнении разных возрастных групп и зон простаты использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения более 2 групп количественных данных применяли критерий Краскела-Уолиса. Статистически значимым считали результат в случае, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования.

В возрасте 8 – 10 недель внутриутробного развития в области закладки будущей простаты ниже шейки формирующегося мочевого пузыря эпителиальных зачатков простаты не было обнаружено. У плодов на 11-й неделе внутриутробного развития в сгущении мезенхимы по бокам от уrogenитального синуса ниже закладки шейки мочевого пузыря выявляли клеточные тяжи, которые находились выше и ниже уровня семенного холмика и представляли собой трубочки, ограниченные базальной мембранной и заполненные эпителиоцитами (рис. 2). Эпителиальные тяжи обнаруживались на уровне задней, передней, латеральной стенок закладки уrogenитального синуса и представляли собой многоклеточные структуры, образованные плотно прилегающими друг к другу эпителиальными клетками, ограниченными базальной мембраной. У плодов промежуточного фетального периода наблюдали как неизменные эпителиальные тяжи, так и эпителиальные тяжи с признаками потери межклеточного контакта между клетками и погибающими эпителиоцитами, сформированные альвеолярно-трубчатые железы. Проточки простаты обнаруживали в разных участках простаты, но чаще они были расположены ближе к мочеиспускательному каналу. Внутри просвета проточков простаты и концевых отделов желез, расположенных ближе к уретре, наблюдали конгломераты клеток. В пренатальный период установили, что происходит преобразование сформированных желез. Высота эпителия, выстилающего концевые отделы желез, увеличивается в позднем фетальном периоде по сравнению с промежуточным фетальным ($p \leq 0,05$). Изменяются размеры желез и их просветов. Площадь концевых отделов и их просветов увеличивается в позднем фетальном периоде по сравнению с промежуточным периодом ($p \leq 0,05$).

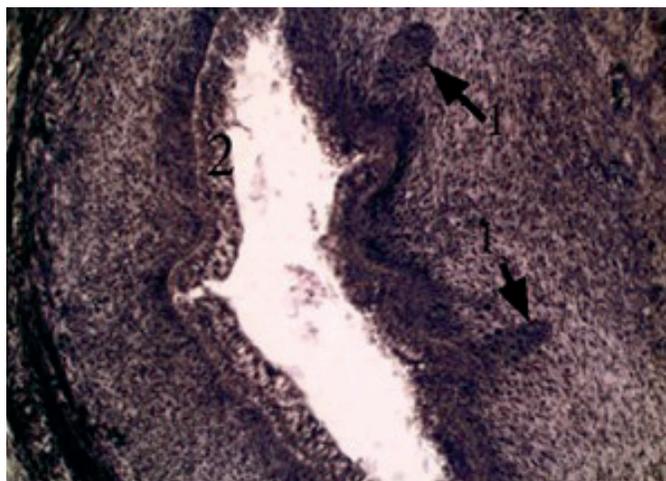


Рис. 2. Поперечный срез каудальной части 11-недельного плода (70 мм ТКД)

1 – эпителиальные тяжи, 2 – эпителий уrogenитального синуса, окраска – импрегнация серебром по методу Бильшовского-Буке. Цифровая микрофотография. Увелич. 100

В поздний фетальный период в простате наблюдали сформировавшиеся альвеолярно-трубчатые железы с разветвленными концевыми отделами первого и второго порядков, эпителиальные тяжи, эпителиальные трубочки и протоки простаты. В пренатальный период происходит преобразование сформированных главных желез. Высота эпителия, выстилающего концевые отделы желез, увеличилась в позднем фетальном периоде по сравнению с промежуточным фетальным в 1,2 раза ($p=0,000$), площадь концевого отдела увеличилась в 1,2 раза ($p=0,004$), площадь просвета концевого отдела увеличилась в 3,8 раза ($p=0,001$). Показатель высоты эпителия простаты характеризуется возрастной динамикой с умеренной прямой корреляционной связью от промежуточного до позднего фетального периода ($R=0,28$). Площадь просвета концевого отдела простаты характеризуется возрастной динамикой с умеренной прямой корреляционной связью от промежуточного до позднего фетального периода ($R=0,49$). В пренатальный период происходит изменение формы концевых отделов желез и их просветов. В позднем фетальном периоде при сравнении с промежуточным фетальным периодом показатель «индекс компактности» концевых отделов желез увеличился в 1,2 раза ($p=0,02$), а показатели «округлость» и «индекс закругленности» концевых отделов желез уменьшились соответственно в 1,1 раза ($p=0,000$) и в 1,3 раза ($p=0,000$). К моменту рождения половая система мальчиков, в том числе и простата, морфологически сформирована, и ее преобразования направлены на дальнейшее морфофункциональное развитие. Проведенное исследование показало, что образование простатических проточков из эпителиальных тяжей продолжается в грудном и раннем периоде детского возраста.

Установлено, что железистая паренхима простаты в раннем и позднем неонатальных периодах, как и в пренатальный период, представлена эпителиальными тяжами, эпителиальными трубочками, концевыми отделами желез и простатическими проточками. Эпителиальные тяжи наблюдались до 4-х месяцев постнатального развития. Площадь просвета концевых отделов желез уменьшилась у мальчиков раннего детского возраста по сравнению с грудным во всех структурных зонах простаты: верхне-медиальная зона в 1,6 раза ($p=0,000$), нижнезадняя часть нижне-задне-латеральной зоны в 1,8 раза ($p=0,001$), нижнелатеральная часть нижне-задне-латеральной зоны в 1,9 раза ($p=0,000$) (рис. 3). В первом детском возрасте по сравнению с ранним детским возрастом не изменилась во всех структурных зонах простаты ($p>0,05$), во втором детском возрасте по сравнению с первым детским возрастом уменьшилась в 2,2 раза в верхнемедиальной зоне ($p=0,008$) и в нижнелатеральной части нижне-задне-латеральной зоны ($p=0,01$) простаты.

Площадь просвета концевых отделов желез у мальчиков раннего детского возраста по сравнению с грудным статистически достоверно увеличилась только в верхне-медиальной зоне (в 1,2 раза, $p=0,02$). В первом детском возрасте по сравнению с ранним детским возрастом этот показатель увеличился во всех зонах простаты в 1,2 раза ($p \leq 0,05$), а во втором детском возрасте по сравнению с первым детским возрастом изменений не обнаружили ($p > 0,05$).

Форма концевых отделов и их просветов изменяется у мальчиков только во втором детском возрасте. Округлость концевых отделов увеличилась во всех зонах простаты ($p \leq 0,05$), а округлость их просветов увеличивалась не синхронно: в раннем детском возрасте в верхне-медиальной зоне, во втором детском возрасте – в ниже-задне-латеральной зоне ($p \leq 0,05$).

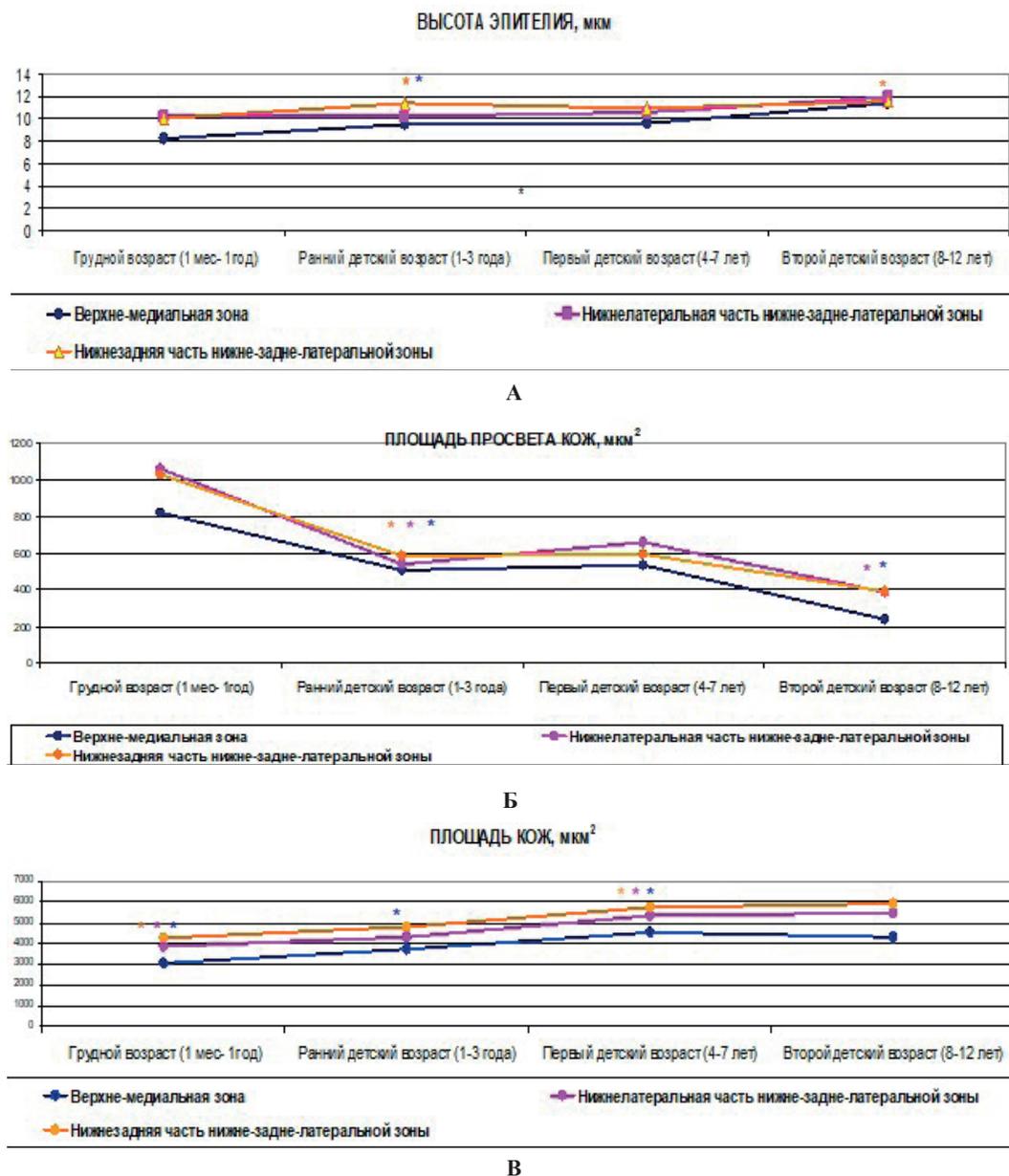


Рис. 3. Динамика изменения размеров высоты эпителия (А), площади просветов концевых отделов желез (Б) и площади концевых отделов желез (В) в простате мальчиков

Примечание: 1 – * $p \leq 0,05$, при сравнении показателей с предыдущим возрастным периодом.

Обсуждение.

Результаты данного исследования подтвердили тот факт, что эпителиоциты простаты появляются из эпителия будущей уретры, вращаясь в виде эпителиальных тяжей в окружающую мезенхиму [9]. Полученные данные о сроках и месте их появления совпадают с данными литературы [10, 11]. Образование простатических проточков начинается уже в раннем неонатальном периоде. Их формирование не сопровождается увеличением площади и является результатом дифференцировки. В отличие от предыдущих предположений о том, что канализация эпителиальных тяжей является результатом сегрегации базальных и секреторных эпителиальных клеток [12], мы считаем, что канализация протоков простаты имеет сходство с канализацией других желез, например молочных [13]. Наши наблюдения согласуются с исследованиями развития простаты крыс, в которых также показано, что при канализации проточковой системы простаты апоптоз клеток встречается в центре эпителиальных тяжей простаты [14, 15]. В нашем исследовании признаки канализации эпителиальных тяжей в простатические проточки обнаружены в разных участках простаты плодов и новорожденных мальчиков, что согласуется с данными Bruni-Cardoso, полученными на простатах новорожденных мышей [14]. Это не соответствует предположению Marker et al. о том, что процесс канализации должен происходить в проксимально-дистальном направлении [15]. В сформированных простатических проточках конгломераты апоптозных клеток наблюдались ближе к уретре. Это позволило нам предположить, что их удаление из проточковой системы простаты происходит путем экстррузии.

К моменту рождения половая система мальчиков, в том числе и простата, морфологически сформирована и ее преобразования направлены на дальнейшее морфофункциональное развитие. Установлено, что железистая паренхима простаты в раннем и позднем неонатальных периодах, как и в пренатальный период, представлена эпителиальными тяжами, эпителиальными трубочками, концевыми отделами желез и простатическими проточками. Выявленное в простате новорожденных по сравнению с поздним фетальным периодом уменьшение площади концевых отделов желез и их просветов, уменьшение высоты выстилающего их эпителия согласуются с данными Евтушенко [2] об уменьшении железистой паренхимы у новорожденных. Вероятно, это связано с уменьшением концентрации мужских половых гормонов после рождения мальчиков [17].

Результаты наших исследований железистой паренхимы простаты соответствуют утверждениям исследователей: простата остается относительно бездействующей до полового созревания, когда эпителий подвергается усиленному росту из-за пубертатного всплеска.

Заключение.

Нами установлены особенности формирования структур железистой паренхимы простаты в пренатальном онтогенезе человека: появление на 11-й неделе эпителиальных тяжей, их канализация с образованием простатических проточков, формирование с 17-й недели концевых отделов главных желез простаты с последующим ростом и преобразованиями формы и в постнатальном онтогенезе отражены основные закономерности преобразований главных желез:

1. Формирование концевых отделов желез простаты происходит не непосредственно из эпителиальных тяжей, а последовательно: эпителиальные тяжи преобразуются в простатические проточки, из которых формируются концевые отделы желез. 2. Возраст с 1 года до 12 лет – это период медленного роста концевых отделов желез простаты.

3. В 1 – 12 лет имеются особенности структурных преобразований главных желез в различных зонах простаты, выраженные в постепенном увеличении концевого отдела желез с одновременным уменьшением его просвета в верхне-медиальной и нижне-задне-латеральной зонах органа.

4. В детские возрастные периоды различаются формы концевых отделов желез и их просветов в разных зонах простаты (в нижне-задне-латеральной зоне концевые отделы желез характеризуются наибольшими показателями размеров и округлости).

Литература

1. Будник А.Ф. Динамика структуры простаты человека в постнатальном онтогенезе / А.Ф. Будник, А.А. Пшукова // Научный диалог: вопросы медицины: материалы XVII межд. науч.-практ конф., С.-Петербург, 15 дек. 2018 г. – СПб.: ЦНК МОАН, 2018. – С. 10–13.
2. Евтушенко В.М. Роль соединительнотканной стромы в формировании компонентов предстательной железы человека в постнатальном онтогенезе / В.М. Евтушенко // Світ медицини та біології. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 114–118.
3. Streete G.L. Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XIX, XX, XXI, XXII and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie Collection / G.L. Streeter // Contr. Embryol. – 1951 – № 34 – P. 165–196.
4. Macroscopic whole-mounts of the developing human fetal urogenital-genital tract: Indifferent stage to male and female differentiation / J. Shenab [et al.] // Differentiation. – 2018. – Vol. 103 – P. 5–13.
5. Tisell L.E. The lobes of the human prostate / L.E. Tisell, H. Salander // Scand. J. Urol.Nephrol. – 1975. – Vol. 9. – P. 185–191.
6. Wendell-Smith C. Terminology of the prostate and related structures / C. Wendell-Smith // Clin. Anat. – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 207–213.
7. Худоерков Р.М. Методы компьютерной морфометрии в нейроморфологии / Р.М. Худоерков. – М.: ФГБУ «НЦН» РАМН, 2014. – 53 с.
8. Schneider C.A. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis / C.A. Schneider, W.S. Rasband, K.W. Eliceiri // Nature Methods. – 2012. – № 9. – P. 671–675.
9. Larsen's Human Embryology / G.C. Schoenwolf [et al.]. – 5-th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. – 532 p.
10. Timms B.G. Prostate development: a historical perspective / B. G. Timms // Differentiation. – 2008. – № 76. – P.565–577.
11. Timms B.G. Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia / B.G. Timms, L.E. Hofkamp // Differentiation. – 2011. – № 82. – P. 173–183.
12. Hayward S.W., Baskin L.S., Haughney P.C. Epithelial development in the rat ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle // Acta Anat. 1996. V. 155. P. 81–93.
13. Mailloux A.A., Overholtzer M., Schmelzle T. et al. BIM regulates apoptosis during mammary ductal morphogenesis, and its absence reveals alternative cell death mechanisms // Dev. Cell. 2007. № 12. P. 221–234.
14. Bruni-Cardoso A., Carvalho H.F. Dynamics of the epithelium during canalization of the rat ventral prostate // Anat Rec. 2007. V. 290. P. 1223–1232.
15. Лугин И.А. Особенности межтканевых взаимодействий в процессах морфогенеза органов с гетерогенным происхождением тканевых компонентов // Світ медицини та біології. 2012. Т. 8. № 4. С. 77–79.
16. Marker P.C., Donjacour A.A., Dahiya R. et al. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development // Dev. Biol. 2003. V. 253. P. 165–174.
17. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. М.: Медицина, 1984. 238 с.

References

1. Budnik A.F. Dinamika struktury prostaty cheloveka v postnatal'nom ontogeneze / A.F. Budnik, A.A. Pshukova // Nauchnyj dialog: voprosy mediciny : materialy XVII mezhd. nach.-prakt konf., S.-Peterburg, 15 dek. 2018 g. – SPb.: CNK MOAN, 2018. – S. 10–13. (in Russ).
2. Evtushenko V.M. Rol' soedinitel'notkannoj stromy v formirovanii komponentov predstatel'noj zhelezy cheloveka v postnatal'noj ontogeneze / V. M. Evtushenko // Svit medicini ta biologii. – 2015. – T. 11, № 4. – S. 114–118. (in Russ).
3. Streete G.L. Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XIX, XX, XXI, XXII

and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie Collection / G.L. Streeter // *Contr. Embryol.* – 1951 – № 34 – P. 165–196.

4. Macroscopic whole-mounts of the developing human fetal urogenital-genital tract: Indifferent stage to male and female differentiation / J. Shenab [et al.] // *Differentiation.* – 2018. – Vol. 103 – P. 5–13.

5. Tisell L.E. The lobes of the human prostate / L.E. Tisell, H. Salander // *Scand. J. Urol.Nephrol.* – 1975. – Vol. 9. – P. 185–191.

6. Wendell-Smith C. Terminology of the prostate and related structures / C. Wendell-Smith // *Clin. Anat.* – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 207–213.

7. Hudoerkov R.M. Metody komp'yuternoj morfometrii v nejromorfologii / R.M. Hudoerkov. – M.: FGBU «NCN» RAMN, 2014. – 53 s. (in Russ).

8. Schneider C.A. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis / C.A. Schneider, W.S. Rasband, K.W. Eliceiri // *Nature Methods.* – 2012. – № 9. – P. 671–675.

9. Larsen's Human Embryology / G.C. Schoenwolf [et al.]. – 5-th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. – 532 p.

10. Timms B.G. Prostate development: a historical perspective / B.G. Timms // *Differentiation.* – 2008. – № 76. – P.565–577.

11. Timms B.G. Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia / B.G. Timms, L.E. Hofkamp // *Differentiation.* – 2011. – № 82. – P. 173–183.

12. Hayward S.W., Baskin L.S., Haughney P.C. Epithelial development in the rat ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle // *Acta Anat.* 1996. V. 155. P. 81–93.

13. Mailloux A.A., Overholtzer M., Schmelzle T. et al. BIM regulates apoptosis during mammary ductal morphogenesis, and its absence reveals alternative cell death mechanisms // *Dev. Cell.* 2007. № 12. P. 221–234.

14. Bruni-Cardoso A., Carvalho H.F. Dynamics of the epithelium during canalization of the rat ventral prostate // *Anat Rec.* 2007. V. 290. P. 1223–1232.

15. Lugin IA. Osobennosti mezhtkanevnyh vzaimodejstvij v processah morfogeneza organov s geterogennym proishozhdeniem tkanevnyh komponentov // *Svit medicini ta biologii.* 2012. T. 8. № 4. S. 77–79. (in Russ).

16. Marker P.C., Donjacour A.A., Dahiya R. et al. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development // *Dev. Biol.* 2003. V. 253. P. 165–174.

17. Skorodok L.M., Savchenko O.N. Narusheniya polovogo razvitija u mal'chikov. M.: Medicina, 1984. 238 s. (in Russ).