

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Иванова Вера Владимировна
Влияние больших слюнных желёз крыс на морфофункциональное состояние
семенников в эксперименте

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель: Мильто Иван Васильевич, доктор биологических наук,
доцент

Томск - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Особенности строения больших слюнных желёз крыс.....	11
1.2. Биологически активные вещества больших слюнных желёз крыс.....	15
1.3. Морфологический и биохимический половой диморфизм больших слюнных желёз крыс.....	22
1.4. Влияние больших слюнных желёз на ткани и органы крыс	
1.4.1. Влияние больших слюнных желёз на пищеварительную и другие системы органов крыс.....	24
1.4.2. Влияние больших слюнных желёз на репродуктивную систему самцов крыс.....	28
1.4.3. Влияние больших слюнных желёз на репродуктивную систему самок крыс.....	31
1.5. Влияние органов репродуктивной системы крыс на большие слюнные железы.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	34
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1.1. Гистологическое исследование больших слюнных желёз крыс.....	40
3.1.1.1. Гистологическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс.....	40
3.1.1.2. Гистологическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс.....	43
3.1.2 Гистологическое исследование семенников крыс.....	45
3.1.2.1. Гистологическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперирированных неполовозрелых крыс.....	46
3.1.2.2. Гистологическое исследование семенников неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.....	46

3.1.2.3. Гистологическое исследование семенников неполовозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии.....	47
3.1.2.4. Гистологическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперирированных половозрелых крыс.....	48
3.1.2.5. Гистологическое исследование семенников половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.....	49
3.1.2.6. Гистологическое исследование семенников половозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии.....	52
3.2. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз и семенников неполовозрелых и половозрелых крыс	
3.2.1. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз крыс	
3.2.1.1. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс.....	52
3.2.1.2. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс.....	53
3.2.2. Морфометрическое исследование семенников крыс	
3.2.2.1. Морфометрическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперирированных неполовозрелых крыс.....	55
3.2.2.2. Морфометрическое исследование семенников неполовозрелых крыс после многократной ампутации резцов.....	58
3.2.2.3. Морфометрическое исследование семенников неполовозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии.....	60
3.2.2.4. Морфометрическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперирированных половозрелых крыс.....	62
3.2.2.5. Морфометрическое исследование семенников половозрелых крыс после многократной ампутации резцов.....	64
3.2.2.6. Морфометрическое исследование семенников половозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии.....	66

3.3. Иммуногистохимическое исследование больших слюнных желёз и семенников неполовозрелых и половозрелых крыс	
3.3.1. Иммуногистохимическое выявление ЭФР в больших слюнных железах крыс.....	70
3.3.1.1. Иммуногистохимическое выявление ЭФР в больших слюнных железах интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс.....	70
3.3.1.2. Иммуногистохимическое выявление ЭФР в больших слюнных железах интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс.....	72
3.3.2. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках крыс....	74
3.3.2.1. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках интактных, контрольных и ложноперирированных неполовозрелых крыс.....	74
3.3.2.2. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.....	76
3.3.2.3. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках неполовозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии.....	78
3.3.2.4. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках интактных, контрольных и ложноперирированных половозрелых крыс.....	79
3.3.2.5. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.....	80
3.3.2.6. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках половозрелых сиалоаденэктомированных крыс.....	81
3.4. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз и семенников неполовозрелых и половозрелых крыс	
3.4.1. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз крыс	
3.4.1.1. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз интактных и контрольных неполовозрелых крыс.....	84

3.4.1.2. Ультроструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.....	85
3.4.1.3. Ультроструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз интактных и контрольных половозрелых крыс.....	88
3.4.1.4. Ультроструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов	89
3.4.2. Ультроструктурное исследование семенников крыс	
3.4.2.1. Ультроструктурное исследование семенников неполовозрелых крыс интактной, контрольной и ложноперирированной групп.....	94
3.4.2.2. Ультроструктурное исследование семенников неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.....	97
3.4.2.3. Ультроструктурное исследование семенников сиалоаденэктомированных неполовозрелых крыс.....	101
3.4.2.4. Ультроструктурное исследование семенников половозрелых крыс интактной, контрольной и ложноперирированной групп.....	107
3.4.2.5. Ультроструктурное исследование семенников половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.....	110
3.4.2.6. Ультроструктурное исследование семенников сиалоаденэктомированных половозрелых крыс.....	114
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	120
ВЫВОДЫ.....	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Большие слюнные железы (БСЖ) млекопитающих (околоушные, поднижнечелюстные и подъязычные) участвуют в начальных этапах пищеварения, периодической деятельности желудочно-кишечного тракта, репарации и антимикробной защите кожи и слизистой оболочки полости рта, а также в минерализации костей и зубов [14, 89, 191, 228, 232]. В БСЖ грызунов, помимо выработки пищеварительных ферментов и муцинов, осуществляется синтез паротина, сиалорфина, эпидермального фактора роста (ЭФР), фактора роста нервов (ФРН), основного фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, трансформирующего фактора роста α и β , фактора роста гепатоцитов, инсулина и инсулин-подобных факторов роста, глюкагона, калликреина, ренина и других биологически активных веществ (БАВ) [33, 49], обладающих эндо- и паракринным действием [60, 174, 222]. Непищеварительные функции БСЖ изучены недостаточно и привлекают к себе внимание широкого круга исследователей.

В 1940 г. был описан феномен структурного полового диморфизма поднижнечелюстных слюнных желёз мышей, что позволило предположить наличие тесной взаимосвязи между БСЖ и органами репродуктивной системы грызунов [165]. В настоящее время не вызывает сомнения наличие морфологического и биохимического полового диморфизма в БСЖ мышей, крыс, хомяков, песчанок и свиней [69, 117, 180, 205, 276]. Вследствие этого, влияние БСЖ на структуру и функционирование органов репродуктивной системы самцов является предметом научных исследований, а выявление его механизмов является важной фундаментальной задачей.

Накоплены сведения и о взаимосвязи БСЖ и репродуктивной системы человека [2]. Так, у мужчин на фоне гипогонадизма выявляется сиалоаденоз, сопровождающийся снижением саливации [31]. Следует отметить, что при ряде заболеваний БСЖ и челюстно-лицевых травмах производится частичная или полная сиалоаденэктомия, влияние которой на мужскую репродуктивную систему недостаточно изучено. Кроме того, расширение представлений о взаимосвязи

слюнных и мужских половых желёз, позволит применять БАВ слюнных желёз для профилактики и лечения мужского бесплодия, разработки новых методов контрацепции и др. [168].

Степень разработанности. Удаление БСЖ грызунов приводит к изменениям со стороны органов репродуктивной системы самцов, однако, сведения об эффектах факторов слюнных желёз на семенники зачастую противоречивы [5, 33, 43, 68, 88, 115, 271]. Преобладающее число работ направлено на изучение эффектов сиалоаденэктомии на органы репродуктивной системы грызунов [66, 68, 202, 271], тогда как влиянию гипертрофии БСЖ на морфофункциональное состояние семенников в эксперименте уделено незначительное внимание [4]. Несмотря на многолетнее экспериментальное исследование влияния БСЖ грызунов на репродуктивную систему, конкретные механизмы их воздействия и обуславливающие его БАВ, остаются неясными [104, 282].

Известно, что биологически активные факторы, в частности ЭФР, оказывают влияние на развитие органов репродуктивной системы крыс в пренатальном периоде [68], тогда как последствия удаления или гипертрофии БСЖ на становление структуры и функции семенников в постнатальном онтогенезе изучены недостаточно. Работа призвана установить морфофункциональные особенности семенников крыс на фоне гипертрофии и удаления БСЖ в динамике.

Цель исследования. Изучить влияние гипертрофии больших слюнных желёз и тотальной сиалоаденэктомии на морфофункциональное состояние семенников у крыс.

Задачи исследования:

1. Установить морфофункциональные особенности семенников неполовозрелых крыс через 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 недель при гипертрофии больших слюнных желёз, вызванной многократной ампутацией резцов.
2. Изучить морфофункциональное состояние семенников половозрелых крыс через 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 недель при гипертрофии больших слюнных желёз, вызванной многократной ампутацией резцов.

3. Выявить влияние тотальной сиалоаденэктомии на морфофункциональное состояние семенников неполовозрелых крыс через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 недель после операции.

4. Охарактеризовать влияние тотальной сиалоаденэктомии на морфофункциональное состояние семенников половозрелых крыс через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 недель после операции.

Научная новизна. Впервые проведен комплексный анализ влияния тотальной сиалоаденэктомии на развитие семенников и сперматогенез в постнатальном периоде (с 20 суток после рождения) у крыс. Впервые изучены эффекты гипертрофии БСЖ на морфофункциональное состояние семенников крыс в отдаленные сроки (10-12 недель после формирования гипертрофии). Иммуногистохимическим методом впервые показано изменение количества позитивных по рецептору ЭФР (РЭФР) клеток в семенниках крыс в результате тотальной сиалоаденэктомии или гипертрофии БСЖ. Впервые проведено ультраструктурное исследование клеток семенников крыс при моделировании гипертрофии БСЖ. Продемонстрировано, что эндокринные факторы БСЖ участвуют в становлении сперматогенной и стероидогенной функции семенников крыс.

Теоретическая и практическая значимость. Получены новые данные фундаментального характера, раскрывающие структурные аспекты взаимного влияния БСЖ и органов репродуктивной системы грызунов. Продемонстрировано, что смоделированная многократной ампутацией резцов гипертрофия БСЖ и тотальная сиалоаденэктомия вызывают однонаправленные изменения морфофункционального состояния семенников неполовозрелых и половозрелых крыс, которые полностью нивелируются к концу эксперимента. Настоящее исследование подтверждает роль ЭФР поднижнечелюстных слюнных желёз в становлении сперматогенной и стероидогенной функции семенников крыс. Установление механизмов взаимодействия между БСЖ и семенниками неполовозрелых и половозрелых крыс вносит вклад в развитие современной экспериментальной биологии. В то же время полученные сведения могут найти

приложение в диагностике и терапии заболеваний мужской репродуктивной системы человека.

Методология и методы исследования. Многоуровневый подход к изучению проблемы, дизайн эксперимента и достаточная выборка экспериментальных животных призваны обеспечить достижение поставленных задач. Набор использованных методов позволяет получить результаты, отвечающие цели и задачам исследования. В работе был использован комплекс гистологических и морфометрических методов, выполнены иммуногистохимическое и ультраструктурное исследования, а также проведен статистический анализ количественных данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Многократная ампутация резцов вызывает у неполовозрелых и половозрелых крыс гипертрофию исключительно поднижнечелюстных желёз. Гипертрофия поднижнечелюстных желёз заключается в увеличении площади ацинусов, тогда как удельный объем клеток внутридольковых протоков снижается.
2. Многократная ампутация резцов и тотальная сиалоаденэктомия вызывают схожие и обратимые морфологические изменения в семенниках неполовозрелых и половозрелых крыс.
3. Клетками-мишенями ЭФР в семенниках неполовозрелых и половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов и тотальной сиалоаденэктомии, являются сперматогонии и поздние сперматиды.
4. У неполовозрелых и половозрелых животных в результате многократной ампутации резцов или тотальной сиалоаденэктомии наблюдаются переходящие ультраструктурные изменения sustentоцитов и сперматогенных клеток.
5. Многократная ампутация резцов и тотальная сиалоаденэктомия приводят к замедлению становления функциональной активности клеток Лейдига у неполовозрелых крыс и её угнетению у половозрелых крыс.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты работы были доложены и обсуждены на XIII конгрессе Международной ассоциации морфологов (Петрозаводск, 2016), I международной

морфологической научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа практической медицины» (Новосибирск, 2016), IV международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2016), XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2017), XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2017), Всероссийской конференции молодых специалистов «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии» (Рязань, 2017), Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты морфогенеза человека» (Оренбург, 2017), II международной морфологической научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки – фундаментальная основа практической медицины» (Новосибирск, 2017), Всероссийской научной конференции «Гистогенез, реактивность и регенерация тканей» (Санкт-Петербург, 2018).

Внедрение результатов. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 работ, 8 из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав («Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов собственных исследований»), выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 284 источника, их которых 40 отечественных и 244 зарубежных. Работа иллюстрирована 61 рисунком, 30 таблицами.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности строения больших слюнных желёз крыс

Крысы имеют многочисленные малые (щёчные, язычные, губные, нёбные, дна ротовой полости) и три пары БСЖ (околоушные, поднижнечелюстные и подъязычные). Строма БСЖ представлена капсулой и перегородками, разделяющими паренхиму на дольки, и образована рыхлой волокнистой соединительной тканью. Паренхиму БСЖ образуют эпителиоциты ацинусов и выводных протоков. К последним относятся внутридольковые (вставочные и исчерченные протоки), междольковые и главный выводной проток. Особенностью поднижнечелюстных слюнных желёз крыс является наличие гранулярных извитых трубок, локализованных между вставочными и исчерченными протоками [176].

Околоушные слюнные железы крыс не имеют компактного строения, являются сложными альвеолярными серозными железами, расположенными вентро-латерально в области шеи [50]. Их главные выводные протоки открываются в преддверие полости рта на уровне верхних больших коренных зубов.

Поднижнечелюстные слюнные железы крыс являются сложными альвеолярно-трубчатыми белковыми железами овальной формы, с хорошо сформированной капсулой. Они локализуются на вентральной поверхности шеи. Поднижнечелюстные слюнные железы крыс имеют один тип концевых отделов, которые не идентичны таковым околоушных желёз [176]. В поднижнечелюстных железах крыс система внутридольковых выводных протоков развита сильнее, чем в подъязычных и околоушных.

Подъязычные слюнные железы крыс – сложные альвеолярно-трубчатые смешанные железы, содержащие слизистые и смешанные концевые отделы. Подъязычные железы крыс расположены вентро-латерально на поднижнечелюстных железах и окружены с ними общей соединительнотканной капсулой. Главные выводные протоки поднижнечелюстной и подъязычной желёз сливаются, образуя общие выводные протоки, открывающиеся справа и слева на подъязычной складке ротовой полости [50].

Секреторные клетки ацинусов околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз крыс имеют форму пирамиды, широкая базальная часть которых содержит ядро и органеллы, узкая апикальная – заполнена секреторными гранулами. Цитоплазма клеток ацинусов околоушных желёз окрашивается более базофильно, чем таковая поднижнечелюстных желёз. Латеральные поверхности клеток ацинусов ограничивают межклеточные секреторные каналы. В слизистых клетках ацинусов подъязычных слюнных желёз крыс ядро и органеллы расположены в узкой базальной части, в широкой апикальной части находятся секреторные везикулы, содержащие муцины. Белковые компоненты смешанных ацинусов представлены серозными полулуниями, клетки которых лежат по периферии слизистых эпителиоцитов. Сероциты полулуний сообщаются с просветом ацинуса посредством межклеточных канальцев [5]. В клетках ацинусов БСЖ осуществляется наработка первичной слюны [230].

Вставочные выводные протоки БСЖ крыс образованы однослойным плоским или кубическим эпителием. Проксимальный отдел вставочных протоков поднижнечелюстных и околоушных слюнных желёз крыс содержит гранулярные клетки (granular intercalated duct cells – GID cells), дистальный представлен агранулярными клетками. В секреторных гранулах GID клеток поднижнечелюстных желёз у грызунов обнаруживаются трансформирующий фактор роста α , ЭФР, калликреин. В GID клетках околоушных и поднижнечелюстных желёз крыс выявляются также инсулин-подобные факторы роста, CSP 1 (common salivary protein 1 – общий белок слюны 1) [79, 215]. В составе вставочных протоков находятся также стволовые клетки, пополняющие клеточный состав концевых отделов и протоков БСЖ [253, 269]. На апикальной мембране клеток вставочных протоков БСЖ присутствует AQP5 (аквапорин 5) [54]. Данные клетки участвуют в изменении водно-электролитного и белкового состава первичной слюны [173].

Между клетками концевых отделов или вставочных протоков и подлежащей базальной мембраной расположены миоэпителиальные клетки, иммунопозитивные по α -SMA (α -smooth muscle actin – гладкомышечный актин α)

и кальпонию [257]. У взрослых крыс в слюнных железах миоэпителиальные клетки по способности экспрессировать кератин 14 подразделяются на K14⁺ и K14⁻ типы. K14⁺ миоэпителиальные клетки имеют эпителиальное, а K14⁻ – мезенхимальное происхождение [148]. Миоэпителиальные клетки концевых отделов способствуют секреции слюны, а также препятствуют растяжению ацинуса при повышении давления в его полости. Белковая слюна менее вязкая, чем слизистая, поэтому у взрослых животных миоэпителиальные клетки вокруг ацинусов околоушных желёз практически отсутствуют [148]. Миоэпителиальные клетки вставочных протоков БСЖ крыс, находясь в изометрическом сокращении в течение процесса секреции, препятствуют сдавлению стенки протока окружающими тканями.

Гранулярные извитые трубки присутствуют исключительно в поднижнечелюстных слюнных железах крыс. Данный отдел у крыс дифференцируется из эпителиоцитов исчерченных протоков с 3 недели постнатального онтогенеза под влиянием тестостерона и тироксина, полностью созревает к 12 неделе, абсолютный и относительный объём гранулярных извитых трубок продолжает увеличиваться после полового созревания [134, 165, 183, 249]. При старении животных количество секреторных гранул в клетках гранулярных извитых трубок уменьшается [131]. Гранулярные извитые трубки выстланы однослойным призматическим эпителием, который включает клетки следующих типов: GCT (*granular convoluted tubule cells* – клетки гранулярных извитых трубок), тёмные гранулярные, столбчатые и переходные [183].

GCT клетки – это секреторные клетки призматической формы с многочисленными сферическими оксифильными везикулами в апикальной части цитоплазмы, содержащими ФРН, ЭФР, инсулин-подобные факторы роста, глюкагон, калликреин, ренин, эритропоэтин, тонин и др. GCT клетки являются преобладающим клеточным типом гранулярных извитых трубок [49, 60].

Тёмные гранулярные клетки – узкие эпителиоциты, в апикальной части цитоплазмы которых локализуются мелкие секреторные гранулы. Тёмных

гранулярных клеток небольшое количество, они располагаются между GST клетками и являются их дегранулированной или секреторно неактивной формой.

Столбчатые клетки имеют широкое основание и узкую апикальную поверхность с микроворсинками. В их цитоплазме обнаруживается ФРФ [62].

Переходные клетки локализуются на границе гранулярных извитых трубок и исчерченных протоков, сочетают в себе базальную исчерченность, а также небольшое количество меньших, чем в GST клетках, электронноплотных секреторных гранул в апикальной части цитоплазмы [183].

Исчерченные протоки БСЖ крыс выстланы однослойным призматическим эпителием, клетки которого содержат многочисленные мембранные ионные обменники, а также митохондрии в базальном отделе цитоплазмы. Эпителиоциты исчерченных протоков принимают участие в секреции и реабсорбции электролитов [206], а также трансцитозе секреторного иммуноглобулина А в слюну при помощи полимерного иммуноглобулинового рецептора [239].

Междольковые протоки БСЖ образуются в результате слияния исчерченных протоков, выстланы однослойным многорядным или двуслойным призматическим эпителием и располагаются в междольковой соединительной ткани. Считается, что эпителиоциты этих протоков участвуют в модификации ионного состава слюны [236].

Главные выводные протоки БСЖ крыс выстланы многослойным кубическим эпителием, который сменяется многослойным плоским неороговевающим эпителием в месте впадения протоков в ротовую полость.

В главном выводном протоке околоушных слюнных желёз выделяют базальные, кубические, светлые (I и II тип), тёмные и щёточные клетки. Базальные клетки образуют слой, лежащий на базальной мембране. Кубические клетки в составе главного выводного протока являются наиболее многочисленными, располагаются в 2-3 слоя и содержат микроворсинки на апикальной поверхности. Светлые клетки I типа имеют на базальной поверхности плазматической мембраны инвагинации, которые в светлых клетках II типа выражены слабо. Тёмные клетки представляют собой узкие клетки с

микроворсинками, множеством везикул в апикальном отделе цитоплазмы, а также складками базального отдела плазматической мембраны [236]. Щёточные клетки участвуют в секреции и реабсорбции веществ, а также в рецепции скорости тока слюны [237]. В апикальной части их цитоплазмы находятся мембранные электронноплотные гранулы, содержащие гликопротеины.

Главные выводные протоки поднижнечелюстных слюнных желёз крысы содержат базальные, тёмные, светлые I и II типов, а также щёточные клетки, которые идентичны таковым в эпителии главных выводных протоков околоушных слюнных желёз крысы. Светлые клетки I и II типов являются преобладающими в структуре главных выводных протоков поднижнечелюстных желёз. Главные выводные протоки БСЖ крыс участвуют в транспорте ионов и влияют на окончательный состав слюны [236].

1.2. Биологически активные вещества больших слюнных желёз крыс

В БСЖ крыс синтезируется ряд БАВ, осуществляющих пищеварительные и непищеварительные функции [265]. Клетками БСЖ вырабатываются пищеварительные ферменты, которые выделяются, главным образом, в слюну. В секреторных гранулах клеток БСЖ крыс обнаруживаются также ростовые факторы и гормоны, секретлируемые как в слюну, так и в кровоток. Часть БАВ, выделяемых слюнными железами экзокринно, может подвергаться абсорбции в верхних отделах пищеварительного тракта, попадать в кровь [222] и оказывать эндокринное влияние на клетки-мишени.

Саливарная α -амилаза (КФ 3.2.1.1) – пищеварительный фермент (56 кДа), участвующий в расщеплении α -1,4-гликозидной связи крахмала и гликогена в ротовой полости, а также в регуляции адгезии бактерий к слизистой оболочке полости рта [228]. У крыс α -амилаза вырабатывается клетками ацинусов околоушных слюнных желёз, клетками GCT и ацинусов поднижнечелюстных желёз, а также эпителиоцитами серозных полулуний подъязычных желёз [102, 118, 143]. Активность α -амилазы околоушных слюнных желёз крыс возрастает со 2-3 дня постнатального онтогенеза и достигает уровня взрослых животных к моменту прекращения грудного вскармливания, тогда как активность α -амилазы

поднижнечелюстных слюнных желёз взрослых крыс остается на фетальном уровне [166]. Показано, что у крыс околоушные железы секретируют в кровотоки больше α -амилазы, чем поджелудочная железа [235].

Липопротеинлипаза (ЛПЛ, КФ 3.1.1.34) – фермент слюны крыс, расщепляющий триацилглицериды до жирных кислот и глицерола. Активность ЛПЛ достигает максимума в БСЖ непосредственно после рождения крысят и необходима для их питания материнским молоком [192].

ДНКаза I (КФ 3.1.21.1) – фермент, гидролизующий одно- и двуцепочечную ДНК до нуклеотидов. У крыс ДНКаза I синтезируется в околоушных слюнных железах, а также энтероцитами тонкого кишечника [193]. Показано накопление ДНКазы I в клетках ацинусов околоушных желёз крыс после 48 ч пищевой депривации, тогда как после кормления животных возрастает секреция фермента [172]. В слюне и в гомогенате околоушных желёз крыс показана активность рибонуклеазы – фермента, катализирующего гидролиз РНК до нуклеотидов [221].

Паротин (135 кДа) – гомотример, вырабатывается околоушными и поднижнечелюстными железами крыс. Субъединицы паротина стимулируют рост костей и зубов, снижают концентрацию кальция в сыворотке крови. Паротин вызывает выделение внутриклеточного кальция одонтобластов резцов крыс в область предентина для его кальцификации [29]. Показано повышение количества метафизарных артерий в костях крыс, получавших паротин [194]. Кроме того, паротин оказывает инсулиноподобное действие на обмен углеводов и липидов [153, 227].

SMR1 (submandibular rat 1, поднижнечелюстной белок крысы 1) – белок, который является продуктом гена *Vcsa1* (variable coding sequence A1 – переменная кодирующая последовательность A1). Экспрессия SMR1 обнаруживается в ацинусах поднижнечелюстных слюнных желёз и желёз простаты. Частичный протеолиз SMR1 приводит к образованию пентапептида сиалорфина и гексапептида SMG-T (submandibular gland peptide-T – T-пептид поднижнечелюстной железы).

Сиалорфин у самцов крыс модулирует половое возбуждение и мотивацию, его секреция резко возрастает в ответ на острый стресс (боль, травма). Концентрация сиалорфина в поднижнечелюстных железах самок крыс возрастает в течение беременности и лактации. Сиалорфин участвует в регуляции минерального обмена [222], а также препятствует расщеплению эндогенных энкефалинов. Мишенями сиалорфина являются гладкие миоциты пещеристых тел, эпителиоциты проксимальных извитых канальцев нефрона, остеоциты, одонтобласты [255].

SMG-T обладает антиаллергическим эффектом, снижает проявления септического шока и анафилактической реакции [87, 255].

Муцины слюны – гликопротеины, вырабатываемые эпителиоцитами ацинусов поднижнечелюстных, подъязычных и околоушных желёз [193]. Муцины слюны крыс участвуют в смачивании и lubricации слизистой оболочки полости рта, а также связывают токсины, вирусы и бактерии [12, 212]. Гликопротеины участвуют в образовании зубной пелликулы, вовлечены в защиту эмали зубов от деминерализации кислотами [106].

Кислые и основные пролин-богатые белки (proline-rich proteins – PRPs) – это выделенные из околоушных слюнных желёз крыс глико- и фосфопротеины (20-40 кДа), которые участвуют в минерализации зубов, а также в защите полости рта от бактерий [89, 120, 159, 169].

CSP 1 присутствует в гранулах клеток вставочных протоков околоушных и поднижнечелюстных желёз крыс. CSP 1 связывает бактериальные клетки, препятствует колонизации поверхности зубов патогенами [140].

B1-иммунореактивные белки (B1-immunoreactive proteins – B1-IPs) экспрессируются ацинарными клетками-предшественниками БСЖ в эмбриональном периоде, клетками ацинусов слюнных желёз новорожденных крыс, а также эпителиоцитами вставочных протоков взрослых крыс. Секреторный белок околоушной железы (parotid secretory protein – PSP) крысы является основным B1-IP околоушных желёз. PSP (23,5 кДа), в большом количестве

обнаруживается в слюне взрослых крыс и способен связывать бактериальные белки и липополисахариды [80, 179].

ЭФР – фактор роста пептидной природы (49 а.о.), главным источником которого у крыс являются поднижнечелюстные железы, где он нарабатывается в GST клетках [48, 77, 141]. ЭФР синтезируется также в лактирующей молочной железе, бруннеровых железах двенадцатиперстной кишки, эпителиоцитах канальцев нефрона, где после сиалоаденэктомии происходит усиление его синтеза [145, 245]. ЭФР обнаруживается в слюне, крови и панкреатическом соке крыс. Он взаимодействует с РЭФР, обладающим тирозинкиназной активностью, и запускает сигнальные пути, приводящие к усилению транскрипции генов, способствующих клеточному росту [113]. При введении крысам под язык ЭФР наблюдается его интенсивная абсорбция и системное распределение [229]. Известно, что у крыс ЭФР осуществляет протекцию и ускоряет заживление язв слизистой оболочки желудка, вырабатывается в ответ на повреждение семенников, способствует резорбции костной ткани, а также принимает участие в имплантации и росте опухолей [256, 270].

ФРН – белок-нейротрофин, вырабатывается глиоцитами и GST клетками поднижнечелюстных слюнных желёз [126]. ФРН состоит из трёх субъединиц, функционально активной является β субъединица, состоящая из двух идентичных полипептидных цепей по 118 а.о. [33]. ФРН стимулирует дифференцировку и рост симпатических и афферентных нейронов [29]. Поднижнечелюстные железы при остром и хроническом стрессе продуцируют также нейротрофин-3 и нейротрофический фактор мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) [76, 251].

Фактор роста фибробластов – гепарин-связывающий белок семейства факторов роста фибробластов (1146 а.о.), локализуется в цитоплазме эпителиоцитов вставочных, исчерченных, междольковых протоков и столбчатых клеток гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных слюнных желёз, а также в парасимпатических нейронах крыс [263]. ФРФ участвует в ауто- и паракринной регуляции заживления ран и эмбриональном морфогенезе у крыс [62, 234].

Фактор роста эндотелия сосудов – гепарин-связывающий гликопротеин (80-86 кДа), синтезируется околоушными и поднижнечелюстными слюнными железами грызунов, способствует ангиогенезу, участвует в регуляции проницаемости сосудов и в заживлении ран ротовой полости, обладает нейротрофическими свойствами [32].

Фактор роста гепатоцитов – гепарин-связывающий гликопротеин, состоит из тяжёлой α и лёгкой β цепей. Фактор роста гепатоцитов крыс синтезируется и секретируется GCT клетками поднижнечелюстных желёз, клетками Купфера и Ито, макрофагами [234], принимает участие в регенерации печени, является митогеном для гепатоцитов, а также эндотелиоцитов и меланоцитов.

Трансформирующий фактор роста α (50 а.о.) является членом семейства ЭФР, синтезируется в виде предшественника (159 а.о.) и связывается с РЭФР. Трансформирующий фактор роста α продуцируется клетками вставочных протоков поднижнечелюстных слюнных желёз уже у новорожденных крыс [147], является мощным митогеном, принимает участие в эмбриональном развитии, заживлении ран, а также в опухолевой трансформации.

Трансформирующий фактор роста β синтезируется в виде неактивного предшественника, зрелая молекула является гомодимером. В БСЖ крыс трансформирующий фактор роста β обнаруживается в эпителиоцитах протоков и слизистых ацинусов [142, 146]. Он участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Известно, что миоэпителиальные клетки БСЖ в ответ на действие трансформирующего фактора роста β синтезируют коллаген IV типа.

Инсулин-подобные факторы роста (соматомедины) по строению и биологическим свойствам подобны инсулину, содержатся в GID клетках околоушных и GCT клетках поднижнечелюстных желёз крыс [79]. Инсулин-подобный фактор роста I является пептидом (7,5 кДа), в структуре которого можно выделить 4 домена: А и В домены аналогичны А и В цепям инсулина, домен С – аналог С пептида проинсулина, домен D не имеет аналога в молекуле инсулина. Выработка инсулин-подобного фактора роста I в GCT клетках резко увеличивается при экспериментальном сахарном диабете [67].

Глюкагон – пептидный гормон (29 а.о.), который синтезируется в GCT клетках поднижнечелюстных слюнных желёз крыс, а также в инсулоцитах поджелудочной железы и А-клетках дисперсной эндокринной системы [8, 247]. Показано, что глюкагон поднижнечелюстных слюнных желёз грызунов секретируется не только в слюну, но и в кровь [233]. Глюкагон принимает участие в регуляции метаболизма углеводов, его рецептор ассоциирован с G-белком.

Калликреин (кининогеназа, КФ 3.4.21.8) – сериновая протеиназа, которая выявляется в гранулах клеток вставочных протоков БСЖ, GCT клетках поднижнечелюстных желёз грызунов [79, 163]. Калликреин обеспечивает высвобождение ЭФР и ФРН из молекул-предшественников, стимулирует продукцию простагландина E_2 и тромбоксана A_2 . Образующиеся под действием калликреина кинины активируют сократительную функцию гладкой мускулатуры, модулируют проницаемость клеточных мембран и стенок сосудов микроциркуляторного русла, участвуя в регуляции периодической деятельности гастро-дуоденального комплекса [34].

Катепсин В – сериновая протеиназа, также обнаруженная в GCT клетках грызунов [183].

Эстераза В (27 кДа) – сериновая трипсиноподобная протеиназа, выделенная из гомогената поднижнечелюстных слюнных желёз крысы. Эстераза В состоит из тяжёлой и лёгкой цепей, соединенных дисульфидной связью и обладает способностью генерировать брадикинин и плазмин [213].

Тонин – фермент, который в высокой концентрации обнаруживается в GCT клетках и клетках исчерченных протоков поднижнечелюстных слюнных желёз крыс, а также эпителиоцитах дистальных канальцев нефрона [119]. Это одноцепочечный белок (272 а.о.), высвобождение которого в слюну и кровь стимулируется адренергическими агонистами. Тонин регулирует тонус сосудов за счет образования ангиотензина II непосредственно из ангиотензиногена [57]. Концентрация тонина в слюне, также как в поднижнечелюстных железах, значительно повышена у крыс 1К-1С [119].

Цистатин – низкомолекулярный протеиназный ингибитор, который принадлежит к 2 группе суперсемейства цистатинов и обнаруживается в плазме крови и слюне крыс. Цистатин вырабатывается клетками ацинусов поднижнечелюстных слюнных желёз крыс, его концентрация в слюне низкая, но увеличивается при адренергической стимуляции, а также после повторяющейся ампутации нижних резцов [63]. Цистатин слюны в полости рта ингибирует протеиназную активность бактериальных, протозойных и собственных протеаз слюны [12, 243].

Эндотелин – пептид (21 а.о.), образующийся из предшественника под действием эндотелин-конвертирующего фермента. Изоформы эндотелина ET-1, ET-2 и ET-3 обнаруживаются в тельцах Вейбеля-Паладе эндотелиоцитов, а также в гранулах GCT клеток, откуда секретируются в кровоток и слюну [105]. Эндотелин сужает сосуды и регулирует кровоток в БСЖ [160].

Эритропоэтин – гликопротеин (166 а.о.), который вырабатывается клетками юстагломерулярного аппарата почек, гепатоцитами, а также GCT клетками поднижнечелюстных слюнных желёз грызунов [33]. Биологическая роль эритропоэтина заключается в стимуляции эритропоэза и угнетении апоптоза эритроидных клеток-предшественниц. Рецепторы к эритропоэтину обнаружены также на гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, эпителиоцитах канальцев нефрона [24].

Предсердный натрийуретический пептид – пептидный гормон (26 а.о.), который у крыс вырабатывается секреторными кардиомиоцитами, а также ацинарными и GCT клетками поднижнечелюстных желёз [58] и регулирует реабсорбцию ионов натрия в выводных протоках БСЖ [75].

Соматостатин – тетрадекапептид, определяется в нейросекреторных клетках гипоталамуса, D-инсулоцитах поджелудочной железы, клетках дисперсной эндокринной системы желудка, кишечника [8], GCT клетках, а также эпителиоцитах исчерченных и вставочных протоков поднижнечелюстных слюнных желёз грызунов. В БСЖ соматостатин влияет на секрецию клеток ацинусов [191].

Кальцитонин (32 а.о.) является пептидным гормоном, который определяется в терминальных трубках (эмбриональные структуры БСЖ) и в недифференцированных ацинусах околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз крыс и мышей в ранний постнатальный период. У половозрелых животных кальцитонин обнаруживается в GCT клетках, в клетках вставочных протоков поднижнечелюстных желёз и в С-клетках щитовидной железы [183]. Кальцитонин регулирует обмен кальция и фосфатов, его рецепторы локализируются на остеокластах, эпителиоцитах канальцев нефрона и энтероцитах.

Таким образом, БСЖ являются источником широкого спектра БАВ, нами перечислены лишь основные из них.

1.3. Морфологический и биохимический половой диморфизм больших слюнных желёз крыс

Половой диморфизм БСЖ крыс имеет место у препубертатных и половозрелых животных. При рождении у крысят гранулярные извитые трубки не выявляются, небольшого размера секреторные гранулы в апикальной части цитоплазмы некоторых GCT клеток появляются с 21 дня постнатального онтогенеза. Созревание и стабилизация популяции секреторных клеток гранулярных извитых трубок наблюдается к 12 неделе [160, 183, 249]. Преобразование части клеток исчерченных протоков в клетки гранулярных извитых трубок становится очевидным к 4 неделе постнатального развития. У неполовозрелых самцов и самок крыс в поднижнечелюстных слюнных железах площадь ацинусов превышает площадь гранулярных извитых трубок, морфологического полового диморфизма не наблюдается. У половозрелых крыс соотношение площади ацинусов и гранулярных извитых трубок составляет 1:1, тогда как у самок – 2:1. Таким образом, самцы крыс имеют большую плотность внутридольковых выводных протоков в поднижнечелюстных слюнных железах [79, 138, 189]. Количество секреторных гранул в GCT клетках поднижнечелюстных слюнных желёз крыс-самцов нарастает до 6 месяцев, позднее наблюдается уменьшение количества гранул в этих клетках [133]. У самок крыс в гранулярных извитых трубках поднижнечелюстных слюнных желёз чаще, чем у самцов, встречаются

тёмные гранулярные клетки. Переходные клетки на границе гранулярных извитых трубок и исчерченных протоков гораздо более многочисленны у самок [116]. Известно, что подъязычные слюнные железы самок характеризуются более короткими и узкими протоками, а также меньшими по размеру ацинусами, чем у самцов [187].

Стоит отметить, что некоторые авторы утверждают, что нет связанных с полом особенностей в структуре поднижнечелюстных слюнных желёз крыс [196].

Помимо разницы в строении, наблюдаются и биохимические различия БСЖ самцов и самок крыс [283]. Так, содержание ЭФР и ФРН в гранулярных извитых трубках крыс андрогензависимо [60, 180]. Было показано, что у крыс увеличение концентрации ЭФР в гранулах GCT клеток зависит от находящихся под контролем андрогенов генов дифференцировки и созревания гранулярных извитых трубок [222]. Концентрация секретируемого слюнными железами ЭФР у кастрированных самцов крыс ниже, чем у интактных животных [170]. Продемонстрировано, что в поднижнечелюстных слюнных железах крыс реакция на трансформирующий фактор роста α в клетках вставочных протоков интенсивнее у самцов, нежели у самок [147].

Активность протеаз низкая в слюне новорожденных крыс, её увеличение наблюдается в период полового созревания [53]. Активность катепсина и трипсиноподобных протеаз слюны, а также гомогената поднижнечелюстных желёз крыс-самцов выше, чем самок. Показано, что калликреины mK9, mK13, mK22 более многочисленны в БСЖ самцов грызунов. mK1 определяется, главным образом, в БСЖ самок, его синтез ингибируется андрогенами [163].

В гомогенате поднижнечелюстных желёз самцов крыс активность α -амилазы, кислой и щелочной фосфатаз, рибонуклеазы выше, чем у самок [17]. Количество мРНК α -амилазы в поднижнечелюстных железах самок крыс составляет примерно 30% от такового у самцов [118]. Показано, что синтез тестостерона влияет на количество мускариновых рецепторов, активация которых приводит к высвобождению α -амилазы [72].

Увеличение транскриптов CSP 1 в период полового созревания у самцов свидетельствует об андрогензависимом характере его экспрессии в БСЖ крыс [73]. В поднижнечелюстных железах синтез и накопление эритропоэтина усиливается после введения тестостерона.

Андрогены регулируют в клетках ацинусов БСЖ синтез SMR1, а также его частичный протеолиз, который приводит к образованию сиалорфина и SMG-T [222]. Кастрация самцов крыс сопровождается уменьшением концентрации мРНК SMR1 в поднижнечелюстных железах, тогда как введение андрогенов самкам или кастрированным самцам приводит к усилению его экспрессии. SMR1 обнаруживается в поднижнечелюстных железах крыс с 6 недель, максимальной концентрации он достигает у взрослых самцов [226].

Экспрессия клетками ацинусов поднижнечелюстных слюнных желёз белка SMR2 (submandibular rat 2, поднижнечелюстной белок крысы 2) также регулируется андрогенами. мРНК SMR2 не детектируется у новорожденных животных, впервые обнаруживается у 5-дневных крысят, после чего её концентрация продолжает увеличиваться. Уровень мРНК SMR2 у половозрелых самцов в 20–30 раз выше, чем у самок. Кастрация приводит к снижению аккумуляции в железе мРНК SMR2, инъекция андрогенов самкам или кастрированным самцам индуцирует экспрессию SMR2 [52].

1.4. Влияние больших слюнных желёз на ткани и органы крыс

1.4.1. Влияние больших слюнных желёз на пищеварительную и другие системы органов крыс

Наиболее изучен и проработан вопрос о влиянии БСЖ на морфофункциональное состояние органов пищеварительной системы. В ротовой полости крыс муцины слюны участвуют в увлажнении, ослизнении пищевого комка, ферменты слюны осуществляют начальный гидролиз компонентов пищи [23].

Слюна необходима для разведения и нейтрализации пищевых кислот. PRP, паротин и сиалорфин регулируют процессы минерализации и деминерализации зубов. У мышей с гипо- или десаливацией, обусловленной отсутствием AQP5,

частота возникновения кариеса выше, чем у животных с нормальной саливацией [42].

Удаление у крыс поднижнечелюстных и подъязычных слюнных желёз приводит к исчезновению вкусовых почек на грибовидных сосочках языка и частичной кератинизации последних. Однако, эктомия БСЖ не влияет на размер, количество и строение желобоватых сосочков языка крыс. Введение ЭФР сиалоаденэктомированным животным приводит к нормализации морфологии грибовидных сосочков языка [260].

После сиалоаденэктомии у самок крыс в эпителиоцитах слизистой оболочки дёсен наблюдаются деструкция крист митохондрий и частичная дегенерация межклеточных контактов [259]. Гипофункция БСЖ приводит к задержке заживления ран ротовой полости [84].

Удаление поднижнечелюстных и подъязычных желёз, а также лигирование протоков околоушных желёз у крыс приводит к уменьшению синтеза ДНК в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка [246], тогда как парентеральное введение водного экстракта БСЖ оказывает трофическое влияние на слизистую оболочку желудка крыс [248]. Формирование язв желудка путём введения дексаметазона индуцирует продукцию ЭФР слюнными железами, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови и в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка [258]. ЭФР способствует заживлению язв желудка, не влияя на кислотность желудочного сока. Оральное введение ЭФР крысам через 25 и 50 дней после эктомии поднижнечелюстных желёз стимулирует заживление хронических язв желудка [94].

Секреция желудка натошак зависит от поступления в него слюны [28]. Сиалоаденэктомия у 16-дневных крысят приводит к возрастанию, а у 30- и 60-дневных крыс – к уменьшению протеолитической активности желудочного сока [3, 34]. Удаление БСЖ у неполовозрелых крыс приводит к снижению темпа секреции, у взрослых крыс – к усилению секреции протонов на 1-4 неделю эксперимента [34].

ЭФР и фактор роста гепатоцитов поднижнечелюстных слюнных желёз стимулируют пролиферацию гепатоцитов [93]. Удаление поднижнечелюстных желёз приводит к повышению чувствительности печени к действию бактериальных эндотоксинов [174]. Наблюдается усиление жёлчеотделения через 1 неделю, снижение через 2-4 недели с последующим нарастанием к 6 неделе после удаления поднижнечелюстных или околоушных желёз крыс. При этом содержание билирубина в жёлчи снижается с 1 по 3 неделю, концентрация холестерина снижается, а холатов – повышается на 1-2 неделе после эктомии БСЖ. Максимальное снижение концентрации белка в жёлчи наблюдается на 4 неделе после удаления БСЖ [34].

ЭФР и SMG-T при повреждении поджелудочной железы предупреждают её некротическое разрушение, способствуя поддержанию в ней кровотока [174]. При экспериментальном сахарном диабете у крыс увеличивается продукция GST клетками инсулин-подобных факторов роста, в клетках ацинусов БСЖ наблюдается накопление липидных включений, повышение лизосомальной активности [211]. Концентрация ЭФР в поднижнечелюстных слюнных железах крыс с индуцированным диабетом меньше, чем у интактных животных [96].

Удаление поднижнечелюстных желёз вызывает угнетение активности щелочной фосфатазы энтероцитов тонкого кишечника, а также снижение активности РНКазы и ДНКазы панкреатического сока крыс [3].

БАВ слюнных желёз влияют не только на органы системы пищеварения крыс. Так, в коже потомства сиалоаденэктомированных крыс наблюдается атрофия эпидермиса, истончение базальной мембраны, потеря полудесмосом и некроз эпителиоцитов эпидермиса, гиперкератоз, уменьшение количества волосяных фолликулов и сальных желёз. У потомства сиалоаденэктомированных крыс, получавших во время беременности перорально ЭФР (по 12,5 мкг/день на 16-19 дни беременности), структура кожи не отличалась от таковой у интактных животных [158].

В результате удаления БСЖ в красном костном мозге крыс снижается количество клеток эритроидного ряда, а через 2 недели после операции

развивается регенераторная анемия [14]. Напротив, увеличение функциональной активности БСЖ приводит к кратковременной стимуляции эритропоэза, которая, однако, позднее нивелируется [18]. Фосфолипидный спектр мембран эритроцитов после сиалоаденэктомии изменяется по сравнению с таковым у интактных животных. Известно, что паротин участвует в стимуляции системы мононуклеарных фагоцитов [29].

Удаление поднижнечелюстных слюнных желёз приводит к изменению альбумин-глобулинового коэффициента, хотя концентрация общего белка в плазме крови не изменяется по сравнению с интактными крысами [240].

У крыс через 4 недели после сиалоаденэктомии наблюдается десквамация и деструкция эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев. У сиалоаденэктомированных животных, получавших перорально ЭФР, морфологические изменения эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев менее выражены, чем у крыс, не получавших ЭФР [161].

БСЖ выполняют экскреторную функцию. У крыс с хронической почечной недостаточностью концентрация мочевины в слюне повышена [231].

Одним из первых отмеченных эффектов у крыс после сиалоаденэктомии было отставание в весе от ложнопериорированных животных, несмотря на потребление одинакового количества пищи [70]. Отставание в прибавке веса после сиалоаденэктомии нивелировалось у крыс, получавших перорально паротин [155].

Гипертрофия БСЖ крыс, развивающаяся в результате многократной ампутации резцов, сопровождается снижением массы тела на 10-15%, тимуса – на 39-59% и селезенки – на 12-40% [5].

После сиалоаденэктомии у крыс наблюдаются гистологические признаки атрофии суставного хряща, которые нивелируются при получении паротина [155].

BDNF плазмы крови принимает участие в ответе на острый стресс, его концентрация выше у интактных, чем сиалоаденэктомированных крыс [251].

БСЖ посредством ФРН участвуют в регуляции температуры тела, сиалоаденэктомия вызывает снижение температуры тела мышей [47].

1.4.2. Влияние больших слюнных желёз на репродуктивную систему самцов крыс

Особый интерес представляет изучение влияния БСЖ на функционирование органов репродуктивной системы крыс.

Показано, что повторяющаяся ампутация нижних резцов у крыс 11- и 14-дневного возраста вызывает гипертрофию семенников только при наличии поднижнечелюстных слюнных желёз. Двусторонняя эктомия поднижнечелюстных и подъязычных желёз предотвращает развитие тестикулярной гипертрофии, что свидетельствует о действии повторяющейся ампутации нижних резцов на семенники за счет БАВ слюнных желёз [4].

Сиалоаденэктомия у мышей приводит к уменьшению количества клеток сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев [95, 261, 271]. Через 48 дней после сиалоаденэктомии в семенниках снижается доля первичных сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов, однако количество сперматогоний и вторичных сперматоцитов повышается в среднем на 14% и 29%, соответственно, по сравнению с показателями интактных животных. Индекс пролиферации сперматогенных клеток сиалоаденэктомированных крыс ниже, чем у интактных особей. Вероятно, сиалоаденэктомия задерживает пролиферацию сперматогенных клеток [122].

В результате сиалоаденэктомии в интерстициальных эндокриноцитах (клетках Лейдига) семенников крыс развиваются морфологические изменения: уменьшение количества митохондрий и размера аЭПР (агранулярного эндоплазматического ретикулума) [44].

Иммуногистохимическое выявление РЭФР варьирует в зависимости от стадии сперматогенеза: наибольшее окрашивание наблюдается в первичных сперматоцитах на стадии пахитены, во время мейоза, а также в сперматидах и сперматозоидах [74]. РЭФР обнаруживается в акросомальном регионе сперматозоидов крыс. Экспрессия ЭФР и его рецептора обнаруживается также в интерстициальных эндокриноцитах семенников крыс [282]. Увеличение концентрации ЭФР в семенниках крыс наблюдается между IX и II стадиями цикла сперматогенеза, что коррелирует с митотическим делением сперматогоний типа А

[202]. ЭФР стимулирует синтез ДНК сперматогоний в культуре сегментов извитых семенных канальцев крыс [274].

Снижение концентрации циркулирующего ЭФР вследствие удаления поднижнечелюстных слюнных желёз усиливает степень повреждения сперматогенных клеток при воздействии ишемии/реперфузии, что предполагает нарушение функций sustentоцитов (клеток Сертоли) [104]. Возможно, действие ЭФР на клетки сперматогенного эпителия опосредовано через клетки Сертоли.

Удаление поднижнечелюстных и лигирование протоков околоушных желёз вызывает снижение концентрации тестостерона в плазме крови [86, 99]. Через 20 дней после сиалоаденэктомии у крыс наблюдается снижение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови по сравнению с ложноперирированными животными, тогда как его содержание в гипофизе не меняется. Сиалоаденэктомия изменяет ответ клеток Лейдига на воздействие ЛГ в сравнении с ложноперирированными животными. Активация РЭФР важна для ранней гонадотропин-индуцированной продукции стероидных гормонов интерстициальными эндокриноцитами семенника [114]. Экстракт поднижнечелюстных слюнных желёз подавляет стимулированную ЛГ секрецию тестостерона, однако не снижает базальный уровень секреции тестостерона клетками Лейдига. Поднижнечелюстные слюнные железы могут содержать отличное от ЭФР вещество, которое влияет на секрецию тестостерона, ингибируя активность ЛГ [153].

Экзогенное введение факторов БСЖ также позволяет оценить их влияние на гонады. При тепловом шоке ЭФР стимулирует синтез МТА1 (metastasis tumor antigen 1 – метастатический опухолевый антиген 1), который вызывает задержку клеточного цикла и способствует избеганию апоптоза сперматоцитами в стадии пахитены [282].

ЭФР эффективен при лечении крыс с индуцированным в эксперименте варикоцеле [98]. Введение ЭФР крысам в семенник при крипторхизме снижает число половых клеток с признаками апоптотической гибели [164].

Добавление ЭФР в наномолярной концентрации в культуру клеток Сертоли 16-дневных крыс через 12 часов инкубации приводит к двукратному усилению секреции ими лактата, необходимого для энергообеспечения половых клеток. ЭФР ингибирует инициированный фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) синтез эстрадиола клетками Сертоли более чем на 50% [112].

Помимо ЭФР, другие факторы БСЖ оказывают влияние на репродуктивную систему самцов крыс. Показано, что введение сиалорфина в хвостовую вену модулирует половое поведение самцов крыс [262]. Сиалорфин активирует релаксацию гладких миоцитов завитковых артерий пещеристых тел полового члена, участвуя в механизме эрекции [201, 226].

Ежедневное подкожное введение крысам-самцам паротина или его субъединиц в течение 2 недель показало, что они стимулируют синтез тестостерона и приводят к увеличению его концентрации в сыворотке крови. Уровень цАМФ в тестикулярном гомогенате, жизнеспособность и подвижность сперматозоидов придатка также увеличиваются под действием паротина [33].

БАВ слюнных желёз оказывают влияние и на добавочные половые железы. Общий объём и содержание фруктозы секрета бульбоуретральных желёз ниже у сиалоаденэктомированных, чем у интактных крыс [97]. Масса и содержание белка в простате, семенных пузырьках и придатке семенника также снижаются в результате удаления БСЖ [68].

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на наличие влияния эндокринных факторов БСЖ на репродуктивную систему самцов грызунов. Особое внимание уделяется ЭФР, при недостатке которого угнетается сперматогенез и усиливается тестикулярное повреждение. С другой стороны, известно, что чрезмерная экспрессия ЭФР приводит к гипосперматогенезу мышей [202]. Сиалорфин и паротин также являются действующими на органы репродуктивной системы крыс-самцов продуктами БСЖ. Не исключено, что существуют и другие БАВ слюнных желёз, оказывающие прямое или опосредованное влияние на репродуктивную систему самцов крыс.

1.4.3. Влияние больших слюнных желёз на репродуктивную систему самок крыс

Описано влияние факторов БСЖ также на репродуктивные органы самок грызунов. Яичники сиалоаденэктомированных крыс имеют утолщенное мозговое вещество, увеличенное количество примордиальных, первичных и атретических фолликулов, белых тел и сниженное количество вторичных, третичных фолликулов и жёлтых тел, по сравнению с интактными животными [100].

После сиалоаденэктомии у самок крыс наблюдается удлинение полового цикла, по сравнению с интактными животными [240].

Эктомия поднижнечелюстных слюнных желёз приводит к снижению количества РЭФР на клетках теки, гранулёзы фолликулов и жёлтого тела яичников крыс [108]. Экстракт поднижнечелюстных слюнных желёз крыс снижает ароматазную активность фолликулярных клеток яичника и ингибирует секрецию 17β -эстрадиола [154, 178].

Удаление поднижнечелюстных слюнных желёз у неполовозрелых самок мышей приводит к увеличению матки, тогда как введение экстракта поднижнечелюстных желёз возвращает вес матки до контрольных значений [65].

После сиалоаденэктомии у самок крыс наблюдается недоразвитость ацинусов, вакуолизация эпителиоцитов протоков, истончение капсулы и междольковых перегородок молочных желёз по сравнению с интактными животными [127]. Ежедневное введение мышам-самкам с удалёнными поднижнечелюстными железами ЭФР во время беременности увеличивает способность самостоятельно вскармливать потомство [198]. У самок крыс паротидэктомия вызывает снижение количества потомства по сравнению с ложноперирированными животными [56].

1.5. Влияние органов репродуктивной системы крыс на большие слюнные железы

Показана связь между половыми гормонами и структурой БСЖ крыс. В эпителиоцитах протоков поднижнечелюстных слюнных желёз локализованы рецепторы тестостерона, эстрогенов и прогестерона [170, 190, 208, 220]. Значительное уменьшение размера поднижнечелюстных слюнных желёз наблюдается вследствие кастрации половозрелых самцов крыс. У кастрированных

самцов и самок наблюдается снижение размера и количества гранулярных извитых трубок по сравнению с интактными животными. Введение тестостерона кастрированным и интактным животным увеличивает площадь гранулярных извитых трубок. Введение эстрогенов половозрелым самкам крыс вызывает слабое увеличение относительного объёма гранулярных извитых трубок наряду со снижением количества секреторных гранул в их клетках [123, 241]. Введение мышам дегидроэпиандростерона вызывает увеличение размера поднижнечелюстных желёз, у мышей ARKO, нокаутных по рецептору андрогенов, данный эффект не проявляется [223]. Фенотип поднижнечелюстных желёз самцов мышей ARKO подобен таковому у контрольных самок мышей [185].

Выработка факторов роста, эритропоэтина, CSP 1, SMR1, α -амилазы и протеаз слюнными железами крыс находится под контролем тестостерона [60, 78, 170, 222, 226, 266]. Кастрация приводит к снижению концентрации сиаловых кислот в поднижнечелюстных железах неполовозрелых и половозрелых крыс [283].

Нарушение продукции андрогенов приводит к развитию дистрофии и некроза эпителиальных клеток, выраженному склерозу и уменьшению в размерах долек БСЖ крыс [11]. По сравнению с контрольными животными, удельный объём ацинусов и протоков околоушных желёз (на 1 мм³ ткани) снижен, а соединительной ткани – повышен у орхиэктомированных крыс с 8 по 60 сутки эксперимента [214].

При нарушении функции простаты у крыс наблюдается выраженная атрофия околоушных, а также гипертрофия поднижнечелюстных и подъязычных слюнных желёз. Инфекционное и аутоиммунное поражение простаты сопровождается изменением качественного и количественного состава слюны, угнетением функциональной активности клеток ацинусов и протоков БСЖ [2].

Через 3 месяца после удаления яичников или их воспаления наблюдается развитие сиаладеноза околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз, выражающегося в нарушении микроциркуляции, дистрофии и компенсаторной

гипертрофии ацинарных клеток, а также отсутствию секрета в просветах ацинусов и протоков [40].

Таким образом, БСЖ не являются исключительно пищеварительными органами. Известно, что строение БСЖ крыс, экспрессия в них БАВ и активность пищеварительных ферментов находятся под контролем половых гормонов. В опытах с удалением БСЖ показана их роль в обеспечении нормального функционирования многих органов крыс, в том числе и органов репродуктивной системы. Однако, данные о влиянии БСЖ на структуру и функционирование семенников крыс противоречивы. Не в полной мере изучено влияние БСЖ на становление сперматогенеза в период полового созревания крыс. Конкретные БАВ слюнных желёз, особенности механизмов их действия на семенники неполовозрелых и половозрелых крыс остаются не до конца выясненными.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовано 380 беспородных крыс-самцов, которые были разделены на две группы: 1-я группа (190 животных) – неполовозрелые (20 дней, 45 ± 10 г) и 2-я группа (190 животных) половозрелые (60 дней, 150 ± 20 г). В каждой из указанных групп выделяли: интактных – 40 крыс (ИН1 и ИН2, соответственно), животных, которые подвергались наркотизации (контрольные) – 35 крыс (К1 и К2, соответственно), животных с многократной ампутацией резцов – 35 крыс (АР1 и АР2, соответственно), ложноперирированных – 40 крыс (ЛО1 и ЛО2, соответственно) и сиалоаденэктомированных – 40 крыс (СЭ1 и СЭ2, соответственно). Все животные содержались в стандартных условиях вивария. Дизайн эксперимента представлен в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследования по изучению влияния многократной ампутации резцов и тотальной сиалоаденэктомии на морфофункциональное состояние семенников крыс

№	Экспериментальные группы		Количество крыс, шт.							
			Экспериментальные сроки, нед.							
			1	2	3	4	6	8	10	12
1	неполовозрелые животные	интактные животные - ИН1	5	5	5	5	5	5	5	5
		животные с многократной ампутацией резцов - АР1	-	5	5	5	5	5	5	5
		контрольные животные – К1	-	5	5	5	5	5	5	5
		ложноперирированные животные - ЛО1	5	5	5	5	5	5	5	5
		животные с тотальной сиалоаденэктомией - СЭ1	5	5	5	5	5	5	5	5
2	половозрелые животные	интактные животные - ИН2	5	5	5	5	5	5	5	5
		животные с многократной ампутацией резцов - АР2	-	5	5	5	5	5	5	5
		контрольные животные – К2	-	5	5	5	5	5	5	5
		ложноперирированные животные - ЛО2	5	5	5	5	5	5	5	5
		животные с тотальной сиалоаденэктомией - СЭ2	5	5	5	5	5	5	5	5
Итого крыс: 380										

Моделирование гипертрофии больших слюнных желёз

Для формирования гипертрофии БСЖ крысам АР1 и АР2 групп под эфирным наркозом проводили многократную ампутацию верхних и нижних резцов.

Согласно рекомендациям Wells H. et al. [151], для моделирования гипертрофии БСЖ крысам каждые три дня в течение 2 недель (всего 5 ампутаций) проводилась ампутация нижних и верхних резцов до уровня 1-2 мм выше десневого края. Крысы контрольных (К1 и К2) групп подвергались процедуре наркотизации в аналогичные сроки эксперимента.

Контрольных (К1 и К2) и подвергшихся многократной ампутации резцов (AP1 и AP2) животных выводили из эксперимента на 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 неделю после первой ампутации резцов. Для исследования у крыс забирали семенники, поднижнечелюстные, подъязычные и околоушные слюнные железы.

Тотальная саладенэктомия

Животным СЭ1 и СЭ2 групп проводили тотальное двустороннее удаление БСЖ: околоушных, поднижнечелюстных и подъязычных. Под наркозом (золетил, 5 мг/100 г (массы тела), интраперитонеально) на вентральной поверхности шеи после депиляции и обработки операционного поля 3% раствором йода (ИТМК, Россия), выполняли продольный разрез от тела нижней челюсти до верхнего края грудины: рассекали кожу, фасции, подкожную мышцу шеи. С обеих сторон выделяли комплексы поднижнечелюстной и подъязычной желёз на ножке и после наложения лигатуры отсекали. Околоушные слюнные железы с обеих сторон выделяли и удаляли по долькам. Рану обрабатывали 0,05% водным раствором хлоргексидина (Росбио, Россия) и ушивали лавсаном (Линтекс, Россия). После операции местно применялся стрептоцид (ТФФ, Россия). Ложное вмешательство животным ЛО1 и ЛО2 групп проводилось аналогичным образом за исключением выделения и удаления БСЖ.

Выведение из эксперимента животных ИН1, ИН2, ЛО1, ЛО2, СЭ1 и СЭ2 групп осуществлялось через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 недель после проведения операции, для исследования использовали семенники.

Содержание, питание, уход и выведение животных из эксперимента осуществляли в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ № 755 от 12.08.1987 г.) [25] и Федерального Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от

01.01.1997 г [16]. Выведение крыс из эксперимента осуществлялось в одно и то же время суток асфиксией углекислым газом, за сутки до выведения крыс из эксперимента производили пищевую депривацию при свободном доступе к воде.

Гистологическое исследование больших слюнных желёз и семенников крыс

Материал для гистологического исследования фиксировали в 10% забуференном (рН 7,4) формалине (БиоВитрум, Россия), промывали в воде, обезвоживали в Isoprep (БиоВитрум, Россия), заливали в парафиновую смесь HISTOMIX (БиоВитрум, Россия) [15]. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили на полуавтоматическом микротоме (МЗП 01 – Техном, Россия). Срезы, смонтированные на предметные стекла, окрашивали гематоксилином и эозином, после чего заключали в канадский бальзам [19].

Иммуногистохимическое выявление ЭФР в эпителиальных клетках больших слюнных желёз и рецептора ЭФР в семенниках крыс

Материал фиксировали в 10% забуференном (рН 7,4) формалине (БиоВитрум, Россия) в течение 24 часов при температуре +4°C, после чего промывали в воде, проводили через Isoprep (БиоВитрум, Россия) и пропитывали в парафиновой смеси HISTOMIX (БиоВитрум, Россия) [35]. Срезы толщиной 5 мкм, приготовленные на полуавтоматическом микротоме (МЗП 01 – Техном, Россия), монтировали на предметные стекла с полилизинным покрытием. После депарафинизации срезов проводили высокотемпературную демаскировку антигенов в цитратном буфере (0,01 М; рН 6,0). Эндогенную пероксидазу блокировали с помощью ингибитора «Peroxidase Block» (Novocastra, UK) в течение 10 мин. Неспецифическое окрашивание минимизировали при помощи инкубации срезов с «Protein Block» (Novocastra, UK) в течение 60 мин. Во влажной камере на срезы наносили по 50 мкл разведенных («Ab Diluent», Thermo Scientific, США) в соответствии с рекомендациями производителей первичных антител: анти-ЭФР (1 мкл/мл, 45 мин) и анти-РЭФР (1:500, 45 мин). Использовали поликлональные кроличьи антитела против антигенов крысы Anti-EGF antibody (ab77851) и Anti-EGFR antibody (ab2430) (Abcam, UK), соответственно. После

инкубации с первичными антителами, срезы промывали, затем на них наносили фермент-полимерный комплекс «Novolink Polymer» и диаминобензидин (Novocastra, UK). Иммуноферментную реакцию останавливали, промывая срезы в фосфатном буфере (рН 7,4), ядра докрашивали гематоксилином Майера. Срезы заключали в канадский бальзам.

В каждой серии окрашивания осуществляли также постановку отрицательного контроля. Отрицательный контроль проводили путём нанесения на срезы вместо первичных антител 50 мкл раствора для разведения антител («Ab Diluent», Novocastra, UK). При положительной реакции на препаратах отрицательного контроля результаты всей серии не учитывали [26].

Морфометрическое исследование больших слюнных желёз и семенников крыс

На гистологических препаратах БСЖ измеряли площадь ацинусов (не менее 50 на каждом срезе) при помощи программы ImageJ 1.48, а также удельный объём внутридольковых протоков поднижнечелюстных желёз методом точечного счета [1, 6].

На препаратах околоушных, поднижнечелюстных и подъязычных желёз подсчитывали количество ЭФР-позитивных клеток в 1 мм² среза железы.

На трансмиссионных электронограммах измеряли площадь клеток ацинусов поднижнечелюстных слюнных желёз (не менее 25 с каждой сетки) при помощи программы ImageJ 1.48.

На препаратах семенников измеряли диаметр извитых семенных канальцев и их просвета в 50 строго поперечных срезах при помощи программы ImageJ 1.48, подсчитывали количество клеток с морфологическими признаками гибели и многоядерных сперматид на 1 мм² среза семенника [36]. Не менее чем в 50 строго поперечных срезах извитых семенных канальцев подсчитывали количество сперматогоний, сперматоцитов, ранних и поздних сперматид, а также клеток Сертоли в перерасчете на каналец.

Индекс сперматогенеза вычисляли по формуле $ИС=(4 \times a_4 + 3 \times a_3 + 2 \times a_2 + a_1)/A$, где a_4 – число канальцев, содержащих 4 популяции половых клеток (сперматогонии,

сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды), a_3 – 3 популяции (сперматогонии, сперматоциты и сперматиды), a_2 – 2 популяции (сперматогонии и сперматоциты), a_1 – 1 популяцию (сперматогонии); A – количество проанализированных канальцев ($A=50$).

В 1 мм^2 среза семенника учитывали количество сперматогоний и поздних сперматид, иммунопозитивных по РЭФР.

На трансмиссионных электронограммах при помощи программы ImageJ 1.48 измеряли площадь ядер и цитоплазмы клеток Лейдига (не менее чем в 25 клетках с каждой сетки).

Исследование гистологических и иммуногистохимических препаратов, морфометрию и фотосъемку осуществляли на световом микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, Германия) с помощью цифровой камеры CanonG5 (Canon, Япония).

Ультраструктурное исследование больших слюнных желёз и семенников крыс

Фрагменты органов ($V \approx 2-4 \text{ мм}^3$) фиксировали в 4% параформальдегиде (Serva, Германия) на буфере Хэнкса (pH 7,4) 24 ч при 4°C , затем в забуференном (pH 7,4) 1% OsO_4 (SPI, США) 3 ч при 4°C [162]. Образцы обезвоживали в этиловом спирте, после чего заливали в смесь эпоксидных смол (Epon 812 – 4 г, Araldite 502 – 2 г, DDSA – 9 г). После полной полимеризации смол на ультратоме Leica EM UC 7 (Leica, Австрия) получали полутонкие (1 мкм) и ультратонкие срезы (80 нм). Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим; ультратонкие срезы помещали на гексагональные медные сетки ($D=3 \text{ мм}$, 200 mesh), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, затем просматривали на электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL, Япония) и фотографировали при увеличениях от 6000 до 60000. Оценивали ультраструктуру сперматогенных клеток, сустентоцитов и интерстициальных эндокриноцитов семенников; клеток ацинусов, вставочных и исчерченных протоков, гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желёз.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов производили с помощью

статистического пакета «SPSS 17.0». Проверку распределения на соответствие нормальному закону осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде медианы и квартилей – $Me(Q_1;Q_3)$. Для выяснения достоверности различий значений морфометрических показателей между экспериментальными группами и внутри групп, использовали критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Гистологическое исследование больших слюнных желёз и семенников неполовозрелых и половозрелых крыс

3.1.1. Гистологическое исследование больших слюнных желёз крыс

В БСЖ выявляется соединительнотканная строма и паренхима, состоящая из ацинусов, окруженных миоэпителиоцитами, и системы выводных протоков. В поднижнечелюстных и околоушных слюнных железах обнаруживаются белковые концевые отделы, в подъязычных железах – слизистые и смешанные. Протоковая система представлена внутривольковыми (вставочные, исчерченные), междольковыми и главным выводным протоками. Гранулярные извитые трубки определяются исключительно в составе внутривольковых протоков поднижнечелюстных желёз крыс.

3.1.1.1. Гистологическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс

В околоушных железах крыс ИН1, К1 и АР1 групп выявляются белковые ацинусы, представленные пирамидальными клетками с округлым базально расположенным ядром и интенсивно базофильной цитоплазмой (рис. 1). Вставочные протоки образованы кубическими клетками с оксифильной цитоплазмой, ядро лежит центрально. Исчерченные протоки выстланы однослойным столбчатым эпителием, клетки которого характеризуются наличием базальной исчерченности. Междольковые протоки залегают в междольковой строме, представлены однослойным многорядным или двухслойным столбчатым эпителием. Сосуды микроциркуляторного русла крыс АР1 группы умеренно полнокровны на протяжении всего эксперимента.

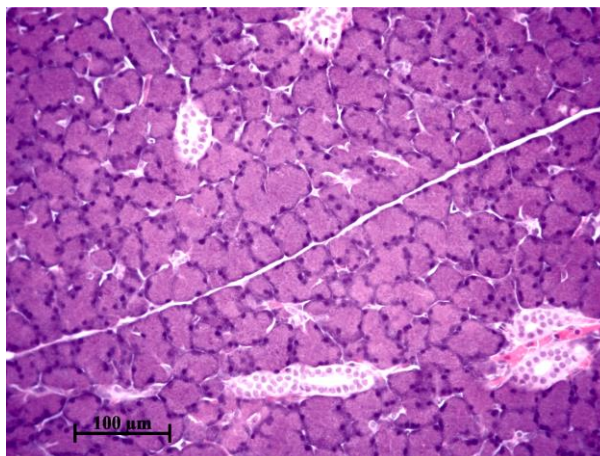


Рис. 1. Околоушная железа неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 6 нед. эксперимента. Окраска: гематоксилин и эозин.

В подъязычных железах крыс ИН1, К1 и АР1 групп определяются слизистые и белково-слизистые ацинусы. Мукоциты ацинусов имеют форму пирамиды, их узкое тёмное ядро резко смещено к базальному полюсу клетки, слабобазофильная цитоплазма заполнена везикулами, содержащими слизистый секрет. Смешанные концевые отделы содержат также серозные клетки полулуний, базофильные с центрально расположенным ядром. Вставочные протоки выстланы кубическим, исчерченные протоки – однослойным столбчатым эпителием с базальной исчерченностью. Междольковые протоки выстланы однослойным многорядным или двухслойным столбчатым эпителием. Строма представлена междольковой и внутридольковой соединительной тканью, сосуды микроциркуляторного русла у животных АР1 группы полнокровны на 2-12 неделе эксперимента (рис. 2).

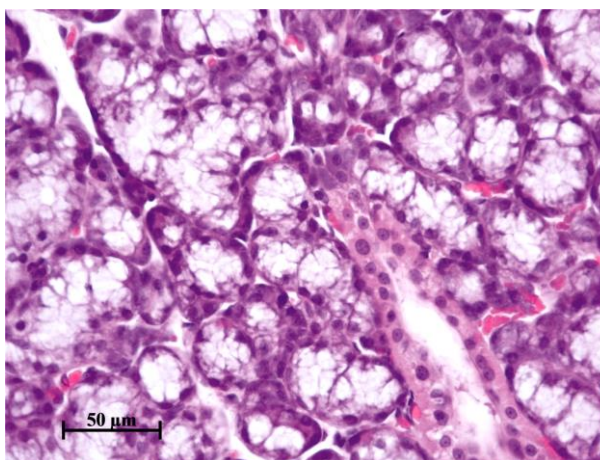


Рис. 2. Подъязычная железа неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 4 нед. эксперимента. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Окраска: гематоксилин и эозин.

Ацинусы поднижнечелюстных желёз крыс ИН1, К1 и АР1 групп белковые, состоят из клеток пирамидальной формы с округлым ядром, локализованным в базальной части умеренно базофильной цитоплазмы. На 3 неделе эксперимента наблюдается выраженная вакуолизация цитоплазмы сероцитов ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс АР1 группы. Клетки вставочных протоков представлены плоским или кубическим эпителием, с оксифильной цитоплазмой и уплощенным или округлым центрально расположенным ядром. Эпителиоциты исчерченных протоков столбчатые, с овальным ядром, оксифильной цитоплазмой и базальной исчерченностью. В поднижнечелюстных железах крыс ИН1 и К1 групп со 2 недели на границе вставочных и исчерченных протоков начинают определяться гранулярные извитые трубки, их развитие продолжается до конца эксперимента. В поднижнечелюстных железах крыс АР1 группы единичные GCT клетки обнаруживаются на всем протяжении эксперимента (рис. 3). GCT клетки характеризуются базально расположенным ядром и многочисленными оксифильными гранулами в апикальной части цитоплазмы. В строме локализуются междольковые протоки, выстланные однослойным многорядным или двухслойным столбчатым эпителием, кровеносные сосуды без особенностей.

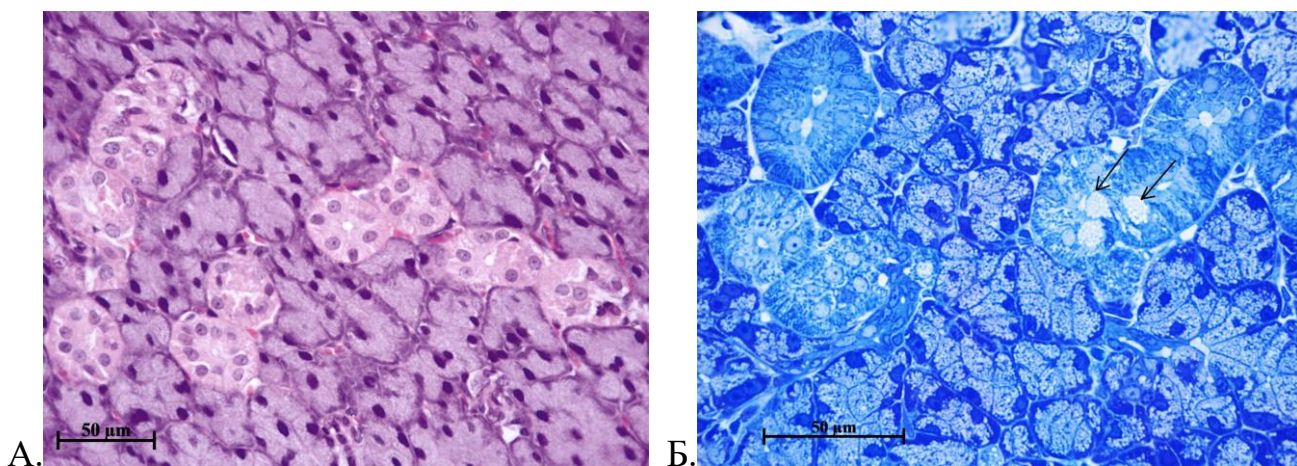


Рис. 3. Поднижнечелюстная железа неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 8 нед. эксперимента. Единичные GCT клетки в составе гранулярных извитых трубок (стрелка). А. Окраска: гематоксилин и эозин. Б. Окраска: толуидиновый синий.

3.1.1.2. Гистологическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс

Паренхима околоушных желёз крыс ИН2, К2 и АР2 групп представлена белковыми ацинусами и системой выводных протоков (рис. 4). Концевые отделы состоят из клеток пирамидальной формы с интенсивно базофильной цитоплазмой, округлое ядро которых локализуется на базальном полюсе. Вставочные протоки выстланы однослойным кубическим эпителием, исчерченные – однослойным столбчатым эпителием. Междольковые протоки представлены однослойным многорядным эпителием, который сменяется двухслойным столбчатым. Строма образована меж- и внутридольковыми соединительнотканными прослойками, сосуды без особенностей.

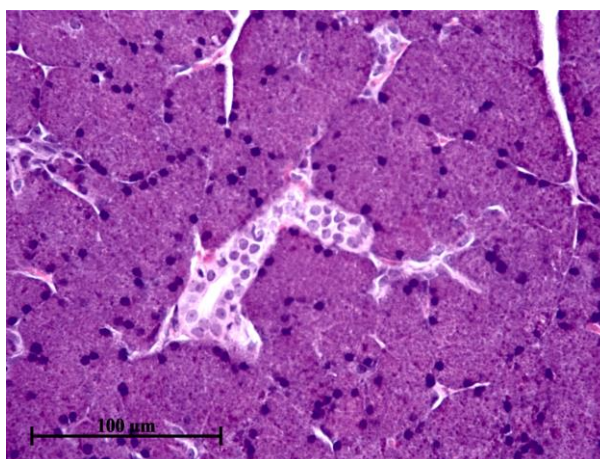


Рис. 4. Околоушная железа половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 4 нед. эксперимента. Окраска: гематоксилин и эозин.

В составе подъязычных желёз крыс ИН2, К2 и АР2 групп определяются слизистые и смешанные ацинусы (рис. 5). В узкой базальной части мукоцитов ацинусов локализуется тёмное ядро, основная часть клетки занята слабо базофильной цитоплазмой. Клетки белковых полулуний локалируются по периферии мукоцитов смешанных концевых отделов, содержат базофильную цитоплазму и центрально расположенное ядро. Вставочные протоки выстланы кубическими эпителиоцитами, исчерченные протоки – столбчатыми клетками с базальной исчерченностью. Междольковые выводные протоки локалируются в

междольковой соединительной ткани и образованы однослойным многорядным или двухслойным столбчатым эпителием.

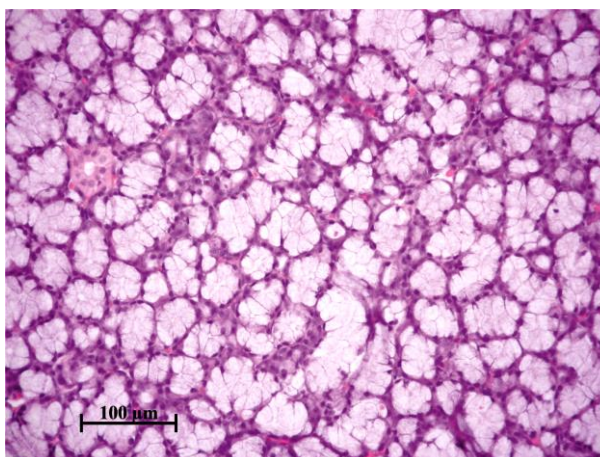


Рис. 5. Подъязычная железа половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Окраска: гематоксилин и эозин.

Ацинусы поднижнечелюстных желёз крыс ИН2, К2 и АР2 групп образованы серозными пирамидальными эпителиоцитами с базофильной цитоплазмой и базально расположенным ядром. В поднижнечелюстных железах крыс АР2 группы на 3 неделе эксперимента в составе ацинусов выявляются вакуолизированные клетки, клетки с морфологическими признаками гибели (кариопикноз, эозинофилия цитоплазмы), не определяющиеся в аналогичные сроки у животных ИН2 и К2 групп. Вставочные протоки поднижнечелюстных желёз крыс ИН2, К2 и АР2 групп выстланы кубическим эпителием, клетки которого имеют оксифильную цитоплазму и центрально расположенное ядро. В поднижнечелюстных железах крыс ИН2 и К2 групп гранулярные извитые трубки определяются на протяжении всего эксперимента. У крыс АР2 группы единичные GST клетки обнаруживаются на 2-10 неделе (рис. 6), гранулярные извитые трубки определяются лишь с 12 недели после начала ампутации резцов. GST-клетки являются столбчатыми эпителиоцитами с базально расположенным ядром, оксифильной цитоплазмой, содержащей многочисленные ацидофильные секреторные гранулы. Исчерченные протоки выстланы клетками столбчатой формы с оксифильной цитоплазмой, базальной исчерченностью и центрально расположенным ядром. Междольковые протоки поднижнечелюстных слюнных желёз выстланы однослойным двурядным или двухслойным эпителием.

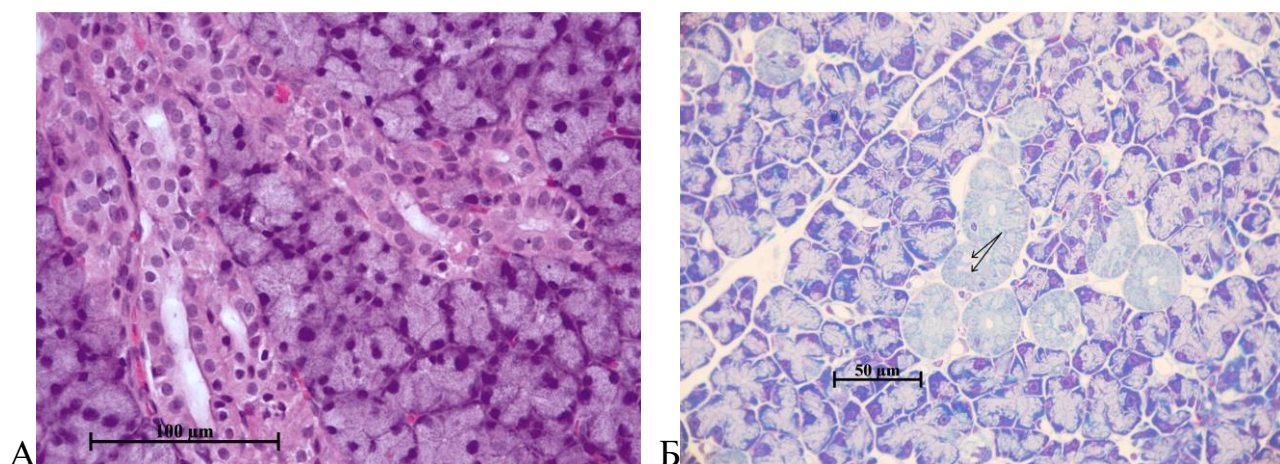


Рис. 6. Поднижнечелюстная железа половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 6 нед. эксперимента. Единичные GCT клетки в составе гранулярных извитых трубок (стрелка). А. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 400. Б. Окраска: толуидиновый синий.

Таким образом, нами не обнаружено изменений структуры околоушных и подъязычных желёз неполовозрелых и половозрелых крыс в результате многократной ампутации резцов. Многократная ампутация резцов неполовозрелым и половозрелым крысам приводит к развитию вакуолизации клеток ацинусов, а также уменьшению количества GCT клеток поднижнечелюстных желёз.

3.1.2 Гистологическое исследование семенников крыс

Семенники крыс окружены фиброзной капсулой – белочной оболочкой. Паренхима представлена извитыми семенными канальцами, содержащими сперматогенные клетки. Стенка извитого семенного канальца представлена поддерживающими клетками (суспендоциты) и базальной мембраной, окруженной 1-4 слоями миоидных (перитубулярных) клеток, слоем фиброцитов и эластическими волокнами. Интерстициальная межканальцевая ткань содержит кровеносные и лимфатические сосуды, макрофаги, а также интерстициальные эндокриноциты.

3.1.2.1. Гистологическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперирированных неполовозрелых крыс

Просвет извитых семенных канальцев у крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп определяется во все сроки эксперимента. В извитых семенных канальцах обнаруживаются сустентоциты и сперматогенные клетки. Клетки Сертоли крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп расположены в один слой на базальной мембране, имеют грушевидную или многоугольную форму, крупное светлое ядро с 1-2 ядрышками. Сперматогонии, сперматоциты и ранние сперматиды выявляются в составе сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп на протяжении всего эксперимента. Поздние сперматиды впервые появляются на 2 неделе, сперматозоиды – на 3 неделе эксперимента. У крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп клетки Лейдига локализуются перитубулярно и периваскулярно. На 1-2 неделе эксперимента клетки Лейдига имеют вытянутую форму, гиперхромное ядро, узкий ободок цитоплазмы. У неполовозрелых крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп размер интерстициальных эндокриноцитов и их ядер визуально увеличивается с 3 недели эксперимента.

3.1.2.2. Гистологическое исследование семенников неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

В семенниках крыс АР1 группы просветы извитых семенных канальцев обнаруживаются на всём протяжении эксперимента. Клеточный состав извитых семенных канальцев крыс АР1 группы представлен сустентоцитами и сперматогенными клетками. Клетки Сертоли в течение эксперимента локализуются на базальной мембране в один ряд, имеют неправильную форму и крупное ядро с ядрышками. В составе сперматогенного эпителия сперматогонии, сперматоциты и ранние сперматиды выявляются со 2 по 12 неделю эксперимента. Поздние сперматиды впервые обнаруживаются на 4 неделе, сперматозоиды – на 6 неделе эксперимента. На 2-4 неделе в извитых семенных канальцах крыс АР1 группы определяются клетки с оксифильной цитоплазмой и пикнотичным ядром, а также многоядерные сперматиды (рис. 7). Клетки Лейдига в семенниках крыс АР1 группы имеют перитубулярную и периваскулярную локализацию. На 2-3

неделе эксперимента интерстициальные эндокриноциты представляют собой веретеновидные клетки с гиперхромным ядром. Размер клеток Лейдига и их ядер визуально начинает увеличиваться у животных этой группы с 4 недели эксперимента.

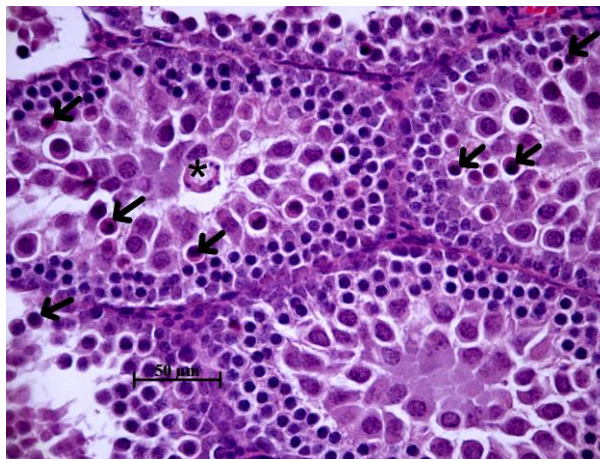


Рис. 7. Семенник неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Многоядерная сперматида (*). Клетки с гиперхромными ядрами (стрелка). В составе сперматогенного эпителия определяются сперматогонии, сперматоциты и ранние сперматиды. Окраска: гематоксилин и эозин.

3.1.2.3. Гистологическое исследование семенников неполовозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии

Просвет в отдельных извитых семенных канальцах появляется на 1 неделе эксперимента. Во все сроки наблюдения в извитых семенных канальцах обнаруживаются sustentocytes – крупные клетки неправильной формы, лежащие в один слой на базальной мембране, содержащие ядро с изрезанным контуром и крупным ядрышком. Сперматогонии, сперматоциты и одиночные ранние сперматиды выявляются в семенниках крыс СЭ1 группы с 1 недели, поздние сперматиды – с 3 недели, а сперматозоиды – с 6 недели после удаления БСЖ. На 3 неделе у крыс СЭ1 группы в составе сперматогенного эпителия определяются клетки с морфологическими признаками гибели (оксифильная цитоплазма и пикнотичное ядро) – рис. 8, на 2-4 неделе – многоядерные сперматиды (рис. 9).

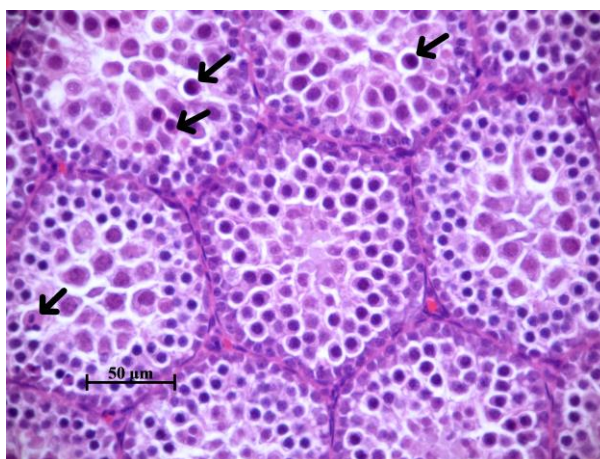


Рис. 8 Семенник сиалоаденэктомированной неполовозрелой крысы, 3 нед. эксперимента. Клетки с морфологическими признаками гибели (стрелка). В составе сперматогенного эпителия определяются сперматогонии, сперматоциты и ранние сперматиды. Окраска: гематоксилин и эозин.

Интерстициальные эндокриноциты крыс СЭ1 группы на 1-3 неделе имеют веретеновидную форму и гиперхромное ядро, приобретают округлую форму с 4 недели эксперимента.

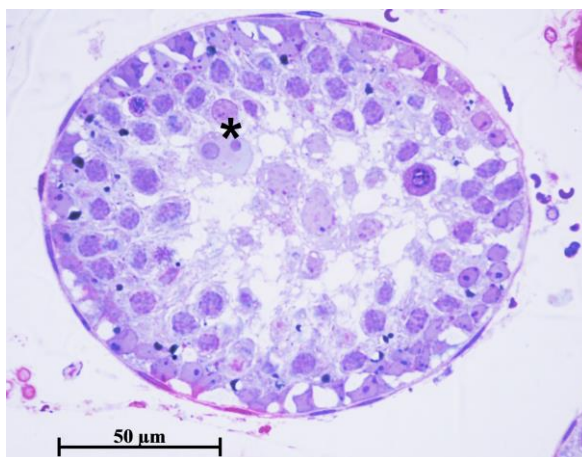


Рис. 9. Семенник неполовозрелой крысы, подвергшейся сиалоаденэктомии, 3 нед. эксперимента. Многоядерная сперматиды (*). Окраска: толуидиновый синий.

3.1.2.4. Гистологическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперицированных половозрелых крыс

На протяжении эксперимента в семенниках крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп все извитые семенные канальцы имеют просвет и находятся на разных стадиях цикла сперматогенеза. В извитых семенных канальцах в исследуемые сроки определяются все популяции сперматогенных клеток и sustentocytes. Извитые семенные канальцы окружены миоидными клетками. В строме семенников крыс

ИН2, К2 и ЛО2 групп определяются клетки Лейдига, макрофаги, сосуды без особенностей.

3.1.2.5. Гистологическое исследование семенников половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

На 2 неделе эксперимента просвет определяется не во всех извитых семенных канальцах крыс АР2 группы. Извитые семенные канальцы крыс АР2 группы, содержащие sustentocytes и сперматогенные клетки, находятся в различных стадиях цикла сперматогенеза. Клетки Сертоли лежат на базальной мембране в один ряд во все сроки эксперимента. Сперматогонии, сперматоциты и сперматиды обнаруживаются в семенниках крыс АР2 группы со 2 недели, сперматозоиды появляются на 3 неделе эксперимента. На 2-3 неделе эксперимента в извитых семенных канальцах крыс АР2 группы обнаруживаются округлые оксифильные клетки с гиперхромными ядрами и многоядерные сперматиды (рис. 10). На 2-3 неделе в строме определяются узкие вытянутые клетки Лейдига, они становятся округлыми или полигональными с 4 недели эксперимента.

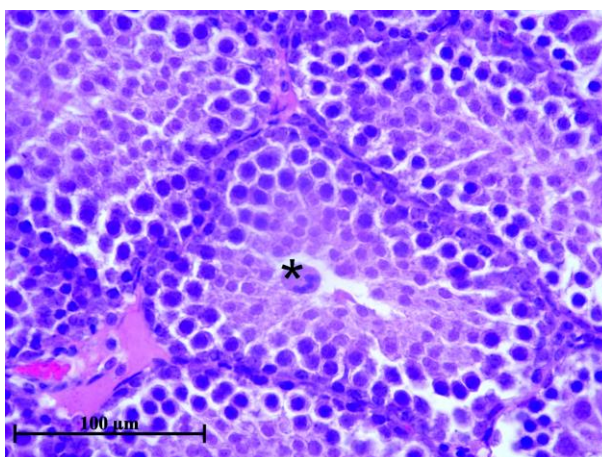


Рис. 10. Семенник половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 2 нед. эксперимента. Многоядерная сперматида (*). Окраска: гематоксилин и эозин.

3.1.2.6. Гистологическое исследование семенников половозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии

У крыс СЭ2 группы на 1-2 неделе эксперимента просветы определяются не во всех извитых семенных канальцах. В извитых семенных канальцах крыс СЭ2 группы, находящихся в разных стадиях цикла сперматогенеза, обнаруживаются

сустентоциты, а также сперматогенные клетки. Сустентоциты лежат на базальной мембране и представляют собой крупные клетки грушевидной формы с крупным ядром. В семенниках крыс СЭ2 группы сперматогонии, сперматоциты и сперматиды определяются на протяжении всего эксперимента, сперматозоиды в просвете извитых семенных канальцев обнаруживаются с 3 недели эксперимента. В сперматогенном эпителии крыс СЭ2 группы на 1-2 неделе эксперимента выявляются клетки с оксифильной цитоплазмой и пикнотичным ядром (рис. 11), а также многоядерные сперматиды (рис. 12).

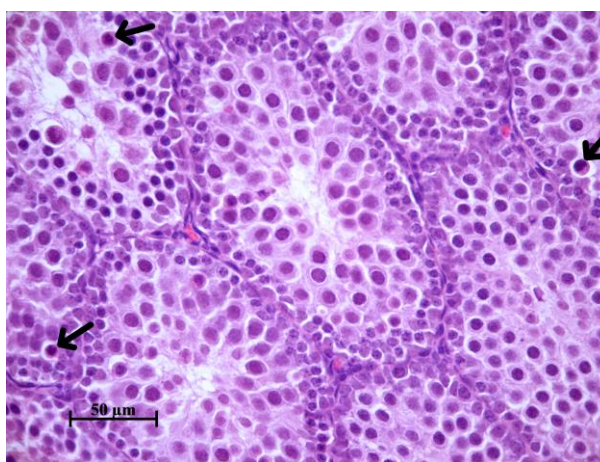


Рис. 11. Семенник половозрелой крысы после сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. Оксифильные клетки с пикнотичным ядром (стрелка). Окраска: гематоксилин и эозин.

Стромальный компонент семенников половозрелых крыс на 1-2 неделе после сиалоаденэктомии визуально менее выражен, чем у соответствующих интактных животных. Клетки Лейдига приобретают округлую форму, начиная с 3 недели эксперимента.

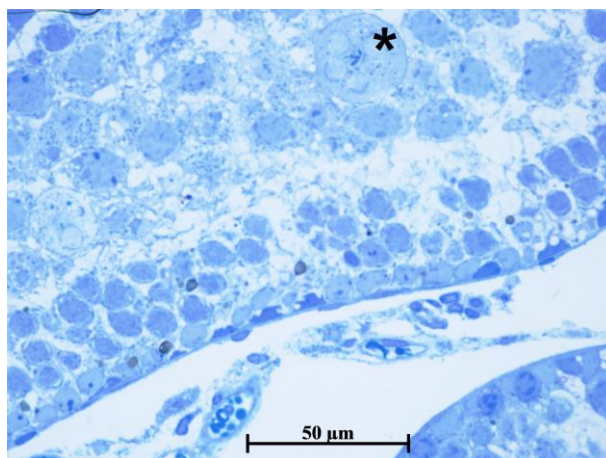


Рис. 12. Семенник половозрелой крысы, подвергшейся сиалоаденэктомии, 1 нед. эксперимента. Многоядерная сперматида (*). Окраска толуидиновым синим.

Таким образом, многократная ампутация резцов и тотальная сиалоаденэктомия вызывают однонаправленные изменения структуры семенников, более выраженные у неполовозрелых крыс. В составе сперматогенного эпителия в ранние сроки эксперимента появляются клетки с морфологическими признаками гибели и многоядерные сперматиды. У неполовозрелых животных отмечается более позднее появление в извитых семенных канальцах поздних сперматид и сперматозоидов.

3.2. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз и семенников неполовозрелых и половозрелых крыс

3.2.1. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз крыс

3.2.1.1. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс

Площадь ацинусов БСЖ крыс ИН1, К1 и АР1 групп возрастает в течение эксперимента. Увеличение площади ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс АР1 группы наблюдается на 3 неделе – в 1,2 раза, на 4 неделе – в 1,5 раза и на 6 неделе – в 1,4 раза, по сравнению с животными ИН1 группы, отличия нивелируются к 8 неделе эксперимента (табл. 2).

Таблица 2

Площадь ацинусов больших слюнных желёз неполовозрелых крыс, мкм²,

Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя						
	2	3	4	6	8	10	12
Площадь ацинусов околоушных желёз неполовозрелых крыс, мкм ²							
ИН1	525,0 (390,5; 622,3)	562,5 (446,5; 607,0)	875,0 (710,0; 982,0) #	768,5 (661,5; 896,3)	776,0 (547,5; 919,8)	1521,5 (1291,8; 1791,3) #	1319,0 (1113,8; 1452,0) #
К1	409,0 (365,8; 519,5)	537,0 (342,5; 770,3)	850,0 (725,1; 1001,5)	754,0 (719,0; 901,1)	852,3 (523,5; 948,3)	1396,0 (794,8; 1874,0) #	1120,0 (581,8; 1600,5)
АР1	630,5 (520,5; 873,0)	426,0 (286,3; 468,0) #	539,0 (419,3; 617,5) #	956,0 (790,8; 1172,3) #	829,0 (752,0; 977,8)	1160,0 (692,0; 1794,0)	944,0 (798,0; 1140,0)
Площадь ацинусов подъязычных желёз неполовозрелых крыс, мкм ²							
ИН1	654,0 (571,5; 969,8)	1264,0 (883,5; 1432,3) #	1073,5 (962,8; 1510,0)	1332,0 (1034,0; 1675,0)	978,0 (678,0; 1161,0) #	1227,0 (1031,8; 1358,0)	1154,5 (772,0; 1274,5)
К1	1018,0 (898,3; 1215,8)	1245,0 (1063,0; 1283,5) #	997,0 (811,0; 1559,8)	1052,0 (1011,0; 1237,0)	1200,5 (674,0; 1511,5)	1230,5 (984,3; 1452,1)	1255,0 (926,8; 1488,8)
АР1	1165,0 (1005,6; 1274,3)	900,5 (687,8; 1180,5)	1073,5 (962,8; 1510,0) #	1038,0 (847,0; 1374,8)	1359,0 (1200,0; 1579,0)	1027,0 (871,0; 1504,5)	1482,0 (1032,5; 1548,0)
Площадь ацинусов поднижнечелюстных желёз неполовозрелых крыс, мкм ²							
ИН1	556,5 (486,8; 636,5)	580,0 (495,0; 699,0)	534,0 (480,8; 627,0)	1140,0 (872,0; 1354,0) #	800,0 (616,8; 929,0) #	751,0 (622,8; 900,8)	886,5 (724,0; 1104,3) #
К1	578,0 (461,0; 607,5)	501,0 (473,0; 746,5)	601,0 (422,0; 801,0)	1002,0 (903,0; 1379,5) #	687,0 (572,0; 928,0) #	745,0 (647,0; 928,5)	826,0 (794,5; 1087,0)
АР1	361,5 (292,8; 1331,0)	717,5 (594,3; 909,3) *	866,5 (627,8; 1042,5) #*	1521,0 (1219,5; 1981,5) #*	832,5 (709,5; 980,8) #	856,5 (799,8; 883,0)	913,0 (817,0; 1087,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Увеличения площади ацинусов околоушных и подъязычных желёз у неполовозрелых крыс после многократной ампутации резцов, по сравнению с интактными животными, в исследуемые сроки не выявлено (табл. 2).

Удельный объём внутридольковых протоков поднижнечелюстных желёз крыс ИН1 и К1 групп не изменяется в ходе эксперимента. На 2 неделе после начала ампутации резцов удельный объём внутридольковых протоков поднижнечелюстных желёз ниже такового у интактных животных (табл. 3), отличия нивелируются к 3 неделе эксперимента.

Таблица 3

Удельный объём внутридольковых протоков поднижнечелюстных слюнных желёз неполовозрелых крыс, %, Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя						
	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	25,5 (18,8; 33,0)	22,0 (12,0; 26,0)	20,0 (17,5; 26,0)	22,0 (15,8; 25,5)	21,5 (17,0; 24,8)	24,0 (16,5; 31,5)	26,5 (16,0; 34,3)
К1	18,0 (16,5; 26,0)	24,0 (17,0; 34,0)	24,0 (13,5; 31,0)	20,0 (15,0; 33,0)	22,0 (16,5; 26,5)	22,0 (18,5; 29,5)	26,0 (16,5; 34,5)
AP1	14,0 (8,0; 19,0) *	22,0 (16,3; 27,3) #	20,0 (14,0; 23,0) #	13,0 (8,0; 22,5)	16,5 (11,5; 19,3)	18,0 (13,0; 26,0)	16,0 (12,5; 28,3)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, $p < 0,05$

3.2.1.2. Морфометрическое исследование больших слюнных желёз интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс

Площадь ацинусов околоушных желёз крыс ИН2, К2 и AP2 групп возрастает, подъязычных желёз – не изменяется на протяжении эксперимента. Многократная ампутация резцов не вызывает изменения площади ацинусов околоушных и подъязычных желёз крыс в экспериментальные сроки (табл. 4). У животных ИН2 и К2 групп площадь ацинусов поднижнечелюстных желёз постоянна на протяжении эксперимента. Площадь ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс AP2 группы возрастает в ходе эксперимента, превышая аналогичный показатель животных ИН2 группы на 3 неделе эксперимента в 2,4 раза, на 6 неделе – в 1,7 раз и 10 неделе – в 1,8 раз (табл. 4).

Таблица 4

Площадь ацинусов больших слюнных желёз половозрелых крыс, мкм², Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя						
	2	3	4	6	8	10	12
Площадь ацинусов околоушных желёз половозрелых крыс, мкм ²							
ИН2	633,0 (470,0; 712,0)	927,0 (651,0; 1599,0) #	691,0 (552,8; 756,5) #	957,0 (781,3; 1317,3) #	1187,0 (844,5; 1352,5)	686,5 (522,0; 760,8)	859,5 (643,3; 963,3)
К2	511,0 (436,5; 719,5)	1047,0 (477,5; 1368,0)	716,0 (545,5; 934,5)	797,0 (603,0; 1100,3)	1002,0 (589,0; 1352,5)	548,0 (503,5; 777,0)	991,0 (680,0; 1260,5) #
AP2	685,0 (463,5; 886,5)	1092,0 (364,5; 1416,8)	1060,0 (866,0; 1148,0)	708,0 (639,0; 866,0) #	927,0 (831,0; 1137,0) #	701,0 (527,5; 828,8) #	951,0 (639,3; 986,8)
Площадь ацинусов подъязычных желёз половозрелых крыс, мкм ²							
ИН2	1270,0 (1061,0; 1667,0)	1017,5 (858,5; 1191,5)	1029,0 (904,0; 1253,8)	1063,5 (862,0; 1339,3)	1212,0 (1080,0; 1780,0)	1177,0 (843,0; 1382,0)	1088,5 (1030,5; 1587,5)
К2	1205,0 (1031,0; 1335,0)	1200,0 (996,5; 1318,5)	1150,0 (919,0; 1251,5)	1254,0 (978,5; 1398,0)	1240,0 (893,5; 1706,0)	1230,0 (930,0; 1502,0)	1087,0 (990,0; 1658,0)
AP2	1135,5 (938,3; 1318,8)	1131,0 (1067,8; 1417,5)	952,0 (859,0; 1081,0)	1065,0 (711,3; 1445,0)	1234,5 (1019,3; 1510,0)	1133,0 (937,5; 1345,0)	940,0 (879,0; 1154,8)
Площадь ацинусов поднижнечелюстных желёз половозрелых крыс, мкм ²							
ИН2	860,5 (731,5; 1006,0)	768,5 (625,0; 867,0)	967,5 (769,3; 1141,8)	756,4 (551,4; 873,5)	750,5 (636,5; 874,5)	629,0 (589,8; 765,0)	817,5 (661,8; 1124,8)
К2	767,0 (738,0; 1472,0)	841,0 (740,5; 1030,5)	954,0 (649,0; 1150,0)	683,0 (558,3; 854,0)	884,0 (640,5; 1030,5)	667,0 (613,0; 855,0)	683,0 (577,0; 1024,5)
AP2	783,5 (694,3; 870,8)	1792,5 (1382,3; 2077,5) #*	985,0 (865,8; 1158,3) #	1226,0 (1124,8; 1315,0) #*	806,0 (727,3; 1042,5) #	1275,0 (1035,8; 1390,0) #*	1255,5 (1063,5; 1471,8)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Удельный объём внутридольковых протоков поднижнечелюстных желёз крыс ИН2 и К2 групп не изменяется, животных AP2 группы – возрастает в исследуемые сроки. На 2 неделе эксперимента удельный объём внутридольковых протоков поднижнечелюстных желёз крыс AP2 группы ниже такового у интактных животных (табл. 5).

Таблица 5

Удельный объём внутридольковых протоков поднижнечелюстных слюнных желёз половозрелых крыс, %, Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя						
	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	26,0 (17,0; 35,0)	24,0 (16,8; 30,5)	24,5 (14,8; 30,0)	20,0 (14,0; 29,5)	31,5 (14,8; 23,5)	21,0 (14,5; 23,5)	24,0 (16,5; 30,5)
К2	21,0 (14,5; 25,0)	24,0 (17,5; 26,5)	20,5 (17,3; 26,8)	22,5 (16,3; 34,3)	31,0 (26,5; 39,0)	24,0 (20,5; 35,8)	33,0 (26,5; 39,5)
AP2	18,0 (10,3; 22,5)*	22,0 (13,8; 26,3)	14,0 (10,0; 23,0)	15,5 (5,8; 18,8)	20,0 (15,0; 28,0) #	23,0 (10,0; 24,0)	23,0 (13,5; 24,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Таким образом, многократная ампутация резцов у неполовозрелых и половозрелых крыс приводит к гипертрофии поднижнечелюстных желёз, которая проявляется увеличением площади ацинусов. Не наблюдается изменений морфометрических показателей околоушных и подъязычных желёз неполовозрелых и половозрелых крыс в результате многократной ампутации резцов.

3.2.2. Морфометрическое исследование семенников крыс

3.2.2.1. Морфометрическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперирированных неполовозрелых крыс

У крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп в ходе эксперимента не наблюдается динамики количества клеток Сертоли и сперматогоний. Количество sustentоцитов и сперматогоний у крыс К1 и ЛО1 групп в исследуемые сроки не отличается от такового у интактных животных (табл. 6 и 11).

Таблица 6

Количество клеток Сертоли/каналец неполовозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	39,0 (32,0; 44,0)	34,0 (29,5; 36,0)	28,0 (22,0; 29,5)	30,0 (25,5; 35,0)	25,0 (22,5; 31,5)	30,0 (26,0; 33,5)	25,0 (22,5; 32,5)	30,0 (25,5; 35,5)
К1	-	29,0 (26,5; 36,5)	29,0 (22,5; 35,0)	35,0 (27,0; 40,0)	29,0 (28,5; 30,5)	29,0 (28,5; 30,5)	27,0 (22,5; 32,0)	26,0 (24,5; 29,5)
ЛО1	36,0 (30,0; 39,0)	36,5 (35,0; 40,5)	26,5 (22,3; 32,5)	28,0 (26,0; 35,5)	28,0 (26,5; 32,5)	31,0 (27,5; 35,5)	25,0 (22,5; 29,0)	25,5 (22,8; 31,5)
АР1	-	36,0 (27,5; 38,0)	31,0 (28,5; 48,5)	38,5 (28,5; 42,8)	29,0 (28,0; 36,0)	30,0 (27,0; 30,5)	33,0 (28,0; 37,5)	29,0 (25,5; 34,0)
СЭ1	41,0 (36,5; 42,0)	38,0 (33,0; 46,0)	34,0 (31,0; 40,5)	30,0 (27,0; 32,5)	32,0 (30,0; 35,0)	30,0 (28,3; 32,3)	33,0 (26,0; 36,0)	32,0 (27,5; 34,5)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, $p < 0,05$

Количество сперматоцитов крыс ИН1 и ЛО1 групп снижается с 3 недели эксперимента. У крыс К1 группы количество сперматоцитов не изменяется в исследуемые сроки. Количество сперматоцитов у крыс К1 и ЛО1 групп не отличается от аналогичных показателей интактных животных на протяжении эксперимента (табл. 7).

Таблица 7

Количество сперматозоидов/каналец неполовозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	106,0 (94,0; 115,5)	108,0 (102,0; 1212,0)	88,0 (70,0; 103,0) #	94,0 (68,0; 108,0)	78,0 (66,5; 116,0)	60,0 (51,5; 82,5)	66,0 (51,5; 82,5)	54,0 (48,0; 72,0)
К1	-	100,0 (97,0; 122,0)	88,0 (70,0; 108,0)	94,0 (86,0; 108,0)	78,0 (66,5; 117,0)	60,0 (52,0; 69,5)	67,0 (56,0; 82,5)	70,0 (50,0; 76,0)
ЛО1	101,0 (87,5; 110,5)	98,0 (95,0; 110,0)	88,0 (70,0; 103,0) #	78,0 (61,5; 94,0)	94,0 (59,0; 126,0)	78,0 (70,0; 97,0)	74,0 (55,5; 90,0)	67,0 (48,0; 80,5)
AP1	-	59,0 (55,5; 74,5)*	65,0 (45,5; 69,0)*	65,0 (48,5; 78,8)	115,0 (76,0; 128,5) #	93,0 (71,0; 107,5)*	84,0 (57,5; 119,0)	84,0 (70,5; 106,0)*
СЭ1	74,0 (51,0; 100,0)	78,0 (68,5; 95,5)*	54,0 (53,0; 69,0) #*	99,0 (90,5; 107,0) #	92,0 (82,0; 104,5)	82,0 (77,0; 99,5)*	93,0 (52,0; 108,0)	102,0 (80,0; 110,5)*

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

У крыс ИН1 группы количество ранних сперматид возрастает в ходе эксперимента (табл. 8). Количество ранних сперматид у крыс К1 группы не изменяется и не отличается от аналогичных показателей крыс ИН1 группы со 2 по 12 неделю эксперимента. В семенниках крыс ЛО1 группы количество ранних сперматид увеличивается с 6 недели после ложного вмешательства и не отличается от соответствующих показателей животных ИН1 группы на 1-12 неделе эксперимента (табл. 8).

Таблица 8

Количество ранних сперматид/каналец неполовозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	8,0 (4,0; 39,0)	60,0 (45,5; 78,0)	33,0 (16,0; 50,0) #	56,0 (24,0; 84,0)	100,0 (47,0; 134,0) #	90,0 (65,0; 116,5)	107,0 (32,0; 152,5)	100,0 (84,0; 112,5)
К1	-	60,0 (32,5; 90,5)	51,0 (40,5; 69,5)	56,0 (24,0; 84,0)	94,0 (52,5; 105,5)	85,0 (61,5; 115,0)	107,0 (44,0; 152,5)	82,0 (66,5; 124,0)
ЛО1	17,0 (4,0; 67,5)	70,0 (46,0; 93,0)	48,0 (16,5; 84,5)	76,0 (24,0; 93,0)	94,0 (53,0; 134,0) #	100,0 (87,5; 118,0)	76,0 (33,5; 126,0)	89,0 (72,0; 121,0)
AP1	-	38,0 (12,5; 65,5)	23,0 (5,0; 72,0)	8,0 (3,0; 15,8)*	82,0 (26,5; 102,5) #	94,0 (41,0; 111,5)	76,0 (32,5; 162,0)	72,0 (51,5; 151,0)
СЭ1	0,0 (0,0; 7,0)	1,0 (0,0; 10,5)*	8,0 (7,0; 14,0)	48,0 (19,5; 66,5) #	87,0 (33,5; 141,5)	112,0 (82,0; 143,0)	148,0 (0,0; 166,0)	102,0 (44,5; 162,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Количество поздних сперматид крыс ИН1, К1 и ЛО1 группы увеличивается с 6 недели эксперимента. В ходе эксперимента данный показатель крыс К1 и ЛО1 групп не отличается от аналогичных показателей интактных животных (табл. 13).

Индекс сперматогенеза крыс ИН1 группы возрастает на 3-4 неделе эксперимента. К 12 неделе индекс сперматогенеза животных ИН1 группы увеличивается в 1,37 раза по сравнению с 1 неделей эксперимента. У животных ЛО1 и К1 групп индекс сперматогенеза также возрастает в ходе эксперимента и не отличается от соответствующих показателей крыс ИН1 группы (табл. 9).

У животных ИН1, ЛО1 и К1 групп диаметр извитых семенных канальцев возрастает в ходе эксперимента (табл. 12). Исследуемый показатель контрольных и ложнооперированных животных не отличается от такового у крыс ИН1 группы в исследуемые сроки.

Диаметр просвета извитых семенных канальцев крыс ИН1 группы возрастает в ходе эксперимента в 9 раз по сравнению с 1 неделей. У крыс ЛО1 и К1 групп диаметр просвета извитых семенных канальцев не отличается от аналогичных показателей интактных крыс на протяжении эксперимента (табл. 12).

Таблица 9

Индекс сперматогенеза неполовозрелых крыс, Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	2,6 (2,4; 2,7)	2,8 (2,4; 2,9)	3,0 (2,9; 3,0) #	3,2 (3,2; 3,3) #	3,4 (3,3; 3,5)	3,5 (3,4; 3,5)	3,5 (3,4; 3,5)	3,5 (3,4; 3,5)
К1	-	2,8 (2,0; 2,8)	3,0 (2,9; 3,0) #	3,2 (3,2; 3,3) #	3,4 (3,4; 3,5) #	3,4 (3,4; 3,5)	3,5 (3,4; 3,5)	3,4 (3,4; 3,5)
ЛО1	2,6 (2,5; 2,7)	2,9 (2,8; 2,9)	3,0 (3,0; 3,1) #	3,2 (3,1; 3,3)	3,3 (3,2; 3,4)	3,5 (3,3; 3,5)	3,5 (3,4; 3,5)	3,4 (3,4; 3,5)
AP1	-	2,8 (2,7; 2,9)	2,7 (2,6; 2,7) *	2,6 (2,5; 2,7) *	3,1 (3,0; 3,2) #*	3,3 (3,2; 3,4) #*	3,2 (3,1; 3,2) #*	3,6 (3,4; 3,6)
СЭ1	2,1 (2,1; 2,2) *	2,6 (2,4; 2,8) #	2,7 (2,5; 2,8)	3,0 (3,0; 3,1)	3,5 (3,4; 3,6) #	3,4 (3,4; 3,6)	3,5 (3,4; 3,5)	3,5 (3,4; 3,5)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

У крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп многоядерные сперматиды не обнаруживаются в исследуемые сроки.

У животных ИН1 группы в составе сперматогенного эпителия количество клеток с морфологическими признаками гибели в 1 мм² среза семенника

максимально на 1-2 неделе и снижается на 3-12 неделе эксперимента (табл. 10). У крыс К1 и ЛО1 групп в извитых семенных канальцах обнаруживаются клетки с оксифильной цитоплазмой и пикнотичным ядром на 1-3 неделе эксперимента. Их количество в 1 мм² среза семенника уменьшается с 4 недели и не отличается от такового у соответствующих интактных животных с 1 по 12 неделю эксперимента.

Таблица 10

Количество клеток с морфологическими признаками гибели в 1 мм² среза семенника неполовозрелых крыс, шт./мм², Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	126,0 (42,0; 283,0)	84,0 (42,0; 105,0)	42,0 (0,0; 73,5) #	0,0 (0,0; 42,0)	0,0 (0,0; 31,5)	0,0 (0,0; 21,0)	0,0 (0,0; 21,0)	0,0 (0,0; 10,5)
К1	-	84,0 (21,5; 105,0)	42,0 (10,5; 73,5)	0,0 (0,0; 42,0) #	0,0 (0,0; 21,0)	0,0 (0,0; 31,5)	0,0 (0,0; 21,0)	0,0 (0,0; 10,5)
ЛО1	126,0 (84,0; 210,0)	84,0 (42,0; 147,0)	42,0 (10,5; 84,0)	0,0 (0,0; 21,5) #	0,0 (0,0; 31,5)	0,0 (0,0; 21,0)	0,0 (0,0; 10,5)	0,0 (0,0; 21,0)
AP1	-	210,0 (105,0; 472,0) *	420,0 (294,0; 798,0) *	189,0 (94,0; 378,0) #*	0,0 (0,0; 0,0) #	0,0 (0,0; 10,5)	0,0 (0,0; 42,0)	0,0 (0,0; 0,0)
СЭ1	378,0 (84,0; 945,0) *	252,0 (105,0; 766,5) *	252,0 (168,0; 378,0) *	42,0 (0,0; 84,0) #	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 42,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 21,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

3.2.2.2. Морфометрическое исследование семенников неполовозрелых крыс после многократной ампутации резцов

Количество клеток Сертоли в извитых семенных канальцах крыс AP1 группы не изменяется в ходе эксперимента и не отличается от аналогичных показателей интактных животных (табл. 6). В семенниках крыс AP1 группы не наблюдается динамики количества сперматогоний с 2 по 12 неделю после начала ампутации резцов. У животных AP1 группы количество сперматогоний на 2 неделе эксперимента выше, чем у крыс ИН1 группы (табл. 11).

Количество сперматоцитов крыс AP1 группы возрастает в ходе эксперимента. Вышеупомянутый показатель на 2-3 неделе ниже, на 8 и 12 неделе выше, чем у

животных ИН1 группы (табл. 7). В семенниках крыс AP1 группы количество ранних сперматид возрастает с 6 недели эксперимента, данный показатель на 4 неделе эксперимента ниже, чем у животных ИН1 группы (табл. 8). Количество поздних сперматид у крыс AP1 группы увеличивается с 8 недели эксперимента. На 4 неделе после первой ампутации резцов количество поздних сперматид у крыс AP1 группы ниже соответствующего показателя интактных крыс (табл. 13).

Таблица 11

Количество сперматогоний/каналец неполовозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	6,0 (4,5; 9,0)	6,5 (3,8; 7,8)	6,0 (4,8; 7,3)	4,0 (2,0; 7,5)	6,0 (5,0; 8,5)	8,0 (5,8; 9,5)	7,0 (4,8; 10,3)	8,0 (6,5; 10,0)
K1	-	5,0 (3,5; 8,5)	6,0 (4,5; 8,0)	6,0 (3,0; 7,5)	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (4,0; 9,0)	5,0 (3,0; 7,5)	7,0 (4,0; 8,5)
ЛО1	6,0 (3,5; 8,5)	5,0 (4,0; 8,0)	7,0 (4,0; 8,0)	5,0 (2,5; 8,0)	6,0 (5,5; 10,0)	9,0 (6,0; 9,5)	5,0 (3,5; 7,5)	7,0 (5,5; 8,5)
AP1	-	13,0 (9,0; 15,0)*	12,0 (7,5; 13,0)	5,0 (3,0; 18,0)	9,0 (6,0; 10,5)	6,0 (5,0; 7,5)	12,0 (11,0; 20,0)	3,0 (1,0; 11,5)
СЭ1	10,0 (3,0; 16,5)	13,0 (8,5; 15,0) *	8,0 (4,0; 20,0)	5,0 (3,0; 11,5)	7,0 (4,5; 10,5)	8,0 (4,5; 14,5)	11,0 (4,0; 18,0)	6,0 (3,5; 9,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, $p < 0,05$

У крыс AP1 группы индекс сперматогенеза повышается с 6 недели после первой ампутации резцов. На 3-10 неделе у животных ИН1 группы индекс сперматогенеза выше такового крыс AP1 группы в 1,1-1,2 раза, различия нивелируются к 12 неделе эксперимента (табл. 9).

Диаметр извитых семенных канальцев и их просвета у крыс AP1 группы увеличивается в ходе эксперимента, данный показатель на 4-10 неделе после начала ампутации резцов снижен по сравнению с аналогичными показателями ИН1 группы (табл. 12).

В извитых семенных канальцах семенников крыс AP1 группы многоядерные сперматиды встречаются на 2-4 неделе эксперимента (табл. 14).

Количество клеток с морфологическими признаками гибели в 1 мм² среза семенника крыс AP1 группы максимально на 2-4 неделе, снижается с 6 недели после первой ампутации резцов (табл. 10). На 2-4 неделе эксперимента

количество клеток с морфологическими признаками гибели у животных AP1 группы выше, чем у крыс ИН1 группы.

Таблица 12

Диаметр извитых семенных канальцев и их просвета неполовозрелых крыс, мкм,
Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
Диаметр извитых семенных канальцев неполовозрелых крыс, мкм								
ИН1	132,4 (123,7; 153,7)	167,8 (156,5; 181,9) #	191,0 (171,8; 201,2) #	230,3 (226,2; 254,4) #	307,0 (274,3; 334,7) #	263,0 (246,5; 278,1)	334,1 (324,0; 364,6)	268,2 (250,7; 286,8)
К1	-	173,3 (155,9; 184,1;)	185,1 (155,0; 194,9)	236,6 (228,6; 259,5) #	311,4 (285,4; 352,7) #	265,1 (246,2; 279,4) #	344,9 (329,4; 368,3) #	284,4 (248,2; 288,3) #
ЛО1	152,6 (131,9; 188,9)	156,2 (152,7; 164,2)	184,6 (173,2; 198,5) #	230,1 (229,5; 235,5) #	281,5 (262,8; 312,6) #	274,7 (260,5; 288,9)	364,1 (329,8; 369,6) #	265,8 (235,8; 285,1) #
AP1	-	160,4 (151,8; 166,8)	160,1 (154,9; 167,0)	173,3 (157,4; 180,1) *	143,7 (129,1; 156,3) **	229,0 (211,9; 243,8) **	230,3 (216,6; 240,8) *	202,0 (186,3; 215,5)
СЭ1	138,1 (118,9; 151,4)	152,8 (135,7; 164,1) *	126,1 (112,1; 134,6) *	182,9 (174,6; 198,4) **	261,4 (234,1; 282,4) **	258,2 (227,8; 273,4)	287,9 (266,0; 314,6) **	310,0 (293,9; 326,1) **
Диаметр просвета извитых семенных канальцев неполовозрелых крыс, мкм								
ИН1	5,0 (0,5; 19,3)	7,1 (0,0; 31,3)	34,4 (19,8; 50,4) #	68,3 (45,8; 82,6) #	98,2 (78,2; 129,1) #	100,2 (69,3; 112,3)	107,7 (82,2; 133,5)	105,7 (76,5; 116,6)
К1	-	11,5 (1,25; 36,1)	21,3 (12,6; 34,8)	77,3 (70,1; 84,8) #	110,0 (97,9; 129,1)	112,0 (89,8; 122,2)	102,9 (83,1; 113,8)	100,4 (63,2; 110,2)
ЛО1	5,0 (0,0; 7,8)	3,5 (0,0; 11,5)	60,8 (29,9; 72,1) #	38,3 (13,3; 63,6)	67,7 (66,0; 79,8) #	104,9 (85,6; 110,4) #	81,8 (70,9; 139,4)	90,8 (74,5; 108,9)
AP1	-	19,8 (0,0; 26,4)	26,3 (14,9; 41,7)	15,7 (0,0; 27,2) **	52,3 (34,6; 70,5) **	51,4 (35,7; 76,7) *	49,5 (39,1; 63,7) *	45,9 (28,9; 62,0)
СЭ1	11,4 (0,0; 14,9)	5,5 (0,5; 27,7)	13,8 (0,0; 18,3) *	45,4 (36,9; 56,0) **	86,6 (66,9; 99,4) **	90,4 (52,6; 112,4)	96,8 (81,5; 124,1)	94,8 (75,0; 123,7)

Примечание: * - отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, $p < 0,05$

3.2.2.3. Морфометрическое исследование семенников неполовозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии

У крыс СЭ1 группы с 1 по 12 неделю эксперимента не наблюдается изменения количества клеток Сертоли и сперматогоний. На протяжении эксперимента количество sustentоцитов у крыс СЭ1 группы не отличается от такового крыс ИН1 группы (табл. 6). В семенниках крыс СЭ1 группы на 2 неделе эксперимента количество сперматогоний выше, чем у животных ИН1 группы (табл. 11). В ходе

эксперимента наблюдается увеличение количества сперматозоидов в семенниках крыс СЭ1 группы, данный показатель на 2-3 неделе после операции ниже, а на 8 и 12 неделе – выше такового у животных ИН1 группы (табл. 7). В семенниках крыс СЭ1 группы количество ранних сперматид возрастает с 4 недели эксперимента, данный показатель на 2 неделе ниже, чем у соответствующих интактных животных (табл. 8). Количество поздних сперматид крыс СЭ1 группы повышается с 6 недели эксперимента. На 4 неделе после тотальной сиалоаденэктомии количество поздних сперматид крыс СЭ1 группы ниже такового у интактных животных (табл. 13).

Таблица 13

Количество поздних сперматид/каналец неполовозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 18,0)	23,0 (0,0; 38,5)	76,0 (17,5; 115,0)#	92,0 (82,0; 125,0)	107,0 (72,5; 210,0)	100,0 (72,0; 128,5)
К1	-	0,0 (0,0; 0,0)	10,0 (0,0; 43,0)	27,5 (0,0; 50,0)	76,0 (51,5; 97,0)#	94,0 (82,0; 125,0)	100,0 (61,5; 210,0)	107,0 (72,0; 127,0)
ЛО1	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 21,0)	45,0 (0,0; 66,0)	120,0 (82,0; 131,5)#	100,0 (95,5; 142,0)	100,0 (82,5; 128,5)	120,0 (86,5; 135,0)
АР1	-	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	0,0 (0,0; 44,0)	87,0 (83,0; 100,0)#	67,0 (40,0; 108,0)	120,0 (115,0; 177,0)
СЭ1	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 23,0)*	78,0 (74,0; 118,5)#	102,0 (89,5; 116,0)	138,0 (132,0; 140,0)#	127,0 (103,5; 150,0)#

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Индекс сперматогенеза крыс СЭ1 группы увеличивается в ходе эксперимента. Индекс сперматогенеза крыс ИН1 группы на 1 неделе выше такового СЭ1 группы в 1,2 раза, различия нивелируются ко 2 неделе эксперимента (табл. 9).

Диаметр извитых семенных канальцев животных СЭ1 группы возрастает с 4 недели эксперимента. У крыс СЭ1 группы диаметр извитых семенных канальцев на 2-6 и 10 неделе ниже, на 12 неделе после операции – выше аналогичных показателей ИН1 группы (табл. 12).

Диаметр просвета извитых семенных канальцев крыс СЭ1 группы увеличивается на 4 и 6 неделе эксперимента. Диаметр просвета извитых семенных

канальцев крыс ИН1 группы на 3-6 неделе эксперимента выше, чем у неполовозрелых сиалоаденэктомированных животных (табл. 12).

У крыс СЭ1 группы в извитых семенных канальцах многоядерные сперматиды встречаются на 2-4 неделе, их количество выше, чем у животных АР1 группы на 2 неделе эксперимента (табл. 14).

Таблица 14

Количество многоядерных сперматид неполовозрелых крыс в 1 мм², шт./мм²,
Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,2 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
К1	-	0,0 (0,0; 0,02)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
ЛО1	0,0 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
АР1	-	1,5 (1,2; 1,8)*	1,0 (0,9; 1,1) #*	0,4 (0,2; 0,5) #*	0,0 (0,0; 0,0) #	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
СЭ1	0,0 (0,0; 0,0) (;)	1,2 (1,1; 1,4) #*	2,3 (2,2; 2,6) #*	0,8 (0,5; 1,1) #*	0,0 (0,0; 0,0) #	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

У животных СЭ1 группы в извитых семенных канальцах выявляются клетки с морфологическими признаками гибели, их количество в 1 мм² среза семенника максимально на 1-3 неделю, снижается с 4 недели после операции. Данный показатель на 1-3 неделе эксперимента выше у животных СЭ1 группы, нежели у крыс ИН1 группы (табл. 10).

3.2.2.4. Морфометрическое исследование семенников интактных, контрольных и ложноперирированных половозрелых крыс

Количество клеток Сертоли и сперматогоний крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп не изменяется в ходе эксперимента (табл. 15 и 18). В семенниках крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп наблюдается снижение количества сперматоцитов на протяжении эксперимента (табл. 19). В семенниках крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп не наблюдается динамики количества ранних и поздних сперматид в исследуемые сроки. Количество sustentocytov, сперматогоний, сперматоцитов, ранних и поздних

сперматид крыс К2 и ЛО2 групп не отличается от такового у интактных животных на протяжении эксперимента (табл. 21 и 22).

Таблица 15

Количество клеток Сертоли/каналец половозрелых крыс, шт., $Me(Q_1;Q_3)$

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	29,0 (24,0; 42,0)	33,0 (27,8; 35,3)	31,0 (28,0; 33,0)	25,5 (21,0; 27,3)	28,0 (24,0; 34,0)	32,0 (26,0; 33,0)	30,0 (26,0; 31,0)	28,0 (26,0; 31,0)
К2	-	30,0 (26,5; 33,0)	29,0 (28,0; 32,0)	26,0 (23,0; 30,0)	28,0 (24,0; 31,0)	28,0 (26,0; 32,0)	25,0 (30,0; 31,0)	28,0 (25,5; 30,0)
ЛО2	29,0 (26,5; 37,0)	33,0 (26,5; 37,5)	29,0 (28,0; 33,0)	30,0 (23,0; 32,0)	28,0 (26,0; 29,0)	30,0 (26,5; 32,5)	29,0 (27,5; 30,0)	28,0 (26,0; 31,0)
АР2	-	30,0 (27,0; 32,0)	30,0 (29,0; 31,5)	31,0 (29,5; 33,0)	29,5 (27,0; 34,0)	32,0 (29,5; 32,0)	30,0 (26,0; 36,5)	28,0 (26,0; 31,0)
СЭ2	35,5 (30,0; 47,0)	35,5 (31,8; 48,5)	30,0 (26,5; 49,0)	29,0 (25,5; 33,0)	34,0 (28,5; 38,0)	30,0 (27,0; 33,8)	30,0 (27,0; 35,5)	30,0 (26,0; 31,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, $p < 0,05$

У животных ИН2 группы индекс сперматогенеза не изменяется в исследуемые экспериментальные сроки. Индекс сперматогенеза крыс ЛО2 и К2 групп не изменяется в ходе эксперимента и не отличается от соответствующих показателей интактных животных (табл. 16).

У крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп диаметр извитых семенных канальцев и их просвета увеличивается в ходе эксперимента. Данные показатели у крыс К2 и ЛО2 групп не отличаются от таковых у интактных животных (табл. 20).

Таблица 16

Индекс сперматогенеза половозрелых крыс, $Me(Q_1;Q_3)$

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	3,5 (3,4; 3,6)	3,5 (3,4; 3,7)	3,5 (3,4; 3,5)	3,6 (3,5; 3,6)	3,6 (3,6; 3,7)	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,4; 3,5)	3,4 (3,4; 3,5)
К2	-	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,4; 3,6)	3,6 (3,5; 3,6)	3,6 (3,5; 3,6)	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,5; 3,6)
ЛО2	3,5 (3,4; 3,5)	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,4; 3,5)	3,6 (3,5; 3,6)	3,6 (3,5; 3,6)	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,4; 3,5)	3,5 (3,4; 3,5)
АР2	-	3,1 (2,9; 3,2) *	3,2 (3,0; 3,3) *	3,5 (3,3; 3,5) #	3,6 (3,5; 3,6)	3,5 (3,4; 3,5)	3,5 (3,5; 3,6)	3,4 (3,4; 3,5)
СЭ2	2,8 (2,8; 2,9) *	2,8 (2,7; 2,8) *	3,2 (3,0; 3,3) #	3,5 (3,4; 3,6) #	3,5 (3,4; 3,5)	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,5; 3,6)	3,5 (3,5; 3,6)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, $p < 0,05$

У крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп многоядерные сперматиды в семенниках не обнаруживаются в исследуемые сроки.

У животных ИН2 группы встречаются единичные клетки с морфологическими признаками гибели на 1 неделе эксперимента (табл. 17). У крыс К2 и ЛО2 групп количество клеток с морфологическими признаками гибели в 1 мм² среза семенника не изменяется в ходе эксперимента и не отличается от такового у интактных животных в изучаемые сроки.

Таблица 17

Количество клеток с морфологическими признаками гибели в 1 мм² среза семенника половозрелых крыс, шт./мм², Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	0,0 (0,0; 10,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
К2	-	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
ЛО2	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
АР2	-	42,0 (0,0; 126,0) *	0,0 (0,0; 42,0)	0,0 (0,0; 0,0) #	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 10,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
СЭ2	21,0 (0,0; 126,0) *	42,0 (0,0; 84,0)	0,0 (0,0; 0,0) #	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

3.2.2.5. Морфометрическое исследование семенников половозрелых крыс после многократной ампутации резцов

У крыс АР2 группы количество sustentocитов и сперматогоний не изменяется в ходе эксперимента и не отличается от такового у крыс ИН2 группы (табл.15,18).

Таблица 18

Количество сперматогоний/каналец половозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	4,0 (2,0; 7,0)	6,0 (5,0; 6,5)	5,0 (1,0; 6,0)	5,0 (1,5; 6,0)	5,0 (0,0; 6,0)	4,0 (2,5; 6,0)	3,0 (1,5; 13,0)	3,0 (1,0; 5,5)
К2	-	6,0 (1,0; 7,5)	6,0 (1,0; 6,5)	6,0 (2,0; 7,0)	4,0 (1,5; 6,0)	5,0 (2,5; 6,0)	4,0 (3,0; 13,5)	4,0 (1,5; 6,0)
ЛО2	4,0 (2,0; 6,5)	6,0 (3,0; 8,0)	3,0 (2,5; 5,0)	5,0 (1,5; 6,0)	3,0 (0,0; 7,0)	4,0 (2,5; 7,0)	4,0 (0,5; 14,0)	3,0 (1,0; 5,0)
АР2	-	9,0 (5,0; 13,0)	7,0 (4,5; 11,0)	4,0 (3,0; 5,5)	7,0 (3,0; 10,0)	4,0 (2,5; 8,0)	3,0 (1,0; 3,5)	4,0 (1,5; 4,5)
СЭ2	8,0 (3,5; 9,5)	7,0 (5,8; 9,8)	3,0 (1,0; 6,5)	7,0 (3,0; 13,5)	7,0 (3,0; 10,0)	4,0 (2,5; 8,0)	3,0 (1,0; 3,5)	4,0 (1,5; 4,5)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

У крыс AP2 группы количество сперматозитов снижается к 10-12 неделе эксперимента. Данный показатель не отличается от такового у интактных животных (табл. 19).

Таблица 19

Количество сперматозитов/каналец половозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	104,0 (95,5; 115,5)	78,0 (71,5; 88,5)	58,0 (51,0; 65,0)#	67,0 (42,5; 89,0)	89,0 (48,5; 98,5)	78,0 (65,0; 85,5)	48,0 (43,0; 51,0)#	50,0 (46,0; 60,5)
К2	-	78,0 (71,5; 100,0)	70,0 (59,0; 87,0)	45,0 (42,0; 90,5) #	55,0 (46,5; 94,5)	69,0 (64,0; 75,0)	48,0 (44,5; 59,0)	52,0 (49,5; 70,0)
ЛО2	100,0 (94,5; 107,0)	78,0 (66,5; 93,5)#	58,0 (50,5; #71,0)	67,0 (42,0; 90,5)	92,0 (53,0; 102,0)	69,0 (54,5; 88,5)	50,0 (43,0; 68,0)#	52,0 (44,0; 65,5)
AP2	-	73,0 (56,5; 92,5)	80,0 (50,5; 101,0)	71,5 (56,0; 102,5)	68,5 (55,0; 83,0)	74,5 (67,5; 90,5)	54,0 (47,3; 61,5)#	60,5 (47,8; 85,5)
СЭ2	101,5 (85,5; 112,8)	69,5 (45,8; 92,3)#	74,0 (65,0; 86,5)*	62,0 (48,5; 85,0)	91,0 (62,5; 106,5)	74,0 (62,0; 115,0)	58,0 (50,0; 68,0)#	52,0 (46,5; 68,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

В семенниках крыс AP2 группы количество ранних сперматид возрастает на 10-12 неделе, однако ниже, чем у крыс ИН2 группы, на 2 неделе эксперимента (табл. 21). Количество поздних сперматид у крыс AP2 группы возрастает с 6 недели, однако ниже, чем у интактных крыс, на 2-3 неделе эксперимента (табл. 22).

У животных AP2 группы диаметр извитых семенных канальцев и их просвета возрастает в ходе эксперимента. У крыс ИН2 группы диаметр извитых семенных канальцев и их просвета выше, нежели у животных AP2 группы на 2-10 неделе эксперимента (табл. 20).

Индекс сперматогенеза крыс AP2 группы увеличивается с 4 недели эксперимента. У крыс ИН2 группы индекс сперматогенеза выше, чем у животных AP2 группы, на 2 неделю – в 1,2 раза и на 3 неделю – в 1,1 раза. Изменения нивелируются к 4 неделе после первой ампутации резцов (табл. 16).

В семенниках крыс AP2 группы многоядерные сперматиды определяются на 2 и 3 неделе эксперимента (табл. 23).

Диаметр извитых семенных канальцев и их просвета половозрелых крыс, мкм,

Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
Диаметр извитых семенных канальцев половозрелых крыс, мкм								
ИН2	244,5 (234,7; 256,5)	257,9 (246,0; 266,4)	290,7 (278,6; 318,0) #	254,5 (245,6; 282,1) #	269,9 (243,0; 280,5)	286,1 (254,5; 313,3) #	284,4 (278,6; 305,0)	292,3 (279,4; 323,4)
К2	-	258,1 (229,6; 261,3)	290,0 (263,8; 331,1) #	252,9 (250,6; 279,1)	276,8 (270,2; 280,5)	316,3 (290,0; 328,2) #	293,2 (282,1; 307,2)	273,0 (259,0; 297,9)
ЛО2	254,1 (247,0; 266,6)	266,6 (256,9; 281,0)	281,9 (269,8; 310,1)	245,0 (232,6; 267,4) #	246,1 (228,2; 293,8)	253,3 (244,3; 283,2)	290,0 (282,3; 328,7) #	301,0 (289,3; 322,1)
АР2	-	193,0 (179,1; 219,7) *	209,5 (182,8; 228,7) *	214,8 (194,6; 228,4) *	284,4 (265,2; 308,9) #*	217,0 (199,0; 239,1) #*	239,6 (214,6; 264,1) *	239,7 (224,1; 284,9)
СЭ2	176,8 (163,5; 193,0) *	135,9 (120,7; 141,8) #*	193,2 (140,2; 235,1) *	217,1 (199,4; 241,3) *	258,5 (239,3; 278,0) #	251,3 (224,4; 288,3) *	315,0 (300,8; 338,6) #*	287,5 (266,1; 304,0)
Диаметр просвета извитых семенных канальцев половозрелых крыс, мкм								
ИН2	87,8 (72,5; 115,1)	71,2 (59,1; 90,8)	97,4 (88,6; 114,3) #	83,8 (73,4; 97,1)	105,2 (74,2; 110,8)	103,9 (66,0; 132,6)	105,2 (90,0; 121,0)	121,5 (104,5; 139,4) #
К2	-	72,6 (61,4; 96,2)	84,8 (63,6; 113,7)	83,8 (74,7; 96,4)	105,9 (83,3; 112,7)	98,0 (71,8; 130,0)	115,8 (100,6; 127,6)	111,5 (96,9; 134,7) #
ЛО2	119,8 (99,9; 130,1)	80,0 (70,0; 90,5) #	108,2 (90,7; 126,7) #	83,8 (74,4; 106,2)	105,1 (88,7; 114,4)	93,5 (58,5; 117,6)	104,7 (92,0; 118,9)	141,2 (107,6; 156,3) #
АР2	-	35,7 (20,5; 66,7) *	58,9 (40,3; 76,6) *	55,0 (50,1; 68,1) *	79,7 (62,8; 95,5) #*	67,2 (42,2; 87,3) *	80,7 (61,0; 82,7) *	93,3 (68,1; 117,4)
СЭ2	33,3 (21,3; 55,6)	16,1 (1,6; 25,7) #*	43,9 (13,6; 73,2) *	64,9 (51,4; 84,4) *	87,9 (72,7; 99,9) #	93,6 (73,4; 111,3)	121,0 (93,7; 149,7)	93,3 (75,8; 122,0) *

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, $p < 0,05$

У крыс АР2 группы количество клеток с морфологическими признаками гибели в 1 мм² среза семенника на 2-3 неделе выше, чем у соответствующих интактных животных. Данный показатель с 4 недели после начала многократной ампутации резцов не отличается от такового у крыс ИН2 группы (табл. 17).

3.2.2.6. Морфометрическое исследование семенников половозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии

У крыс СЭ2 группы количество клеток Сертоли и сперматогоний не изменяется с 1 по 12 неделю после операции и не отличается от аналогичных показателей

животных ИН2 группы (табл. 15, 18). В семенниках крыс СЭ2 группы количество сперматоцитов снижается со 2 недели, на 3 неделе после операции превышает показатель крыс ИН2 группы (табл. 19). У крыс СЭ2 группы количество ранних сперматид не изменяется в ходе эксперимента. На 2 неделе после удаления БСЖ данный показатель ниже, нежели у соответствующих интактных крыс (табл. 21).

Таблица 21

Количество ранних сперматид/каналец половозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	84,0 (0,0; 136,5)	110,0 (0,0; 147,0)	130,0 (0,0; 145,0)	83,0 (38,5; 130,0)	120,0 (56,0; 130,0)	120,0 (37,0; 151,0)	95,0 (43,5; 146,0)	138,0 (68,0; 146,0)
К2	-	111,0 (0,0; 136,0)	121,0 (0,0; 147,0)	100,0 (44,5; 130,0)	124,0 (57,5; 137,5)	120,0 (40,0; 137,5)	110,0 (34,5; 133,5)	124,0 (88,0; 146,0)
ЛО2	92,0 (0,0; 118,0)	112,0 (0,0; 147,0)	22,0 (0,0; 140,0)	92,0 (44,5; 130,0)	127,0 (56,0; 138,0)	134,0 (32,5; 147,0)	120,0 (45,0; 146,0)	124,0 (60,0; 154,0)
АР2	-	24,0 (6,0; 34,5)*	68,0 (22,5; 78,5)	27,0 (5,0; 49,5)	56,0 (37,5; 81,5)	76,0 (36,0; 112,5)	88,0 (68,5; 120,0)#	120,0 (55,5; 135,0)#
СЭ2	35,0 (6,0; 57,5)	7,5 (4,5; 27,3)*	54,0 (8,5; 70,0)	73,0 (47,0; 90,5)	56,0 (0,0; 106,0)	111,0 (49,0; 122,5)	100,0 (44,5; 127,5)	122,0 (57,5; 144,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Количество поздних сперматид крыс СЭ2 группы увеличивается с 3 недели эксперимента. На 1-2 неделе после удаления БСЖ количество поздних сперматид крыс СЭ2 группы ниже, чем у животных ИН2 группы (табл. 22).

Таблица 22

Количество поздних сперматид/каналец половозрелых крыс, шт., Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	58,0 (33,0; 97,5)	86,0 (27,0; 95,0)	112,0 (78,0; 135,0)	89,0 (67,0; 97,0)	76,0 (35,0; 115,0)	122,0 (60,0; 143,5,0)	98,0 (63,5; 132,5)	124,0 (83,5; 130,5)
К2	-	59,0 (27,0; 105,0)	112,0 (72,0; 126,0)	90,0 (44,5; 103,0)	89,0 (35,0; 115,0)	122,0 (60,0; 151,0)	98,0 (57,0; 141,0)	113,0 (84,0; 130,5)
ЛО2	68,0 (37,0; 96,5)	90,0 (23,5; 108,0)	110,0 (68,0; 126,0)	89,0 (50,0; 105,5)	90,0 (35,0; 134,5)	120,0 (56,5; 137,0)	98,0 (67,0; 126,0)	117,0 (88,5; 124,5)
АР2	-	0,0 (0,0; 0,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	26,0 (8,5; 63,0)	78,0 (10,5; 112,5)#	90,0 (42,0; 130,5)#	89,0 (52,5; 115,0)	112,0 (51,0; 138,0)
СЭ2	0,0 (0,0; 0,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	62,0 (37,5; 89,0)#	120,0 (71,0; 153,0)#	92,0 (69,0; 151,5)	105,0 (74,0; 134,0)	102,0 (76,0; 143,5)	101,0 (90,0; 133,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

У животных СЭ2 группы индекс сперматогенеза возрастает в ходе эксперимента. Индекс сперматогенеза крыс ИН2 группы выше аналогичного показателя крыс СЭ2 группы на 1 и 2 неделе эксперимента в 1,2 и 1,3 раза, соответственно. Различия нивелируются к 3 неделе эксперимента (табл. 16).

Диаметр извитых семенных канальцев и их просвета у крыс СЭ2 группы увеличивается в ходе эксперимента. В семенниках крыс СЭ2 группы на 1, 2, 4 и 8 неделю после операции определяется уменьшение диаметра извитых семенных канальцев, по сравнению с аналогичными показателями животных ИН2 группы (табл. 20). Диаметр просвета извитых семенных канальцев крыс ИН2 группы на 1-4 и 12 неделе превышает соответствующие показатели животных СЭ2 группы (табл. 20).

В извитых семенных канальцах крыс СЭ2 группы многоядерные сперматиды выявляются на 1-3 неделе эксперимента (табл. 23). Количество данных клеток в 1 мм² выше в семенниках крыс СЭ2, нежели АР2 группы, на 2 неделе эксперимента.

У животных СЭ2 группы на 1 неделе эксперимента количество клеток с морфологическими признаками гибели в 1 мм² среза семенника выше, чем у крыс ИН2 группы. Вышеупомянутый показатель семенников крыс СЭ2 группы не отличается от такового у крыс ИН2 группы на 2-12 неделе эксперимента (табл. 17).

Таблица 23

Количество многоядерных сперматид половозрелых крыс в 1 мм², шт./мм²,

Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
К2	-	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
ЛО2	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
АР2	-	0,74±0,23 *	0,56±0,15 *#	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
СЭ2	2,3 (2,3; 2,5) *	2,2 (2,1; 2,5) *	0,9 (0,0; 1,1)*#	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Таким образом, в ранние сроки эксперимента у неполовозрелых и у половозрелых крыс многократная ампутация резцов и тотальная сиалоаденэктомия приводят к увеличению количества клеток с морфологическими признаками гибели и многоядерных сперматид в составе генеративного эпителия, снижению индекса сперматогенеза, а также диаметра извитых семенных канальцев и их просвета.

3.3. Иммуногистохимическое исследование больших слюнных желёз и семенников крыс

3.3.1. Иммуногистохимическое выявление ЭФР в больших слюнных железах крыс

Позитивная иммуногистохимическая реакция на ЭФР обнаружена на срезах поднижнечелюстных слюнных желёз неполовозрелых и половозрелых крыс. ЭФР-позитивно окрашивается содержимое апикально расположенных гранул GST клеток. ЭФР в околоушных и подъязычных слюнных железах не выявлен.

3.3.1.1. Иммуногистохимическое выявление ЭФР в больших слюнных железах интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс

В поднижнечелюстных железах крыс ИН1 и К1 группы ЭФР выявляется на всем протяжении эксперимента. На 1-4 неделе эксперимента в поднижнечелюстных железах определяются единичные ЭФР-позитивные клетки, их количество нарастает к концу эксперимента (рис. 13, табл. 24).

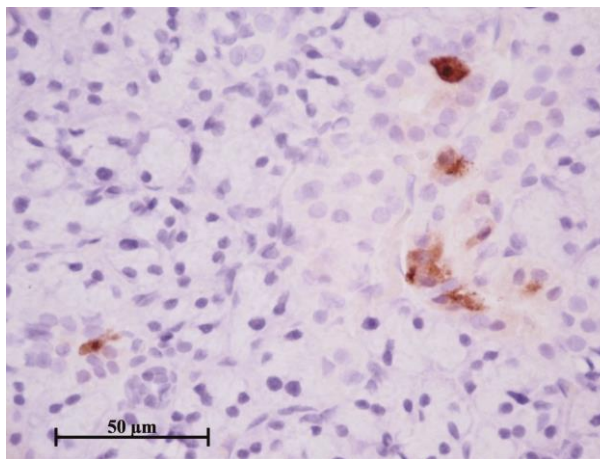


Рис. 13. Поднижнечелюстная железа неполовозрелой интактной крысы, 4 нед. эксперимента. ЭФР-позитивные клетки в составе гранулярных извитых трубок. Иммуногистохимическая реакция на ЭФР с докраской гематоксилином.

Интенсивность иммунного окрашивания представляется больше на 8-12 неделе, нежели в более ранние экспериментальные сроки (рис. 14).

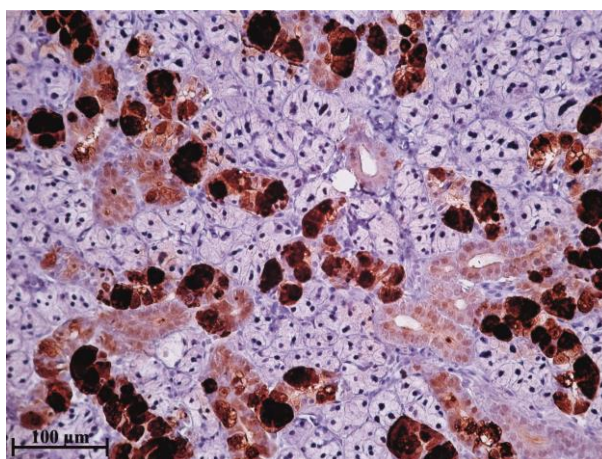


Рис. 14. Поднижнечелюстная железа неполовозрелой интактной крысы, 12 нед. эксперимента. ЭФР-позитивные клетки гранулярных извитых трубок. Иммуногистохимическая реакция на ЭФР с докраской гематоксилином.

У животных АР1 группы ЭФР-позитивные клетки обнаруживаются на 2-12 неделе после начала ампутации резцов. Единичные ЭФР⁺ клетки определяются на 2-6 неделе, их количество возрастает в ходе эксперимента, однако ниже аналогичного показателя интактных животных со 2 по 12 неделю эксперимента (рис. 15, табл. 24).

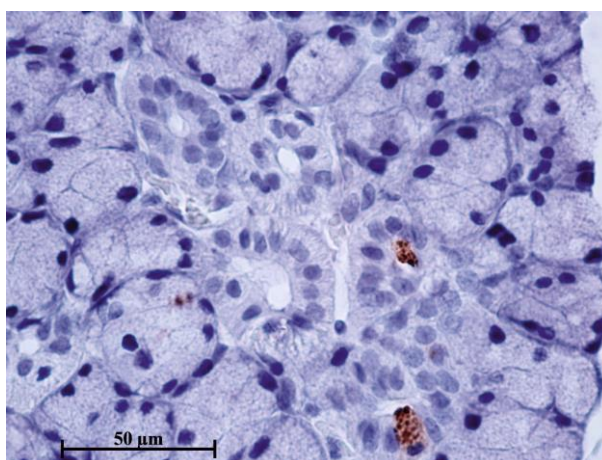


Рис. 15. Поднижнечелюстная железа неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 2 нед. эксперимента. ЭФР-позитивные клетки в составе гранулярных извитых трубок. Иммуногистохимическая реакция на ЭФР с докраской гематоксилином.

Иммуноокрашивание представляется более интенсивным на 6-12 неделю, по сравнению с ранними сроками эксперимента (рис. 16).

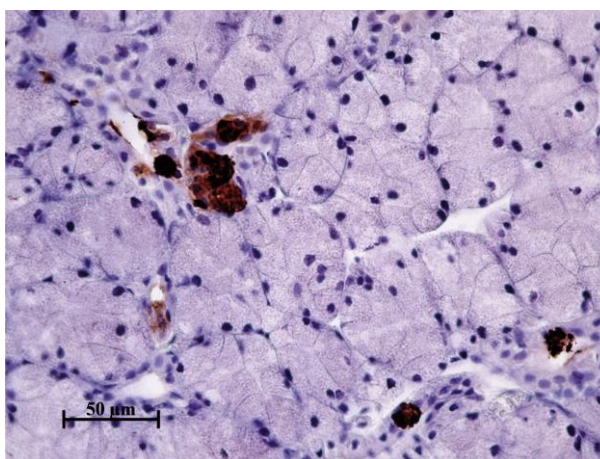


Рис. 16. Поднижнечелюстная железа неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 6 нед. эксперимента. ЭФР-позитивные клетки в составе гранулярных извитых трубок. Иммуногистохимическая реакция на ЭФР с докраской гематоксилином.

3.3.1.2. Иммуногистохимическое выявление ЭФР в больших слюнных железах интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс

В поднижнечелюстных слюнных железах крыс ИН2 и К2 групп иммунопозитивные клетки определяются на протяжении всего эксперимента (рис. 17 и 18). Их количество возрастает к концу эксперимента (табл. 24).

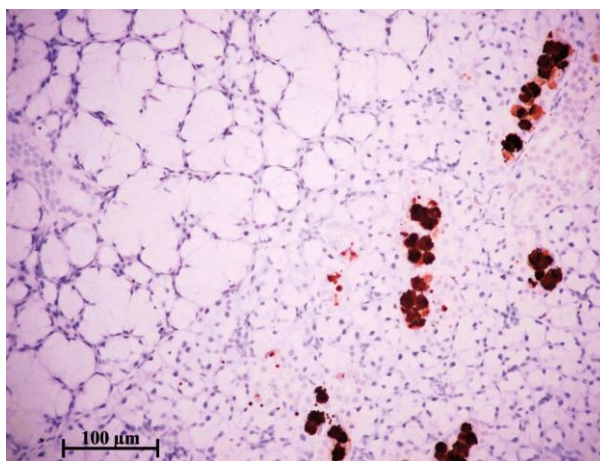


Рис. 17. Подъязычная (верхне-левая часть рисунка) и поднижнечелюстная (нижне-правая часть рисунка) железы половозрелой интактной крысы, 1 нед. эксперимента. ЭФР⁺ клетки гранулярных извитых трубок. Иммуногистохимическая реакция на ЭФР с докраской гематоксилином.

Интенсивность иммуногистохимического окрашивания представляется неизменной в исследуемые экспериментальные сроки.

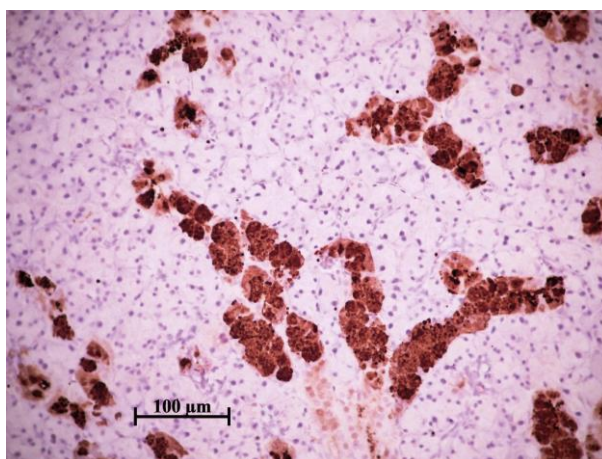


Рис. 18. Поднижнечелюстная железа половозрелой интактной крысы, 10 нед. эксперимента. ЭФР-позитивные клетки гранулярных извитых трубок. Иммуногистохимическая реакция на ЭФР с докраской гематоксилином.

У крыс AP2 группы ЭФР⁺ клетки обнаруживаются на 2-12 неделе (рис. 19), их количество возрастает в ходе эксперимента, однако ниже аналогичных показателей ИН2 группы на 2-12 неделе эксперимента (табл. 24).

Интенсивность окрашивания ЭФР⁺ клеток представляется одинаковой, однако меньшей, чем у крыс ИН2 группы, во все экспериментальные сроки.

Таблица 24

Количество ЭФР-позитивных клеток поднижнечелюстных желёз неполовозрелых и половозрелых крыс в 1 мм² среза, шт./мм², Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя						
	2	3	4	6	8	10	12
Количество ЭФР ⁺ клеток в 1 мм ² среза поднижнечелюстных желёз неполовозрелых крыс, шт.							
ИН1	17,4 (13,6; 22,0)	13,2 (12,0; 21,1)	17,6 (16,1; 28,2) #	109,6 (93,2; 122,4) #	152,0 (142,0; 158,6) #	200,0 (192,3; 226,4) #	223,0 (185,9; 269,9)
К1	19,2 (12,5; 29,9)	27,0 (14,2; 35,5)	26,4 (20,4; 35,5)	86,4 (66,0; 104,8) #	152,0 (133,5; 158,6) #	185,6 (173,5; 202,3) #	223,0 (195,7; 269,9)
AP1	9,0 (7,2; 10,8) *	0,8 (0,7; 1,0) ##	0,0 (0,0; 0,0) ##	39,2 (32,4; 45,0) ##	71,9 (56,4; 86,0) ##	14,4 (9,6; 17,7) ##	45,0 (20,5; 58,0) ##
Количество ЭФР ⁺ клеток в 1 мм ² среза поднижнечелюстных желёз половозрелых крыс, шт.							
ИН2	215,6 (206,4; 245,4)	265,7 (256,8; 278,5)	273,0 (266,2; 279,7)	260,8 (145,8; 349,6)	365,0 (278,9; 432,1) #	368,0 (299,0; 378,4)	404,6 (390,0; 449,2) #
К2	213, (206,2; 224,0)	254,0 (235,5; 263,3) #	264,0 (258,9; 272,7)	264,0 (258,9; 269,5)	284,0 (243,0; 334,4)	351,0 (340,5; 368,0) #	339,9 (343,0; 412,6)
AP2	5,9 (5,0; 6,6) *	32,0 (18,5; 39,5) ##	48,8 (45,9; 53,2) ##	66,8 (61,2; 72,9) ##	65,0 (61,6; 68,0) *	44,0 (42,2; 77,5) *	272,4 (131,5; 278,9) ##

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы; # - отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

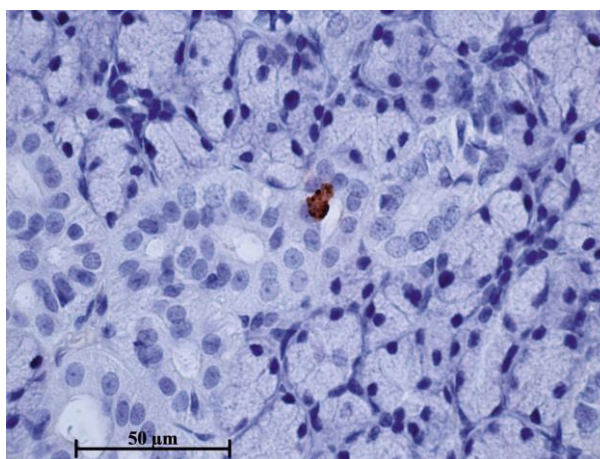


Рис. 19. Поднижнечелюстная железа половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 2 нед. эксперимента. ЭФР-позитивные клетки в составе гранулярных извитых трубок. Иммуногистохимическая реакция на ЭФР с докраской гематоксилином.

Таким образом, ЭФР обнаруживается исключительно в гранулах GST клеток гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желёз крыс. Многократная ампутация резцов приводит к снижению количества ЭФР⁺ клеток в поднижнечелюстных железах неполовозрелых и половозрелых крыс в исследуемые сроки.

3.3.2. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках крыс

Иммуногистохимически РЭФР выявляется на срезах семенников крыс. Цитоплазматическое окрашивание характерно для сперматогоний, поздних сперматид, клеток Лейдига. Ядерное окрашивание наблюдается в сперматоцитах I порядка. Выявление РЭФР в клетках сперматогенного эпителия зависит от стадии цикла сперматогенеза.

3.3.2.1. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках интактных, контрольных и ложноперирированных неполовозрелых крыс

У животных ИН1, К1 и ЛО1 групп в семенниках иммунопозитивные клетки выявляются на всем протяжении эксперимента. Иммунопозитивное цитоплазматическое окрашивание сперматогоний и клеток Лейдига обнаруживается с 1 недели, поздних сперматид – со 2 недели эксперимента. Позитивное ядерное иммуногистохимическое окрашивание сперматоцитов I

порядка в стадии пахитены наблюдается со 2 недели эксперимента. Интенсивность окрашивания сперматогоний и поздних сперматид высокая, визуально снижается к 8-12 неделе эксперимента (рис. 20). Для клеток Лейдига и сперматоцитов характерна позитивная реакция слабой интенсивности на протяжении всего эксперимента. Интенсивность окрашивания иммунопозитивных клеток семенников животных К1 и ЛО1 групп не отличается от таковой у крыс ИН1 группы.

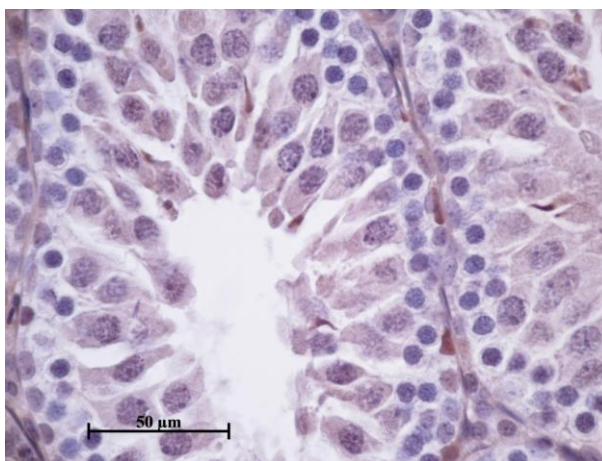


Рис. 20. Семенник неполовозрелой интактной крысы, 2 нед. эксперимента. Иммунопозитивные сперматогонии и поздние сперматиды. Иммуногистохимическая реакция на РЭФР с докраской гематоксилином.

Количество иммунопозитивных сперматогоний в 1 мм^2 среза семенника не изменяется в ходе эксперимента у крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп (табл. 25). Количество позитивно окрашенных сперматогоний в 1 мм^2 среза семенника крыс К1 и ЛО1 групп не отличается от такового у интактных животных на всем протяжении эксперимента.

У крыс ИН1 группы количество иммунопозитивных поздних сперматид в 1 мм^2 среза семенника возрастает в ходе эксперимента. Количество позитивно окрашивающихся поздних сперматид в 1 мм^2 среза семенника крыс К1 и ЛО1 групп не отличается от такового у интактных животных в исследуемые сроки (табл. 26).

Количество позитивных по рецептору ЭФР сперматогоний семенников
неполовозрелых крыс в 1 мм² среза, шт./мм², Ме (Q₁; Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	761,4 (549,9; 1121,0)	423,0 (211,5; 634,5)	423,0 (338,4; 549,9)	53,8 (190,4 528,8)	275,0 (200,9; 497,0)	169,3 (148,1; 296,1)	338,4 (190,4; 359,6)	253,8 (190,4; 380,7)
К1	-	564,4 (372,9; 794,2)	350,3 (263,9; 575,9)	444,8 (259,8; 712,9)	321,4 (209,8; 526,7)	217,6 (112,5; 400,0)	330,7 (179,3; 387,2)	213,8 (167,8; 396,8)
ЛО1	756,2 (275,5; 902,2)	456,1 (302,6; 764,1)	432,1 (335,9; 575,9)	409,2 (161,8; 578,5)	342,7 (202,1; 526,7)	347,9 (226,7; 608,6)	265,7 (135,5; 549,8)	217,6 (195,4; 600,2)
AP1	-	126,9 (84,6; 380,7)	380,7 (296,1; 698,0)	211,5 (137,5; 253,8)	253,8 (84,6; 296,1)	253,8 (190,4; 275,0)	253,8 (126,9; 592,2)	169,2 (148,1; 296,1)
СЭ1	380,7 (359,6; 655,7)	549,9 (423,0; 814,3)	1184,4 (909,5; 1332,5)*#	275,0 (243,2; 338,4) #	338,4 (232,7; 528,8)	274,9 (201,0; 359,6)	253,8 (169,2; 275,0)	211,5 (169,2; 359,6)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;

- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

3.3.2.2. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках
неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

У животных AP1 группы в семенниках позитивное иммуногистохимическое окрашивание сперматогоний и сперматоцитов выявляется на 2-12 неделе, клеток Лейдига – с 3 недели, поздних сперматид – с 4 недели эксперимента (рис. 21). Для сперматогоний и поздних сперматид характерно цитоплазматическое окрашивание высокой, для клеток Лейдига – слабой интенсивности. Слабая иммунопозитивная реакция характерна для ядер сперматоцитов.

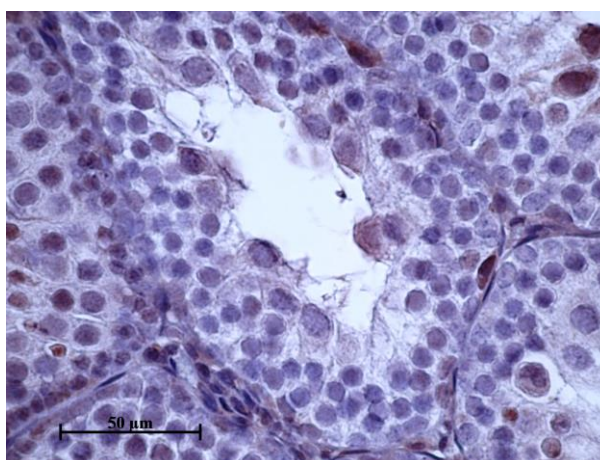


Рис. 21. Семенник неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Иммунопозитивные сперматогонии. Иммуногистохимическая реакция на РЭФР с докраской гематоксилином.

Интенсивность иммуноокрашивания на 2 неделе после начала ампутации резцов представляется выше, чем у интактных животных. Интенсивность позитивного окрашивания структур семенника на РЭФР визуально снижается к 12 неделе эксперимента (рис. 22).

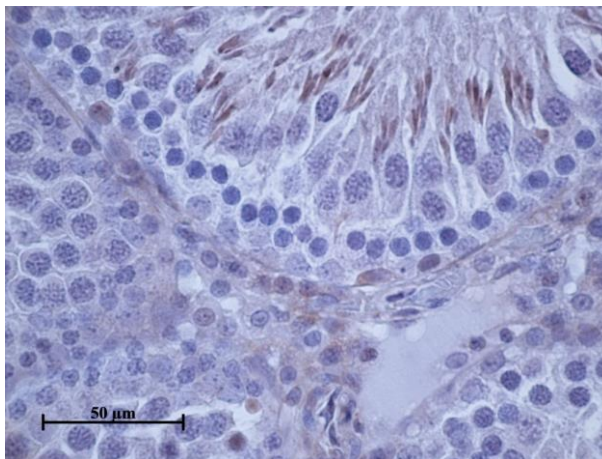


Рис. 22. Семенник неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 6 нед. эксперимента. Иммунопозитивные сперматогонии, поздние сперматиды, клетки Лейдига. Иммуногистохимическая реакция на РЭФР с докраской гематоксилином.

На протяжении всего эксперимента не отмечается динамики количества иммунопозитивных сперматогоний в 1 мм^2 среза семенника крыс AP1 группы. Вышеупомянутый показатель не отличается от такового у крыс ИН1 группы на 2-12 неделе эксперимента (табл. 25).

Количество иммунопозитивных поздних сперматид в 1 мм^2 среза семенника крыс AP1 группы возрастает с 6 недели эксперимента. Описываемый показатель крыс AP1 группы на 2-4 неделе эксперимента ниже соответствующих показателей животных ИН1 группы (табл. 26).

Количество позитивных по рецептору ЭФР поздних сперматид семенников
неполовозрелых крыс в 1 мм² среза, шт./мм², Me (Q₁; Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	0,0 (0,0; 0,0)	423,0 (42,3; 846,0) #	2411,1 (0,0; 3933,9)#	4653,0 (63,5; 6598,8)	4145,4 (2622,6; 5731,6)#	6345,0 (5139,5; 7889,0)	5499,0 (4314,6; 6471,9)	5160,6 (4018,5; 6662,3)
К1	-	423,0 (42,3; 1607,4)	2368,8 (782,6; 3447,5)#	5245,2 (63,5; 6281,6)	4145,4 (2728,4; 5499,0) #	5456,7 (4779,9; 7423,7)	5202,9 (4103,1; 6345,0)	4356,9 (4018,5; 6662,3)
ЛО1	0,0 (0,0; 0,0)	972,9 (42,3; 1840,1) #	1565,1 (253,8; 3764,7)	4356,9 (909,5; 5625,9)#	4145,4 (2559,2; 5414,4)	5076,0 (4779,9; 7043,0)	4737,6 (4103,1; 6197,0)	4356,9 (4272,3; 6091,2)
AP1	-	0,0 (0,0; 42,3) *	0,0 (0,0; 0,0)*	0,0 (0,0; 42,3)*	5245,2 (3976,2; 7529,4)#	5202,9 (4208,9; 6704,6)	5710,5 (3257,1; 6239,3)	6894,9 (3331,1; 9549,2)
СЭ1	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	1269,0 (0,0; 1755,5)#	4610,7 (3807,0; 5414,4) #	5583,6 (5033,7; 7614,0)	5329,8 (4293,5; 6577,7)	5668,2 (4674,2; 6429,6)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

3.3.2.3. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках
неполовозрелых крыс после тотальной сиалоаденэктомии

В семенниках крыс СЭ1 группы иммунопозитивные клетки обнаруживаются с 1 по 12 неделю эксперимента. РЭФР выявляется в цитоплазме сперматогоний и клеток Лейдига, ядрах сперматоцитов на 1-12 неделе после операции. Позитивное окрашивание цитоплазмы поздних сперматид впервые обнаруживается на 3 неделе после тотальной сиалоаденэктомии. Интенсивность окрашивания сперматогоний представляется выше, нежели у интактных крыс на 1-3 неделе эксперимента (рис. 23). Интенсивность иммуноокрашивания клеток визуально снижается к концу эксперимента.

Количество иммунопозитивных сперматогоний в 1 мм² среза семенника крыс СЭ1 группы максимально на 3 неделе эксперимента, а также превышает соответствующий показатель крыс ИН1 группы (табл. 25).

У крыс СЭ1 группы количество иммунопозитивных поздних сперматид в 1 мм² среза семенника увеличивается с 6 недели эксперимента. На 2-3 неделе эксперимента количество иммунопозитивных поздних сперматид в 1 мм² среза семенника крыс СЭ1 группы ниже такового у интактных животных (табл. 26).



Рис. 23. Семенник неполовозрелой сиалоаденэктомированной крысы, 3 нед. эксперимента. Иммунопозитивные сперматогонии, клетки Лейдига. Иммуногистохимическая реакция на РЭФР с докраской гематоксилином.

3.3.2.4. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках интактных, контрольных и ложноперирированных половозрелых крыс

У животных ИН2, ЛО2 и К2 групп на протяжении всего эксперимента в семенниках обнаруживаются иммунопозитивные клетки: сперматогонии, сперматоциты I порядка в стадию пахитены, поздние сперматиды и клетки Лейдига. Для сперматогоний, поздних сперматид и клеток Лейдига характерно цитоплазматическое выявление РЭФР. Наиболее выражена реакция сперматогоний и поздних сперматид (рис. 24). Слабое ядерное окрашивание наблюдается в сперматоцитах. Интенсивность иммуноокрашивания зависит от стадии цикла сперматогенеза и представляется постоянной в ходе эксперимента.

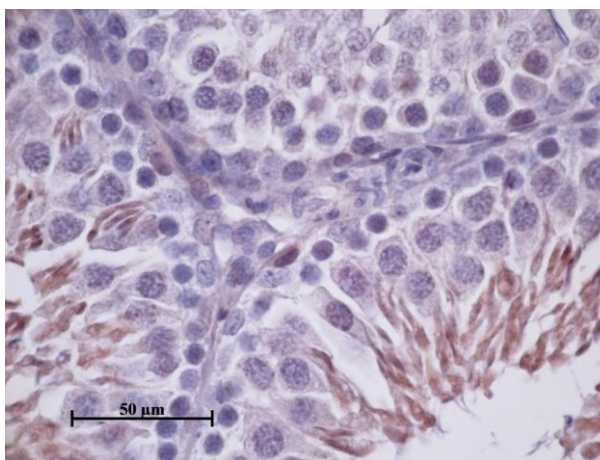


Рис. 24. Семенник половозрелой интактной крысы, 1 нед. эксперимента. Иммунопозитивные сперматогонии, поздние сперматиды. Иммуногистохимическая реакция на РЭФР с докраской гематоксилином.

Количество иммунопозитивных сперматогоний и поздних сперматид в 1 мм² среза семенника животных ИН2, К2 и ЛО2 групп не изменяется в ходе эксперимента. Количество позитивно окрашенных сперматогоний и поздних сперматид в 1 мм² среза семенника крыс К2 и ЛО2 групп не отличается от такового у интактных животных на протяжении эксперимента (табл. 27, 28).

Таблица 27

Количество позитивных по рецептору ЭФР сперматогоний семенников половозрелых крыс в 1 мм² среза, шт./мм², Ме (Q₁; Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	253,0 (169,2; 423,0)	211,5 (190,4; 253,8)	169,2 (126,9; 253,8)	211,5 (148,1; 454,7)	211,5 (84,6; 465,3)	169,2 (126,9; 232,7)	169,2 (105,8; 253,8)	211,5 (126,9; 317,3)
К2	-	213,4 (162,4; 314,6)	214,5 (143,3; 288,6)	254,2 (149,3; 478,8)	234,1 (116,5; 503,8)	235,8 (118,6; 305,6)	234,1 (119,7; 285,0)	235,8 (183,7; 342,3)
ЛО2	265,4 (162,7; 385,6)	254,2 (162,4; 254,2)	214,5 (131,3; 341,1)	179,3 (149,3; 416,3)	235,6 (111,7; 503,8)	235,8 (126,5; 343,9)	126,9 (112,0; 284,8)	235,6 (178,3; 285,7)
АР2	-	169,2 (169,2; 296,1)	169,2 (148,1; 232,7)	211,5 (169,2; 507,6)	253,8 (201,0; 306,7)	253,8 (169,2; 423,0)	190,4 (126,9; 306,7)	211,5 (169,2; 296,1)
СЭ2	253,8 (148,1; 296,1)	296,1 (211,5; 571,1)	211,5 (158,6; 296,1)	169,2 (63,5; 232,7)	126,9 (42,3; 211,5)	253,8 (158,6; 338,4)	126,9 (84,6; 211,5)	126,9 (126,9; 190,4)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

3.3.2.5. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

Иммунопозитивные клетки выявляются в семенниках крыс АР2 группы со 2 по 12 неделю эксперимента. РЭФР локализуется в цитоплазме сперматогоний, поздних сперматид, клеток Лейдига, в ядрах сперматоцитов (пахитена I). Для сперматогоний и поздних сперматид характерна иммунопозитивная реакция высокой интенсивности, для остальных клеток – низкой. На 2-4 неделе после начала ампутации резцов интенсивность иммуноокрашивания сперматогоний визуально ниже, чем у интактных крыс. С 6 недели эксперимента интенсивность иммунопозитивной реакции повышается и не отличается от таковой у интактных животных (рис. 25).

В группе AP2 крыс количество иммунопозитивных сперматогоний не изменяется и не отличается от такового у крыс ИН2 группы на 2-12 неделе эксперимента (табл. 27).

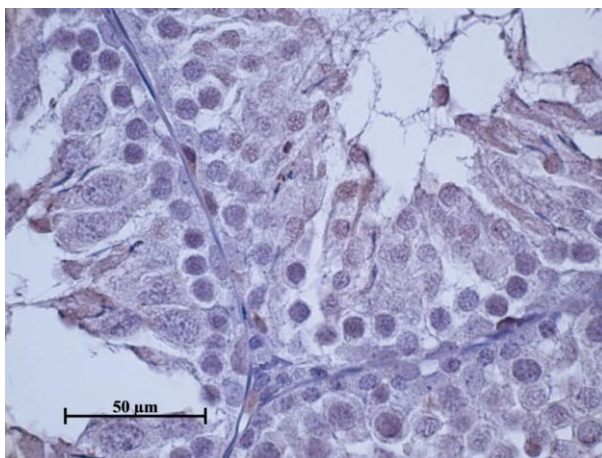


Рис. 25. Семенник половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 8 нед. эксперимента. Иммунопозитивные сперматогонии и поздние сперматиды. Иммуногистохимическая реакция на РЭФР с докраской гематоксилином.

Количество иммунопозитивных поздних сперматид в 1 мм^2 среза семенника крыс AP2 группы увеличивается на протяжении эксперимента. Данный показатель на 2, 3 и 8 неделе эксперимента ниже такового у крыс ИН2 группы (табл. 28).

3.3.2.6. Иммуногистохимическое выявление рецептора ЭФР в семенниках половозрелых сиалоаденэктомированных крыс

В семенниках крыс СЭ2 группы иммуногистохимически РЭФР выявляется с 1 по 12 неделю эксперимента в цитоплазме сперматогоний, поздних сперматид, клеток Лейдига, в ядрах сперматоцитов I порядка. Позитивная окраска высокой интенсивности характерна исключительно для сперматогоний и поздних сперматид. На 1 неделе после удаления БСЖ наблюдается более интенсивное иммуноокрашивание сперматогоний, чем у крыс ИН2 группы. С 3 недели эксперимента интенсивность иммуноокрашивания представляется не отличающейся от таковой у интактных крыс (рис. 26).

Динамики количества иммунопозитивных сперматогоний в 1 мм^2 среза семенника крыс СЭ2 группы не наблюдается на протяжении эксперимента. Количество позитивно окрашенных сперматогоний в 1 мм^2 среза семенника крыс

СЭ2 группы с 1 по 12 неделю эксперимента не отличается от соответствующих показателей интактных животных (табл. 27).

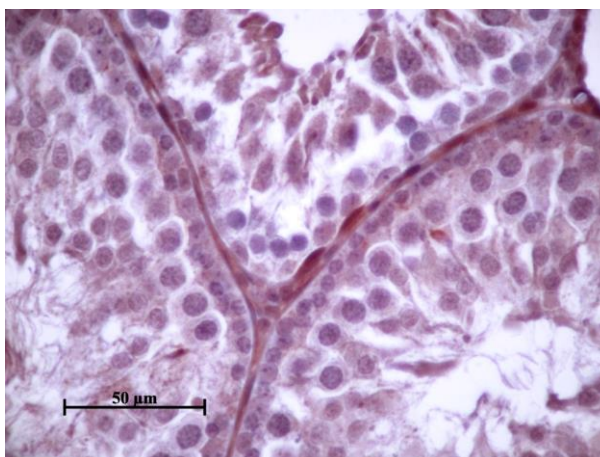


Рис. 26. Семенник половозрелой сиалоаденэктомированной крысы, 4 нед. эксперимента. Иммунопозитивные сперматогонии, клетки Лейдига, поздние сперматиды. Иммуногистохимическая реакция на РЭФР с докраской гематоксилином.

В семенниках крыс СЭ2 группы количество иммунопозитивных поздних сперматид в 1 мм² среза семенника возрастает в ходе эксперимента. На 1-2 неделе эксперимента вышеуказанный показатель крыс СЭ2 группы ниже, чем в аналогичные сроки у животных ИН2 группы (табл. 28).

Таблица 28

Количество позитивных по рецептору ЭФР поздних сперматид семенников половозрелых крыс в 1 мм² среза, шт./мм², Me (Q₁; Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	4060,8 (1670,9; 5224,1)	4441,5 (3849,3; 5012,6)	4695,3 (4208,9; 6091,2)	4906,8 (3553,2; 5985,5)	6366,2 (5255,8; 7476,5)	6178,8 (4970,3; 7994,7)	5583,6 (4970,3; 5795,1)	5372,1 (4378,1; 6239,3)
К2	-	4949,1 (3976,2; 5076,0)	4695,3 (3955,1; 6091,2)	4906,8 (3553,2; 5985,5)	5456,7 (4758,8; 6366,2)	5541,3 (4991,4; 7021,8)	5710,5 (3764,7; 6006,6)	4695,3 (4293,5; 6239,3)
ЛО2	4060,8 (1670,9; 4674,2)	4653,0 (3976,2; 5329,8)	4695,3 (4462,7; 5985,5)	5414,4 (3912,8; 5795,1)	5752,8 (5351,0; 6683,4)	6175,8 (4970,3; 7550,6)	5710,5 (4483,8; 5985,5)	5287,5 (4378,5; 6027,8)
АР2	-	0,0 (0,0; 0,0)*	359,6 (0,0; 1311,3) #*	4187,7 (3172,5; 4483,8) #	3976,2 (3045,6; 6630,5)	4653,0 (2791,8; 5224,1) *	5456,7 (4314,6; 5985,5)	5245,2 (4589,6; 5837,4)
СЭ2	0,0 (0,0; 169,2) *	0,0 (0,0; 105,8) *	4568,4 (4039,7; 5033,7) #	4293,5 (3288,8; 4758,8)	5583,6 (4695,3; 6196,9)	4314,6 (3510,9; 7719,8)	6133,5 (3193,5; 29483,1)	5329,8 (4187,7; 5774,0)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Таким образом, максимальная интенсивность иммунного окрашивания РЭФР характерна для цитоплазмы сперматогоний и поздних сперматид. В результате многократной ампутации резцов или тотальной сиалоаденэктомии снижается количество иммунопозитивных по рецептору ЭФР поздних сперматид.

3.4. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз и семенников неполовозрелых и половозрелых крыс

3.4.1. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз крыс

3.4.1.1. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз интактных и контрольных неполовозрелых крыс

В поднижнечелюстных железах крыс ИН1 и К1 групп определяются исключительно белковые ацинусы, эпителиоциты которых являются клетками пирамидной формы, основание которых лежит на базальной мембране, а апикальный полюс обращен в просвет ацинуса. Латеральные поверхности соседних клеток ацинуса формируют межклеточные секреторные каналы. На апикальном полюсе клетки обнаруживаются микроворсинки. В базальной части цитоплазмы эпителиоцитов ацинусов расположены плотно упакованные цистерны хорошо развитого грЭПР (гранулярного эндоплазматического ретикулума). Ядро эпителиоцитов, содержащее глыбки гетерохроматина, смещено к базальному полюсу многочисленными секреторными гранулами, занимающими апикальную часть цитоплазмы. Над ядром локализуется хорошо развитый комплекс Гольджи. Секреторные гранулы заполнены филаментозным содержимым низкой электронной плотности. Между элементами грЭПР и секреторными гранулами располагаются митохондрии.

Эпителиоциты вставочных протоков представлены клетками кубической формы, с округлым ядром и цитоплазмой умеренной электронной плотности. Латеральные поверхности соседних клеток участвуют в формировании клеточных контактов: определяются многочисленные интердигитации, плотные контакты и десмосомы. Апикальная мембрана содержит единичные микроворсинки. В цитоплазме умеренно развиты органеллы белоксинтетического и энергетического аппаратов. В апикальной части цитоплазмы обнаруживаются единичные мультивезикулярные тельца и эндосомы.

Исчерченные протоки образованы столбчатыми эпителиоцитами с центрально расположенным светлым ядром, базальной исчерченностью и микроворсинками

на апикальной поверхности. Латеральные поверхности клеток участвуют в образовании межклеточных контактов с соседними эпителиоцитами. Цитоплазма клеток исчерченных протоков низкой электронной плотности, однако иногда встречаются тёмные клетки с более электронноплотной цитоплазмой. В апикальной части цитоплазмы обнаруживаются эндоцитозные пузырьки и мультивезикулярные тельца.

На 2-3 неделе эксперимента в поднижнечелюстных железах крыс ИН1 и К1 групп в составе исчерченных протоков определяются переходные и единичные GST клетки. С 4 недели эксперимента формируются гранулярные извитые трубки, главным клеточным типом которых являются GST клетки. Переходные клетки – столбчатые, с базальной исчерченностью, центрально локализованным ядром и обилием мелких или средних секреторных гранул различной электронной плотности в цитоплазме. GST клетки характеризуются цилиндрической формой, базальным расположением ядра, элементов грЭПР, митохондрий и рибосом. Перинуклеарно располагается комплекс Гольджи. Около 4/5 объёма цитоплазмы заполнено крупными и мелкими секреторными гранулами. Содержимое крупных гранул однородно и имеет умеренную электронную плотность. Мелкие и часть крупных гранул характеризуются однородным содержимым высокой электронной плотности. Количество и размер секреторных гранул варьирует в зависимости от фазы секреторного цикла GST клеток.

Между эпителиоцитами ацинусов или внутридольковых протоков и их базальной мембраной изредка обнаруживаются уплощенные миоэпителиальные клетки. Их вытянутое ядро богато гетерохроматином, а цитоплазма содержит развитый цитоскелет. Базальная мембрана концевых отделов и протоков представлена светлой, тёмной и ретикулярной пластинками.

3.4.1.2. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

В ранние сроки эксперимента (2-3 неделя) после многократной ампутации резцов в поднижнечелюстных железах неполовозрелых крыс наблюдаются как

концевые отделы (рис. 27 А), ультраструктурно соответствующие таковым у крыс ИН1 и К1 групп, так и ацинусы (рис. 27 Б), эпителиоциты которых характеризуются резко сниженной плотностью цистерн грЭПР. Наблюдается расширение перинуклеарного пространства и цистерн грЭПР, заполненных содержимым, по характеру напоминающим таковое секреторных гранул. На 3-4 неделе эксперимента мембраны некоторых секреторных гранул разрушены, характер секрета менее однороден, чем у животных ИН1 и К1 групп. Митохондрии содержат матрикс высокой электронной плотности, изредка обнаруживается деструкция внутренней и наружной мембран. В цитоплазме некоторых эпителиоцитов ацинусов определяются аутофагосомы. Вышеперечисленные ультраструктурные изменения полностью нивелируются к 6 неделе эксперимента.

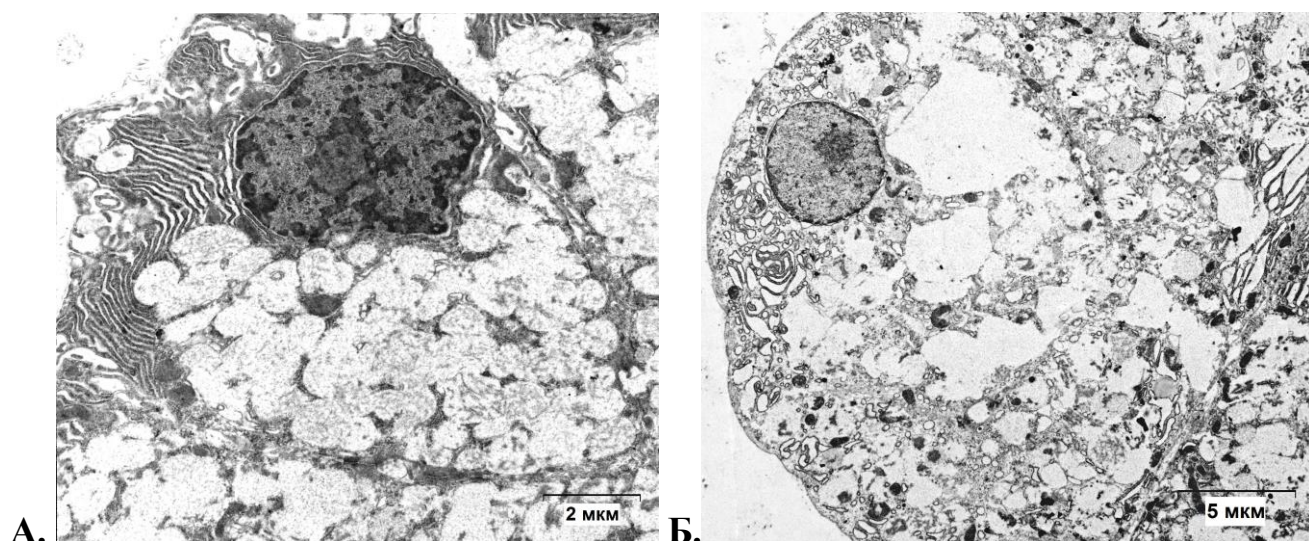


Рис. 27. Клетка ацинуса поднижнечелюстной железы неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 2 нед. эксперимента. А. Эпителиоцит с нормальной морфологией. Б. Расширение цистерн грЭПР. Разрушение мембран секреторных гранул. ТЭМ.

Площадь клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс ИН1, К1 и АР1 групп возрастает в ходе эксперимента. На 3-8 неделе эксперимента площадь клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс АР1 группы выше, чем у животных ИН1 и К1 групп (табл. 29).

Ультраструктура вставочных протоков поднижнечелюстных желёз крыс АР1 группы не отличается от таковой у животных ИН1 и К1 групп на протяжении эксперимента.

Площадь клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз неполовозрелых крыс,
мкм², Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя						
	2	3	4	6	8	10	12
ИН1	81,3 (60,4; 121,8)	120,6 (82,5; 149,7) #	125,8 (92,6; 167,2)	112,7 (85,8; 140,7)	147,5 (105,7; 162,0)	184,0 (149,9; 200,8) #	245,0 (210,3; 267,6)
К1	94,3 (70,1; 138,4)	120,6 (76,4; 152,1) #	132,4 (101,5; 174,2)	138,5 (80,2; 165,4)	136,2 (99,5; 174,3)	171,9 (139,9; 240,3) #	212,1 (190,4; 252,4)
AP1	135,4 (88,3; 184,2)	129,8 (87,5; 156,0) *	184,9 (165,4; 199,4) *#	213,4 (155,6; 315,9) *	196,1 (160,5; 229,0) *	189,2 (147,9; 206,7)	181,6 (169,7; 254,9)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

На 2-4 неделе после многократной ампутации резцов неполовозрелым крысам в составе исчерченных протоков поднижнечелюстных желёз определяются переходные и единичные GCT клетки (рис.28). Гранулярные извитые трубки начинают определяться у крыс AP1 группы лишь с 6 недели эксперимента. Размер и количество секреторных гранул в GCT клетках ниже, чем у животных ИН1 и К1 групп (2-6 нед.). В базальной части клеток и между секреторными гранулами локализуются митохондрии с более электронноплотным матриксом, чем в аналогичных клетках крыс ИН1 и К1 групп (2-4 нед.).

Клетки исчерченных протоков поднижнечелюстных желёз крыс AP1 группы не отличаются от таковых у животных ИН1 и К1 групп на протяжении эксперимента.

Ультраструктура миоэпителиальных клеток крыс AP1 группы аналогична наблюдаемой у животных ИН1 и К1 групп в исследуемые сроки.

В ходе эксперимента базальная мембрана концевых отделов и выводных протоков животных AP1 группы не отличается от таковой в составе поднижнечелюстных желёз крыс ИН1 и К1 групп.

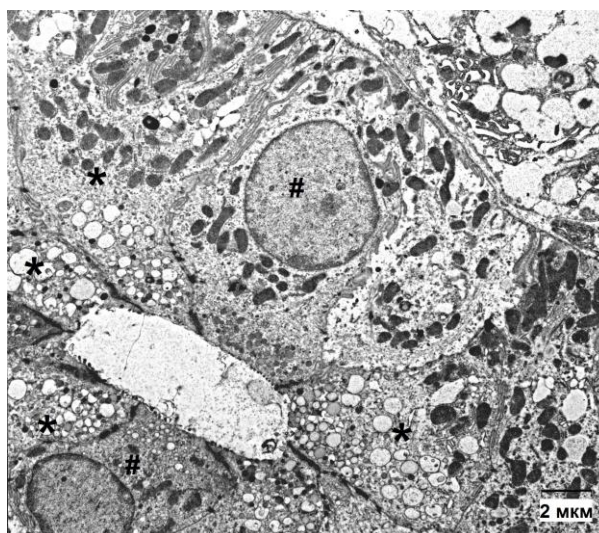


Рис. 28. Исчерпанные (#) и переходные (*) эпителиоциты внутридолькового протока поднижнечелюстной железы неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 2 нед. эксперимента. ТЭМ.

3.4.1.3. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз интактных и контрольных половозрелых крыс

Ацинусы поднижнечелюстных желёз крыс ИН2 и К2 групп составлены из клеток пирамидной формы с базально расположенным ядром и хорошо развитым белоксинтетическим аппаратом. Содержимое секреторных гранул клеток ацинусов, занимающих надъядерную и апикальную часть цитоплазмы, филаментозное, низкой электронной плотности, становится менее однородным к 10-12 неделе эксперимента.

Вставочные протоки поднижнечелюстных желёз крыс ИН2 и К2 групп образованы кубическими эпителиоцитами с округлым центрально расположенным ядром и цитоплазмой умеренной электронной плотности. Смежные клетки связаны друг с другом при помощи клеточных контактов. На апикальной плазмолемме выявляются единичные микроворсинки. В цитоплазме определяются немногочисленные митохондрии, цистерны грЭПР, комплекс Гольджи, рибосомы, в апикальной части цитоплазмы наблюдаются отдельные эндоцитозные везикулы.

Гранулярные извитые трубки в поднижнечелюстных железах крыс ИН2 и К2 групп обнаруживаются во все исследуемые сроки. Они образованы, главным образом, GST клетками с базально расположенным тёмным ядром.

Супрануклеарно расположен комплекс Гольджи и многочисленные крупные секреторные гранулы, с однородным содержимым умеренной или высокой электронной плотности. В базальном отделе цитоплазмы локализованы митохондрии, цистерны грЭПР и рибосомы. Кроме того, в составе гранулярных извитых трубок определяются клетки, содержащие мелкие и средние гранулы умеренной электронной плотности.

Исчерченные протоки поднижнечелюстных желёз крыс ИН2 и К2 групп образованы, главным образом, светлыми столбчатыми клетками, их округлое ядро локализовано центрально, наблюдается базальная исчерченность. На апикальной плазмолемме определяются микроворсинки. Латеральные поверхности смежных эпителиоцитов участвуют в образовании клеточных контактов. Цитоплазма апикального полюса клетки содержит эндоцитозные везикулы и мультивезикулярные тельца.

Миоэпителиальные клетки ацинусов и внутридольковых выводных протоков поднижнечелюстных желёз являются уплощенными клетками с вытянутым тёмным ядром и хорошо развитым цитоскелетом.

Базальная мембрана концевых отделов и протоков представлена светлой, тёмной и ретикулярной пластинками.

3.4.1.4. Ультраструктурное исследование поднижнечелюстных слюнных желёз половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

Многократная ампутация резцов половозрелым крысам приводит к ультраструктурным изменениям клеток ацинусов. На 2 неделе эксперимента наблюдается расширение цистерн грЭПР и перинуклеарного пространства, большая часть цитоплазмы заполнена гранулами секрета.

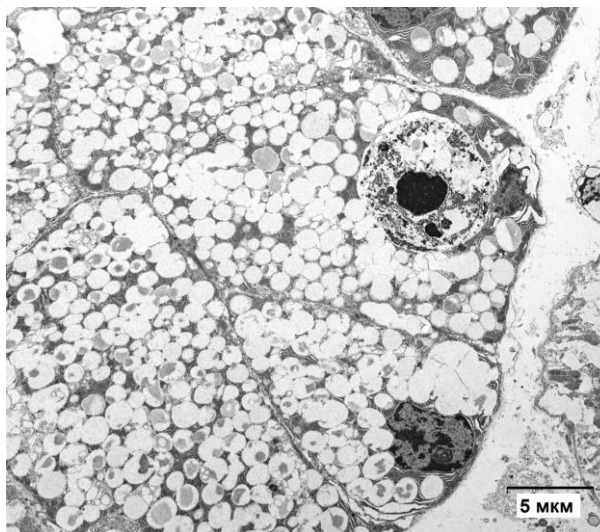


Рис. 29. Клетка ацинуса поднижнечелюстной железы половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Аутолизосома. ТЭМ.

Содержимое секреторных гранул клеток ацинусов животных AP2 группы на 3-4 неделе эксперимента неоднородно: в центре гранул оно более плотное, нежели по периферии. Некоторые секреторные гранулы сливаются между собой. Митохондрии в таких клетках немногочисленны, характеризуются высокой электронной плотностью матрикса. В цитоплазме эпителиоцитов ацинусов на 3-4 неделе определяются аутолизосомы (рис. 29, 30) – крупные одномембранные структуры, заполненные разрушающимися компонентами цитоплазмы (в частности, митохондриями, цистернами ЭПР).

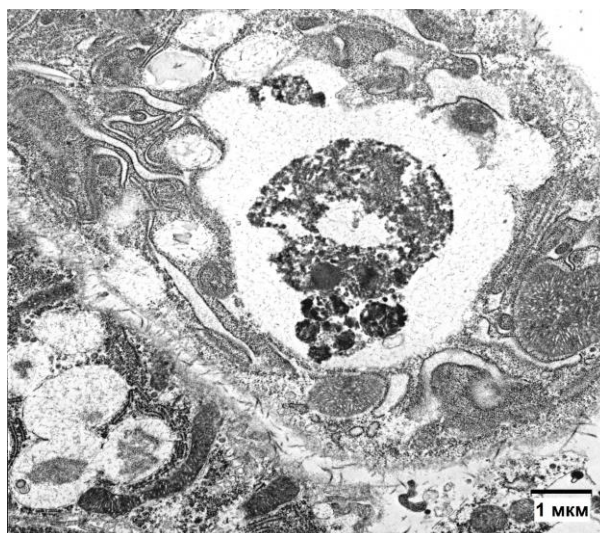


Рис. 30. Клетка ацинуса поднижнечелюстной железы половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Аутолизосома. ТЭМ

В составе ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс AP2 группы на 3-4 неделе обнаруживаются двудерные клетки (рис. 31), в которых наблюдается расширение перинуклеарного пространства и цистерн грЭПР. Секреторные гранулы, заполняющие надъядерную часть цитоплазмы, заполнены неоднородным содержимым.

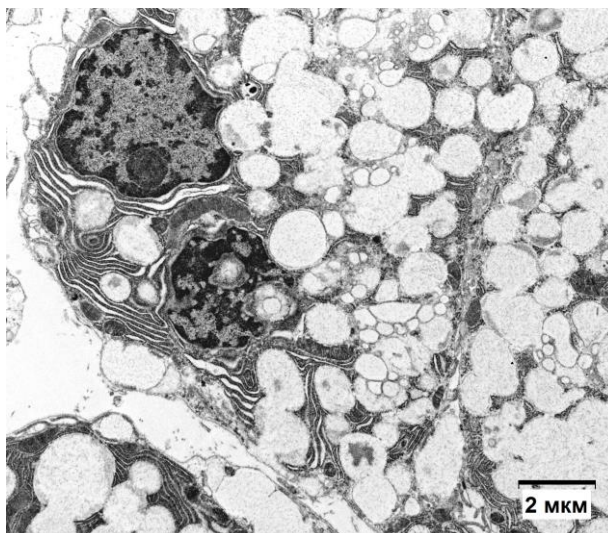


Рис. 31. Двудерная клетка ацинуса поднижнечелюстной железы половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. ТЭМ.

Часть ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс AP2 группы на 3-4 неделе эксперимента разрушена (рис. 32). Границы и ядра клеток не определяются, в отдельных сохранившихся участках цитоплазмы локализуются компоненты грЭПР, рибосомы и митохондрии.

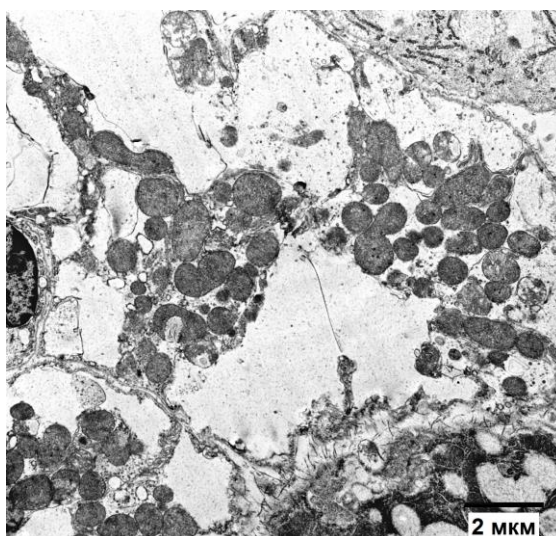


Рис. 32. Разрушенные клетки ацинуса поднижнечелюстной железы половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. ТЭМ.

Вышеперечисленные изменения ультраструктуры клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс AP2 группы нивелируются к 6 неделе эксперимента. На 12 неделе эксперимента содержимое секреторных гранул представляется неоднородным, как и у крыс ИН2 и К2 групп.

Площадь клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс ИН2, К2 и AP2 групп не изменяется в ходе эксперимента. Вышеупомянутый показатель у животных AP2 группы на 3-6 неделе эксперимента выше такового у крыс ИН2 и К2 групп (табл. 30).

Таблица 30

Площадь клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз половозрелых крыс, мкм²,
Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя						
	2	3	4	6	8	10	12
ИН2	131,6 (87,5; 171,0)	100,4 (75,8; 116,8)	104,5 (92,7; 134,7)	101,2 (97,3; 144,4)	126,1 (111,5; 161,8)	150,0 (128,2; 173,6)	158,6 (127,3; 210,1)
К2	124,2 (89,1; 165,5)	111,6 (92,1; 128,2)	110,5 (82,4; 131,3)	121,5 (104,3; 134,7)	116,9 (91,7; 158,3)	134,5 (113,4; 164,2)	148,0 (131,5; 190,8)
AP2	100,6 (69,4; 144,6)	131,7 (110,3; 210,5)*	159,4 (121,8; 171,7)*	186,2 (144,4; 206,5)*	125,6 (97,4; 192,9)	133,6 (119,9; 163,5)	166,8 (139,8; 187,6)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

Ультраструктура вставочных протоков крыс AP2 группы не отличается от таковой у интактных животных на протяжении эксперимента.

Отдельные GCT клетки в составе исчерченных протоков определяются в поднижнечелюстных железах крыс AP2 группы на всем протяжении эксперимента, тогда как гранулярные извитые трубки определяются лишь с 6 недели эксперимента. Ультраструктура GCT клеток не отличается от таковой у крыс ИН2 и К2 групп, за исключением меньшего количества в их цитоплазме секреторных гранул на 2-4 неделе эксперимента. Главным образом, на 2-4 неделе эксперимента выявляются переходные клетки гранулярных извитых трубок с центрально расположенным светлым ядром и обилием мелких гранул различной электронной плотности, митохондрии характеризуются наличием матрикса высокой электронной плотности.

Клетки исчерченных протоков поднижнечелюстных желёз крыс AP2 группы на 2-3 неделе эксперимента содержат меньше митохондрий и более электроннопрозрачную цитоплазму, чем у животных ИН2 и К2 групп. Часть митохондрий исчерченных эпителиоцитов содержит матрикс высокой электронной плотности (рис. 33). Ультраструктурные изменения нивелируются к 4 неделе эксперимента.

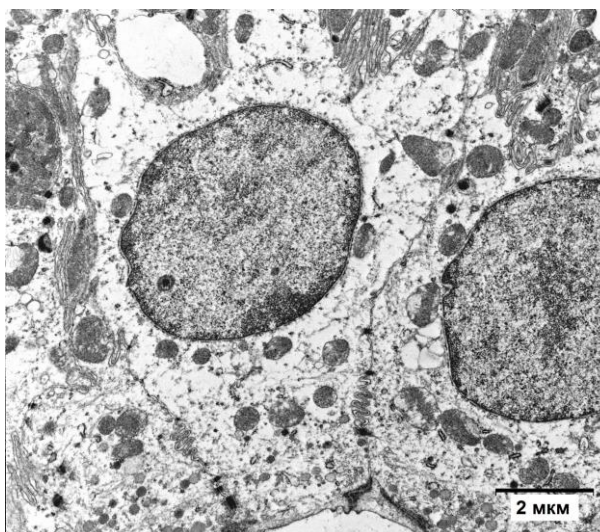


Рис. 33. Эпителиоциты исчерченного протока поднижнечелюстной железы половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. ТЭМ.

В поднижнечелюстных железах крыс AP2 группы миоэпителиальные клетки ацинусов и внутридольковых выводных протоков имеют ультраструктуру, аналогичную таковой у крыс ИН2 и К2 групп.

Базальная мембрана концевых отделов и выводных протоков животных AP2 группы представлена светлой, тёмной и ретикулярной пластинками и не отличается от таковой у крыс ИН2 и К2 групп на протяжении эксперимента.

Таким образом, многократная ампутация резцов вызывает ультраструктурные изменения клеток ацинусов и гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желёз, которые нивелируются у неполовозрелых крыс – к 8 неделе, у половозрелых – к 6 неделе эксперимента.

3.4.2. Ультроструктурное исследование семенников крыс

3.4.2.1. Ультроструктурное исследование семенников неполовозрелых крыс интактной, контрольной и ложноперирированной групп

Сустентоциты крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп представляют собой клетки, лежащие на базальной мембране извитого семенного канальца, содержат крупное светлое ядро неправильной формы с выраженным ядрышком. В инвагинациях, сформированных плазмолеммой и цитоплазмой клетки Сертоли, залегают сперматогенные клетки. Сустентоциты контактируют друг с другом, участвуя в формировании лабильной структуры гемато-тестикулярного барьера – базальной эктоплазматической специализации. Цитоплазма клеток Сертоли светлая, содержит митохондрии, элементы ЭПР, комплекс Гольджи, рибосомы, лизосомы, фагосомы, мультивезикулярные тельца, хорошо развитый цитоскелет, отдельные миелиноподобные структуры и липидные включения разного размера.

Сперматогонии крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп определяются на всем протяжении эксперимента в базальном компартменте извитых семенных канальцев. Встречаются сперматогонии типа А, которые представляют собой уплощенные клетки, а также округлые промежуточные сперматогонии и сперматогонии типа В. Наиболее богаты эухроматином ядра сперматогоний типа А, гетерохроматин узким ободком или небольшими глыбками локализуется под их кариолеммой. Цитоплазма сперматогоний умеренной электронной плотности, содержит множество рибосом и митохондрий, отдельные цистерны грЭПР и миелиноподобные структуры.

Сперматоциты обнаруживаются в извитых семенных канальцах крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп на всем протяжении эксперимента. Сперматоциты I порядка в прелептотене I локализуются в базальном компартменте, тогда как остальные стадии первого мейотического деления протекают в адлюминальном компартменте извитых семенных канальцев. Между сперматоцитами I порядка определяются межклеточные (цитоплазматические) мостики. Сперматоциты I порядка – клетки округлой формы, обладающие крупным ядром, окруженным узким ободком цитоплазмы, в которой обнаруживаются митохондрии, рибосомы,

цистерны грЭПР, комплекс Гольджи, центриоли, а также миелиноподобные структуры. Цитоплазма сперматоцитов I порядка в прелептотене, лептотене и зиготене характеризуется более высокой электронной плотностью, чем в пахитене, диплотене и диакинезе. Размер сперматоцита I порядка и его ядра увеличивается в ходе профазы. На стадии пахитены у сперматоцитов I порядка формируется хроматоидное тельце – немембранная фибриллярная осмиофильная структура, представляющая собой рибонуклеопротеиновый комплекс, обнаруживающийся исключительно в сперматогенных клетках. Редко в адлюминальном компартменте извитого семенного канальца встречаются сперматоциты II порядка, между которыми также определяются цитоплазматические мостики. Это сферические клетки с центрально расположенным ядром меньшего, чем у сперматоцита I порядка, размера, развитыми митохондриями, комплексом Гольджи.

Ранние сперматиды определяются в извитых семенных канальцах крыс ИН1, ЛО1 и К1 групп на всем протяжении эксперимента. Это округлые клетки, соединенные друг с другом межклеточными мостиками. Округлое светлое ядро локализуется в центральной части клетки. По периферии цитоплазмы расположены митохондрии с матриксом низкой электронной плотности. Определяется хорошо развитый комплекс Гольджи, центриоли и хроматоидное тельце. Со 2 недели эксперимента в отдельных извитых семенных канальцах крыс ИН1, ЛО1 и К1 групп появляются сперматиды с проакросомным пузырьком, содержащим проакросомную гранулу. Проакросомный пузырек локализуется в непосредственной близости от комплекса Гольджи и ядерной мембраны.

С 3 недели эксперимента в составе сперматогенного эпителия крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп появляются поздние сперматиды, характеризующиеся вытянутой формой ядра с высокой степенью компактизации хроматина, а также сформированной акросомой на апикальном полюсе. На базальном полюсе клетки центриоль формирует аксонемный жгутика. К основанию жгутика – шейке будущего сперматозоида, смещаются митохондрии. Цитоплазма смещается к базальной части клетки благодаря работе цитоскелета – микротубулярной манжеты.

Излишки цитоплазмы отщепляются от поздних сперматид в виде резидуальных телец, несущих компоненты комплекса Гольджи, грЭПР, рибосомы, митохондрии и хроматоидное тельце.

Хвост сперматозоида имеет в основе аксонему, окруженную в промежуточной и главной его частях 9 наружными фибриллами – электронноплотными, специфическими для мужских гамет элементами цитоскелета. В центре аксонемы определяется центральная пара микротрубочек, окруженная центральной капсулой, от которой к 9 периферическим дуплетам микротрубочек отходят радиальные спицы. У каждого дуплета аксонемы визуализируются динеиновые ручки.

Базальная мембрана извитого семенного канальца представлена светлой, тёмной и ретикулярной пластинками. Миоидные клетки прилежат к базальной мембране со стороны межканальцевой соединительной ткани. Это узкие клетки с уплощенным ядром с высоким содержанием гетерохроматина. В цитоплазме миоидных клеток определяется небольшое количество митохондрий, цистерн грЭПР, рибосом и развитый цитоскелет. Плазматическая мембрана миоидных клеток формирует многочисленные кавеолы.

На 1-2 неделе эксперимента в семенниках крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп встречаются преимущественно клетки Лейдига веретеновидной формы, с центрально расположенным крупным светлым ядром и узким ободком цитоплазмы с низким содержанием везикул агранулярного эндоплазматического ретикулума (аЭПР) и митохондрий. С 3 недели эксперимента в семенниках крыс ИН1, К1 и ЛО1 групп преобладают клетки Лейдига отростчатой формы, с ядром, содержащим умеренное количество гетерохроматина. В их цитоплазме определяются хорошо развитые митохондрии с тубулярными кристами, а также многочисленные компоненты аЭПР. Наблюдаются участки соприкосновения наружной мембраны митохондрий с мембраной элементов аЭПР.

Площадь ядер и цитоплазмы клеток Лейдига крыс ИН1 группы возрастает в ходе эксперимента (табл. 31). Вышеупомянутые показатели крыс К1 и ЛО1 групп не отличаются от таковых у интактных животных на протяжении эксперимента.

3.4.2.2. Ультраструктурное исследование семенников неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

Клетки Сертоли извитых семенных канальцев крыс AP1 группы лежат на базальной мембране, их крупное неправильной формы ядро содержит хорошо выраженное округлое ядрышко. На 2-3 неделе эксперимента у крыс AP1 группы определяется вакуолизация цитоплазмы sustentоцитов (рис. 34). В цитоплазме клеток Сертоли в составе фагосом определяются фрагменты разрушенных половых клеток (2-4 нед.). Контакты клеток Сертоли между собой, а также с половыми клетками представляются неизменными.

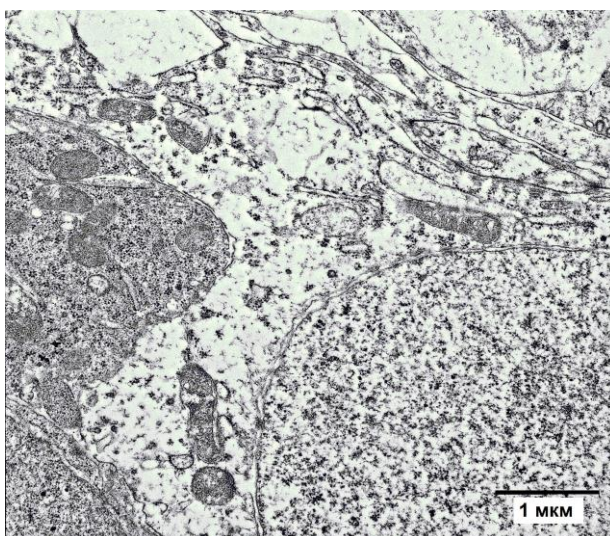


Рис. 34. Фрагмент sustentоцита (справа) неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Вакуолизация цитоплазмы. ТЭМ.

Сперматогонии лежат на базальной мембране. В цитоплазме сперматогоний животных AP1 группы на 2-4 неделе эксперимента обнаруживаются митохондрии с матриксом высокой электронной плотности и плохо различимыми кристами.

В сперматоцитах I и II порядка семенников крыс AP1 группы на 2-4 неделе эксперимента наблюдается расширение перинуклеарного пространства и резкое повышение электронной плотности матрикса митохондрий. На 3-4 неделе эксперимента в цитоплазме сперматоцитов I порядка определяется набухание и деструкция мембран митохондрий (рис. 35). Вышеуказанные ультраструктурные изменения сперматогоний и сперматоцитов полностью нивелируются к 8 неделе эксперимента.

В ранних сперматидях крыс AP1 группы на 2-3 неделе наблюдаются вакуолизация цитоплазмы, набухание, лизис внутренней мембраны и деструкция митохондрий (рис. 36), выраженность которых постепенно снижается, изменения полностью нивелируются к 8 неделе эксперимента.

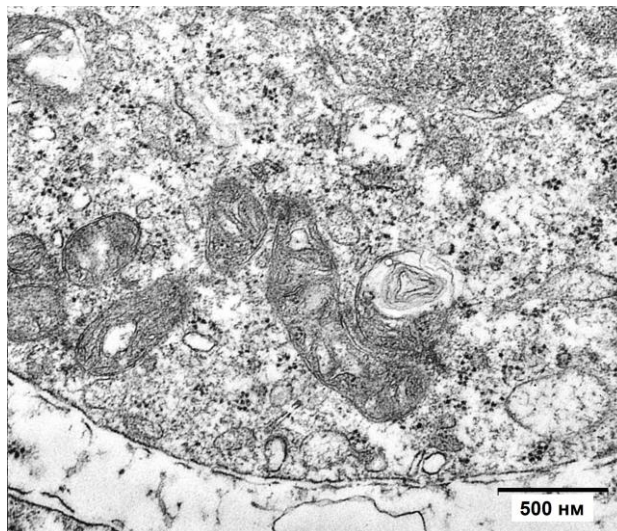


Рис. 35. Фрагмент цитоплазмы сперматоцита I порядка неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Набухание митохондрий. ТЭМ.

Поздние сперматиды определяются в извитых семенных канальцах крыс AP1 группы лишь с 4 недели эксперимента. Их количество на 4 неделе эксперимента ниже, однако ультраструктура аналогична таковой у крыс ИН1 группы.

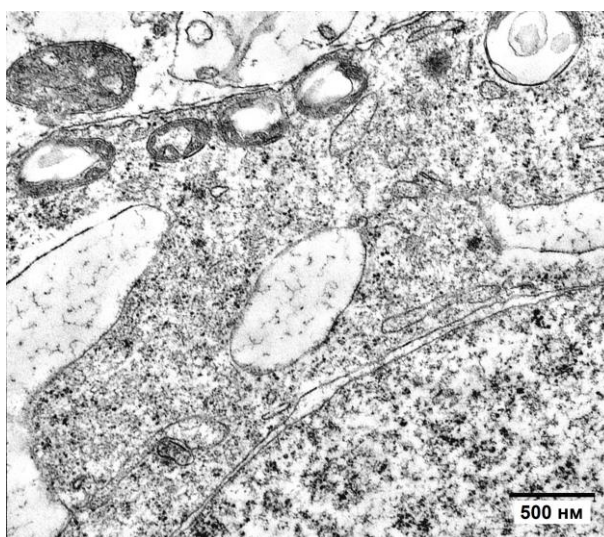


Рис. 36. Фрагмент цитоплазмы ранней сперматиды неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Набухание и деструкция митохондрий. Вакуолизация цитоплазмы. ТЭМ.

Аксонема жгутика поздних сперматид и сперматозоидов крыс AP1 группы имеет типичное строение.

В составе сперматогенного эпителия крыс AP1 группы, преимущественно, на 2-3 неделе эксперимента, обнаруживаются клетки с деструкцией ядра и цитоплазмы (рис. 37), их фрагменты определяются в фаголизосомах клеток Сертоли.

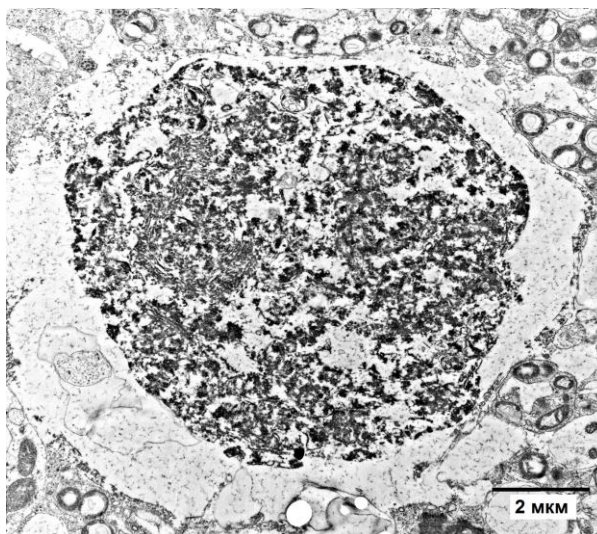


Рис. 37. Клетка с признаками деструкции в составе сперматогенного эпителия неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. ТЭМ.

Базальная мембрана извитого семенного канальца крыс AP1 группы без особенностей. Ультраструктура миоидных клеток не отличается от таковой у интактных крыс на протяжении эксперимента.

В семенниках крыс AP1 группы на 2-3 неделе встречаются единичные интерстициальные эндокриноциты с многочисленными митохондриями, обилием везикул аЭПР, умеренным содержанием липидных включений. Однако, преобладают клетки Лейдига с резким расширением перинуклеарного пространства и компонентов аЭПР, митохондриями с электронноплотным матриксом (рис. 38).

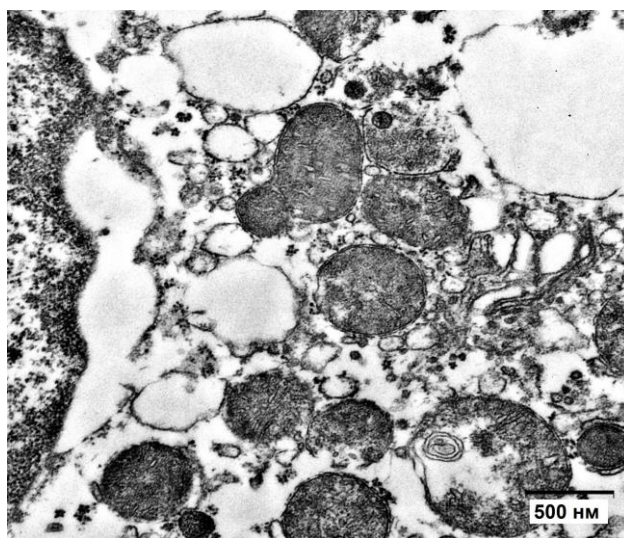


Рис. 38. Фрагмент клетки Лейдига неполовозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Деструкция митохондрии, резкое расширение цистерн аЭПР и перинуклеарного пространства. ТЭМ.

Наблюдается деструкция митохондрий, а также нарушение целостности плазмолеммы. На 4-6 неделе эксперимента в цитоплазме клеток Лейдига наблюдается умеренное расширение компонентов аЭПР и перинуклеарного пространства. Многочисленные митохондрии не отличаются от таковых у крыс ИН1 и К1 групп. В цитоплазме определяется большое количество липидных включений среднего размера. Редки участки плотного прилегания мембран митохондрий и аЭПР. Ультраструктура клеток Лейдига аналогична таковой у интактных животных с 8 недели эксперимента.

Площадь ядер интерстициальных эндокриноцитов крыс АР1 группы ниже аналогичного показателя животных ИН1 группы на 3 неделе эксперимента (табл. 31). Многократная ампутация резцов приводит к снижению площади цитоплазмы клеток Лейдига, по сравнению с аналогичными показателями животных ИН1 группы, на 8-12 неделе эксперимента (табл. 31).

Площадь ядер и цитоплазмы клеток Лейдига неполовозрелых крыс, мкм²,
Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
Площадь ядер клеток Лейдига неполовозрелых крыс, мкм ² , Me(Q ₁ ; Q ₃)								
ИН1	12,8 (10,0; 19,8)	15,7 (12,1; 20,2)	17,6 (16,5; 22,4)	15,6 (10,9; 21,8)	15,0 (9,2; 23,9)	22,6 (18,7; 26,8)	21,2 (11,0; 27,2)	24,7 (20,2; 29,7) #
К1	-	15,3 (13,5; 15,9)	18,2 (15,6; 22,0)	18,0 (14,1; 19,9)	17,0 (13,4; 21,7)	21,4 (18,0; 26,8)	16,9 (10,9; 22,0)	19,0 (16,8; 24,5)
ЛО1	19,8 (15,9; 23,1)	22,0 (19,2; 23,5)	18,0 (16,8; 22,5)	16,0 (13,6; 24,0)	24,1 (15,7; 26,0)	20,6 (18,6; 22,1)	21,3 (15,6; 27,1)	22,4 (17,8; 29,2)
AP1	-	21,1 (8,7; 26,0)	14,1 (13,3; 14,7) *	16,5 (13,6; 21,6)	17,2 (12,8; 23,6)	16,7 (14,4; 19,9)	14,4 (14,0; 17,0)	16,1 (13,3; 23,3)
СЭ1	14,9 (13,2; 19,4)	22,6 (5,0; 23,1)	22,4 (19,5; 23,6)	21,0 (18,5; 24,1)	20,3 (18,4; 25,5)	22,1 (17,8; 26,5)	23,4 (15,5; 27,9)	21,7 (16,6; 22,9)
Площадь цитоплазмы клеток Лейдига неполовозрелых крыс, мкм ² , Me(Q ₁ ; Q ₃)								
ИН1	26,4 (19,5; 36,6)	26,3 (14,2; 31,4)	30,5 (21,5; 60,3) #	33,5 (29,8; 44,4)	36,0 (29,6; 43,7)	41,4 (37,3; 45,0)	44,1 (41,8; 54,4)	42,8 (29,8; 52,1)
К1	-	23,0 (14,2; 29,7)	30,7 (24,2; 43,6)	33,5 (27,1; 39,5)	43,0 (26,0; 50,1)	43,0 (37,0; 45,0)	50,3 (42,9; 54,4) #	45,0 (29,5; 54,5)
ЛО1	25,0 (19,0; 36,5)	26,0 (14,5; 31,0)	30,9 (28,1; 37,5)	37,0 (30,0; 43,0)	36,7 (30,0; 41,0)	44,0 (40,2; 48,5) #	45,0 (41,1; 52,5)	47,0 (29,5; 52,6)
AP1	-	29,0 (16,0; 40,3)	49,3 (41,8; 55,9) #	21,3 (15,3; 33,1) #	27,5 (16,2; 36,0)	21,4 (16,8; 27,3) *	27,9 (14,8; 29,8) *	24,6 (17,0; 31,6) *
СЭ1	23,0 (14,5; 33,7)	25,5 (13,5; 46,6)	24,4 (18,3; 29,9)	40,6 (37,1; 46,6)	24,2 (14,9; 48,8)	32,0 (20,8; 47,5)	34,4 (25,0; 44,8) *	37,4 (28,2; 47,3)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

3.4.2.3. Ультраструктурное исследование семенников сиалоаденэктомированных неполовозрелых крыс

В цитоплазме sustentоцитов крыс СЭ1 группы наблюдается вакуолизация цитоплазмы, наиболее выраженная на 1 неделе эксперимента (рис. 39). На 1-3 неделе в цитоплазме клеток Сертоли обнаруживаются митохондрии с признаками набухания. Sustentоциты крыс СЭ1 группы на 1-2 неделе эксперимента содержат в составе цитоплазмы большее количество липидных включений, чем таковые

животных ИН1 и ЛО1 групп. Контакты между клетками Сертоли сохраняются на всём протяжении эксперимента.

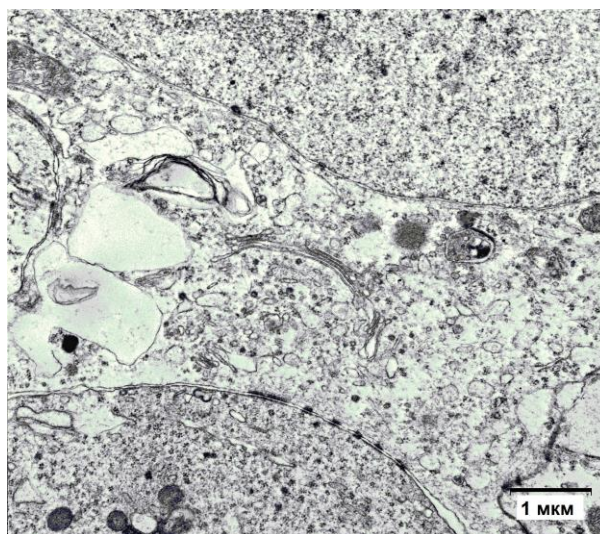


Рис. 39. Фрагмент цитоплазмы клетки Сертоли (сверху) неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. Вакуолизация цитоплазмы. ТЭМ.

В сперматогониях крыс СЭ1 группы на 1 и 2 неделе эксперимента наблюдается повышение электронной плотности митохондриального матрикса (рис. 40).

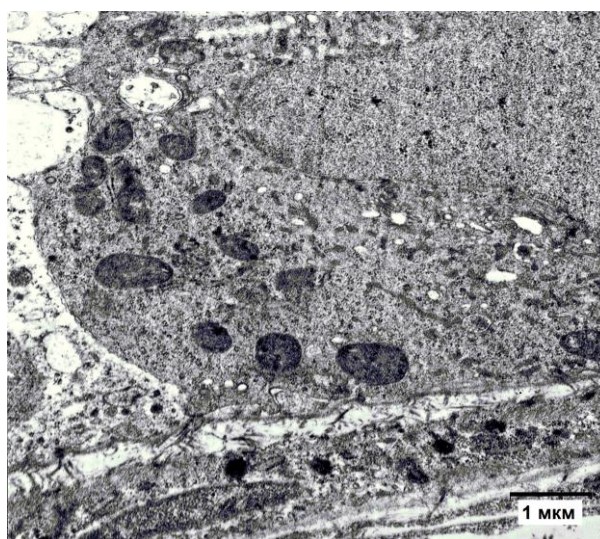


Рис. 40. Фрагмент сперматогонии неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 1 нед. эксперимента. Матрикс митохондрий высокой электронной плотности. ТЭМ.

Сперматоциты I и II порядка на 1-3 неделе эксперимента характеризуются резким расширением перинуклеарного пространства, наличием признаков набухания и деструкции митохондрий (рис. 41). Вышеперечисленные изменения полностью нивелируются к 6 неделе эксперимента.

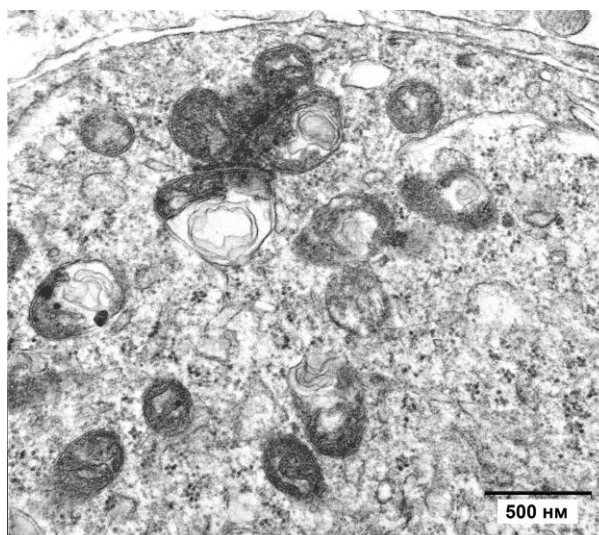


Рис. 41. Фрагмент цитоплазмы сперматоцита неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. Набухание и деструкция митохондрий. ТЭМ.

На 1-3 неделе эксперимента у крыс СЭ1 группы наблюдается выраженная вакуолизация цитоплазмы ранних сперматид и прогрессирующие изменения митохондрий (рис. 42): набухание, сменяющееся разрушением внутренней мембраны и формированием миелиноподобных структур.

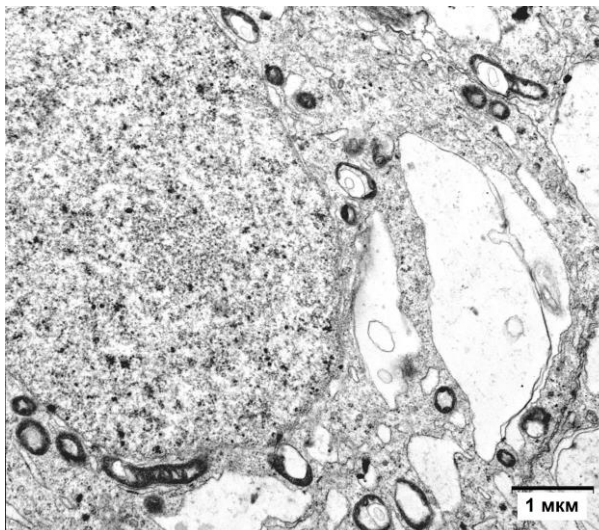


Рис. 42. Фрагмент цитоплазмы ранней сперматиды неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 3 нед. эксперимента. Набухание митохондрий. Вакуолизация цитоплазмы. ТЭМ.

Наряду с ранними сперматидами, соединенными узкими цитоплазматическими мостиками, на 1-4 неделе эксперимента у крыс СЭ1 группы выявляются дву- и четырехъядерные сперматиды. Они также характеризуются вакуолизацией

цитоплазмы и наличием периферически расположенных митохондрий с признаками альтерации или деструкции (рис. 43).

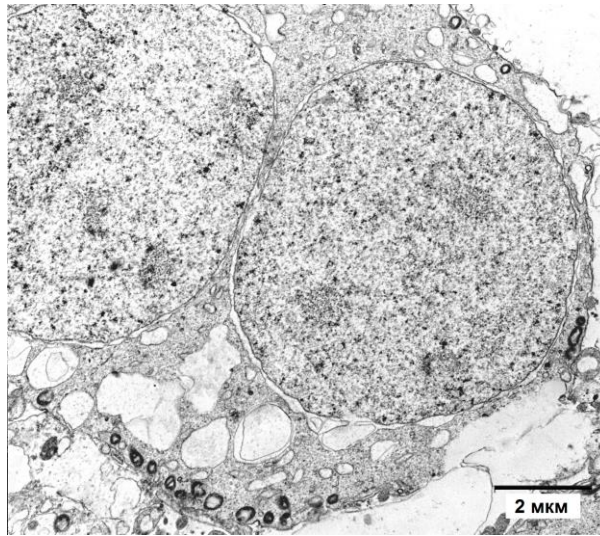


Рис. 43. Двухъядерная клетка (сперматида) неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. Вакуолизация цитоплазмы, набухание митохондрий. ТЭМ.

Поздние сперматиды крыс СЭ1 группы появляются в отдельных извитых семенных канальцах, начиная с 3 недели эксперимента, когда в их цитоплазме наблюдается набухание митохондрий, которое нивелируется к 4 неделе эксперимента (рис. 44). Аксонема жгутика сперматозоидов крыс СЭ1 группы имеет нормальное строение.

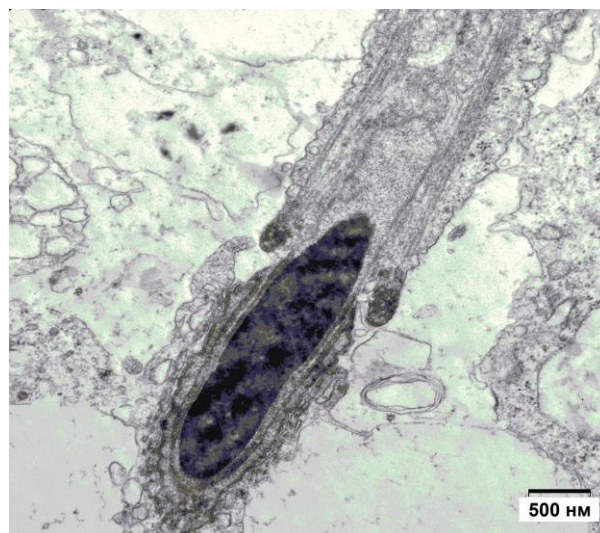


Рис. 44. Поздняя сперматида неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 6 нед. эксперимента. ТЭМ.

В семенниках крыс СЭ1 группы на 1-2 неделе эксперимента в составе сперматогенного эпителия наблюдаются округлые клетки с вакуолизацией ядер,

конденсацией хроматина и хроматолизом. В их цитоплазме определяются разрушенные органеллы (рис. 45). Форма и размер, положение в генеративном эпителии позволяют предположить, что клетки с признаками деструкции соответствуют сперматоцитам и ранним сперматидам.

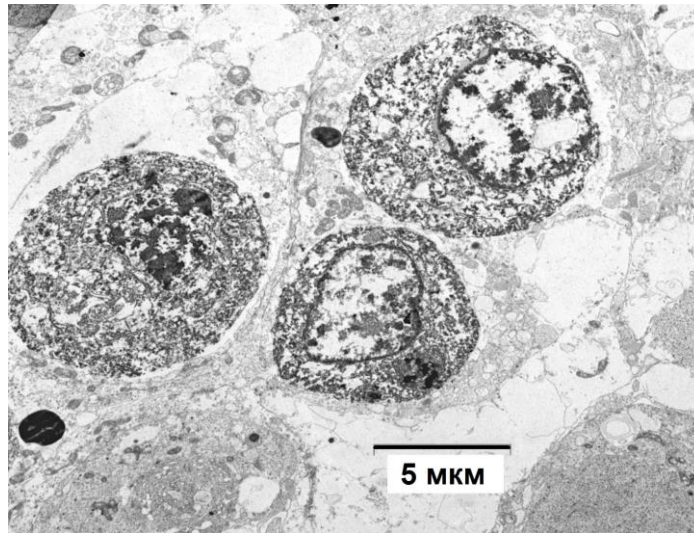


Рис. 45. Деструкция половых клеток неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. ТЭМ.

Ультраструктура базальной мембраны извитого семенного канальца и перитубулярных миоидных клеток животных СЭ1 группы не отличается от таковой у крыс ИН1 и ЛО1 групп на протяжении эксперимента.

Клетки Лейдига крыс СЭ1 группы на 1-3 неделе эксперимента имеют различный фенотип. У части интерстициальных эндокриноцитов цитоплазма обширная, хорошо развит аЭПР, расширено перинуклеарное пространство, определяется деструкция митохондрий (рис. 46). Наблюдаются участки взаимодействия мембран митохондрий и аЭПР.

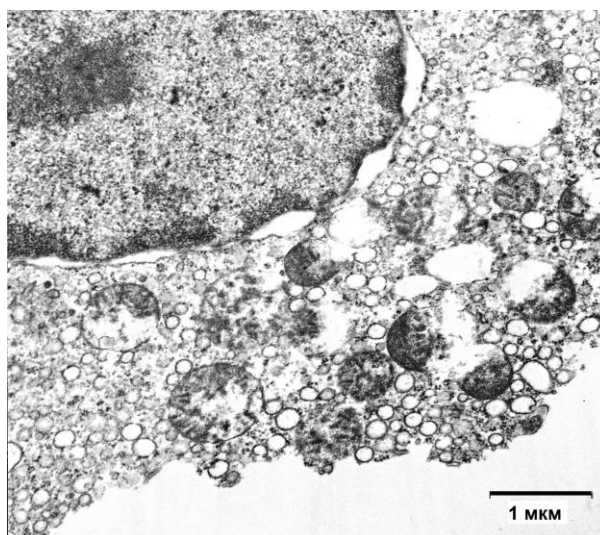


Рис. 46. Фрагмент клетки Лейдига неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 1 нед. эксперимента. Расширение перинуклеарного пространства. Деструкция митохондрий. ТЭМ.

Часть клеток Лейдига характеризуется наличием узкого ободка цитоплазмы, бедной элементами аЭПР. В таких клетках определяется расширение перинуклеарного пространства, деструкция митохондрий (рис. 47).

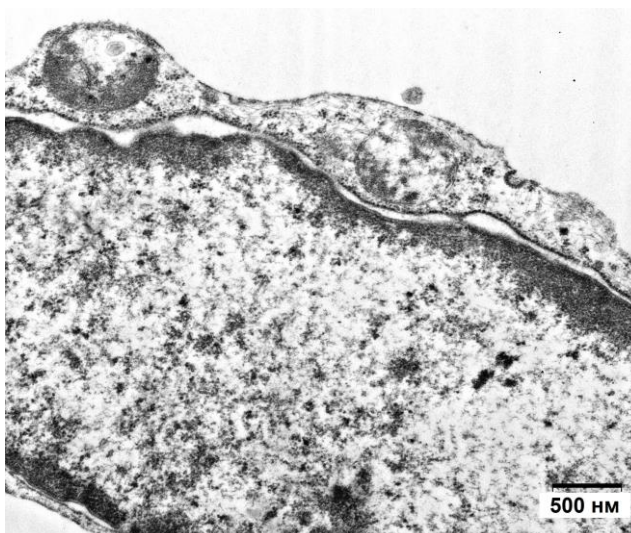


Рис. 47. Фрагмент клетки Лейдига неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 1 нед. эксперимента. Отсутствие цистерн аЭПР, расширение перинуклеарного пространства, деструкция митохондрий. ТЭМ.

На 3 неделе эксперимента определяются отдельные клетки Лейдига с нарушением целостности плазматической мембраны, уменьшением количества митохондрий, расширением перинуклеарного пространства и везикул аЭПР (рис. 48). На 4-6 неделе эксперимента в цитоплазме клеток Лейдига наблюдаются мелкие липидные включения. Ультраструктура клеток Лейдига крыс СЭ1 группы

не отличается от таковой у интактных животных, начиная с 8 недели эксперимента.

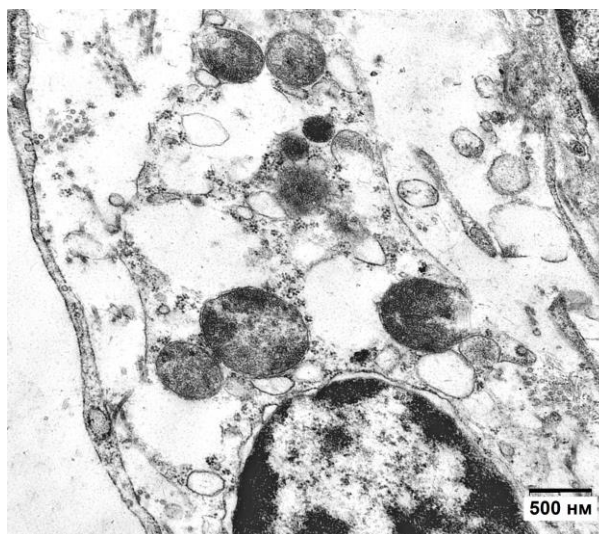


Рис. 48. Фрагмент клетки Лейдига неполовозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 3 нед. эксперимента. Расширение перинуклеарного пространства и элементов аЭПР, деструкция мембран и повышение электронной плотности матрикса митохондрий. ТЭМ.

Площадь ядер интерстициальных эндокриноцитов крыс СЭ1 группы не отличается от соответствующих показателей интактных животных на всём протяжении эксперимента. Площадь цитоплазмы клеток Лейдига крыс СЭ1 группы ниже, чем в ИН1 группе, на 10 неделе эксперимента (табл. 31).

3.4.2.4. Ультраструктурное исследование семенников половозрелых крыс интактной, контрольной и ложноперирированной групп

На протяжении эксперимента в извитых семенных канальцах крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп sustentocytes представляют собой неправильной формы клетки с крупным светлым ядром и обширной цитоплазмой. Клетки Сертоли лежат на базальной мембране извитого семенного канальца. Ядро содержит 1-2 крупных ядрышка, в цитоплазме определяются митохондрии, элементы грЭПР и аЭПР, комплекс Гольджи, лизосомы, мультивезикулярные тельца, липидные включения и миелиноподобные структуры. Хорошо развит цитоскелет, участвующий в образовании контактов клеток Сертоли друг с другом, а также со сперматогенными клетками.

Сперматогонии типа А, промежуточные, типа В – овальные или округлые клетки, которые определяются в базальном компартменте извитого семенного канальца, содержат цитоплазму умеренной электронной плотности, многочисленные митохондрии, умеренно развитый белоксинтетический аппарат и миелиноподобные структуры.

Сперматоциты I и II порядка определяются в извитых семенных канальцах крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп на всем протяжении эксперимента. Сперматоциты I порядка в прелептотене локализуются в базальном компартменте, в лептотене – проходят через структуры гемато-тестикулярного барьера в адлюминальный компартмент. Пахитенные, диплотенные и диакинезные сперматоциты I порядка значительно крупнее своих предшественников, локализуются в адлюминальном компартменте извитого семенного канальца. Сперматоциты I порядка – округлые клетки, связанные друг с другом цитоплазматическими мостиками. Содержат крупное округлое ядро, в цитоплазме умеренно развит синтетический и энергетический аппараты, определяются центриоли, появляется хроматоидное тельце. Сперматоциты II порядка реже определяются в извитых семенных канальцах, что связано с коротким временем их существования. Их ядро меньшего размера, чем у сперматоцитов I порядка. Сперматоциты II порядка соединены друг с другом межклеточными мостиками, в их цитоплазме определяются митохондрии, элементы грЭПР, центриоли и хорошо развитый комплекс Гольджи.

Ранние сперматиды крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп на протяжении всего эксперимента характеризуются адлюминальным расположением в составе извитого семенного канальца. Это округлые клетки со светлым, округлым или овальным ядром, на апикальном полюсе которых находится хорошо развитый комплекс Гольджи и акросома. Определяется акропласома – упорядоченно расположенные компоненты цитоскелета, связующие внутреннюю мембрану акросомы и наружный листок кариолеммы. Митохондрии локализуются в периферических отделах цитоплазмы, характеризуются наличием матрикса

низкой электронной плотности. В цитоплазме ранних сперматид определяются хроматоидные тельца.

Поздние сперматиды локализуются в адлюминальном компартменте сперматогенного пласта, имеют удлинённую форму. Их ядра содержат плотно упакованный гетерохроматин. Митохондрии смещаются к базальному полюсу клетки, из проксимальной центриоли формируется жгутик. Определяется манжета, представленная элементами цитоскелета, которая способствует изменению формы ядра и смещению к базальному полюсу избыточной цитоплазмы, которая впоследствии остаётся в резидуальных тельцах.

На поперечных срезах промежуточной и основной частей хвоста поздних сперматид и сперматозоидов обнаруживается центрально расположенная аксонема, окружённая 9 наружными плотными фибриллами.

Базальная мембрана извитых семенных канальцев крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп состоит из светлой, тёмной и ретикулярной пластинок. Кнаружи от базальной мембраны канальца локализуются миоидные клетки. Это веретенovidные клетки с овальным гиперхромным ядром, цитоплазмой со слабо развитыми органеллами общего назначения. Плазмолемма формирует многочисленные кавеолы.

На протяжении эксперимента клетки Лейдига крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп являются округлыми или отростчатыми клетками с овальным ядром, содержащим умеренное количество гетерохроматина. В обильной цитоплазме определяются хорошо развитые митохондрии с тубулярными кристами, многочисленные везикулы аЭПР, единичные липидные включения. Наблюдаются участки тесного взаимодействия митохондрий с аЭПР и липидными включениями. Площадь ядра клеток Лейдига крыс ИН2, К2 и ЛО2 групп не изменяется, площадь цитоплазмы – возрастает в ходе эксперимента (табл. 32).

3.4.2.5. Ультраструктурное исследование семенников половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов

На 2-3 неделе эксперимента у крыс AP2 группы в цитоплазме клеток Сертоли определяются вакуолизация (рис. 49), фагосомы и фаголизосомы. Контакты sustentocитов друг с другом и со сперматогенными клетками сохраняются.

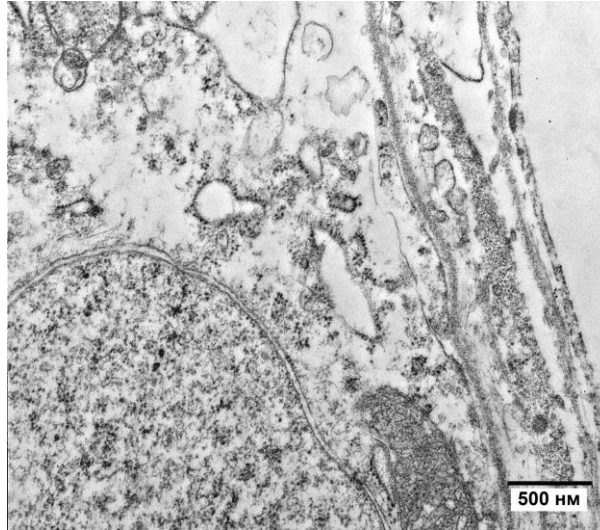


Рис. 49. Фрагмент sustentocита половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 2 нед. эксперимента. Умеренная вакуолизация цитоплазмы. ТЭМ.

В сперматогониях, сперматоцитах I и II порядка крыс AP2 группы на 2-3 неделе эксперимента наблюдается умеренное расширение перинуклеарного пространства, вакуолизация цитоплазмы и набухание митохондрий (рис. 50, 51).



Рис. 50. Фрагмент сперматогонии половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 4 нед. эксперимента. Умеренное расширение цистерн грЭПР и перинуклеарного пространства. ТЭМ.

Ультраструктура сперматогоний, сперматоцитов I и II порядка крыс AP2 группы не отличается от таковой у животных ИН2 и К2 групп, начиная с 6 недели эксперимента.

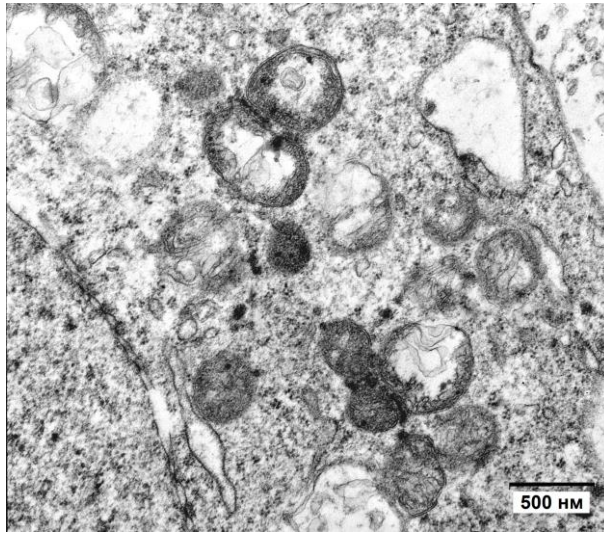


Рис. 51. Фрагмент сперматоцита половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Расширение цистерн грЭПР и набухание митохондрий. ТЭМ.

Ранние и поздние сперматиды, определяющиеся в сперматогенном эпителии крыс AP2 группы, характеризуются расширением цистерн комплекса Гольджи, элементов грЭПР, набуханием и разрушением митохондрий (рис. 52) на 2-3 неделе эксперимента.



Рис. 52. Фрагмент сперматиды половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Вакуолизация цитоплазмы. Набухание и лизис внутренней мембраны митохондрий. ТЭМ.

Вышеуказанные ультраструктурные изменения нивелируются к 4 неделе эксперимента. Строение хвоста поздних сперматид и сперматозоидов крыс AP2 группы аналогично наблюдаемому у крыс ИН2 и К2 групп на всем протяжении эксперимента.

Наблюдаются отдельные половые клетки с морфологическими признаками гибели, их фрагменты определяются в составе фаголизосом цитоплазмы клеток Сертоли (рис. 53).

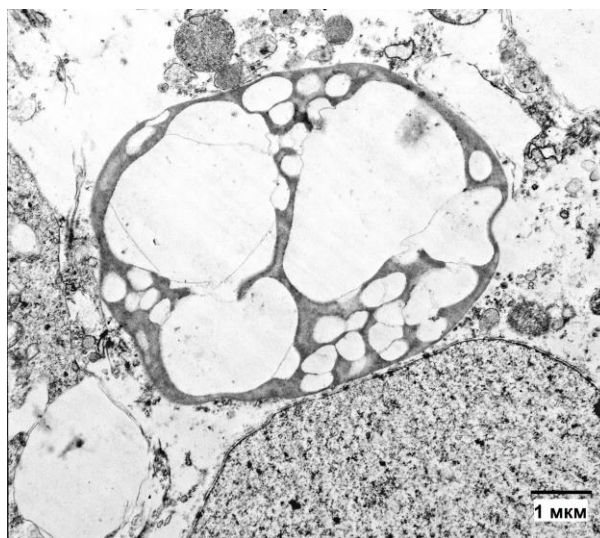


Рис. 53. Мультивезикулярное тельце в цитоплазме клетки Сертоли половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. ТЭМ.

В ядрах таких клеток наблюдаются фрагментация хроматина и его конденсация по периферии ядра (рис. 54).

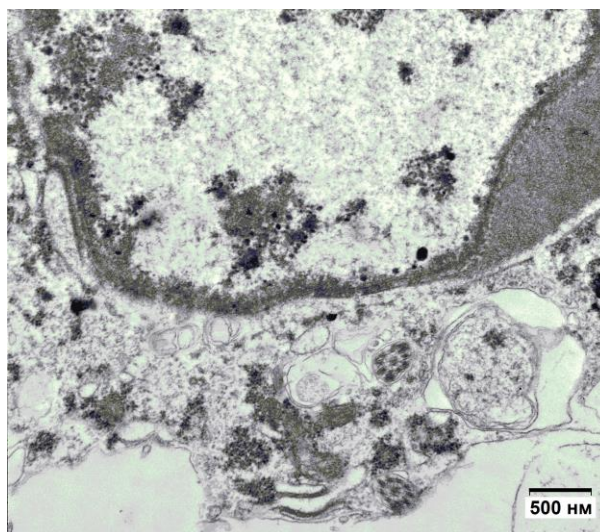


Рис. 54. Сперматогенная клетка половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 2 нед. эксперимента. Конденсация гетерохроматина под кариолеммой. ТЭМ.

Базальная мембрана извитых семенных канальцев и миоидные клетки животных АР2 группы по ультраструктуре не отличаются от таковых у крыс ИН2 и К2 групп в исследуемые сроки.

На 2-3 неделе эксперимента интерстициальные эндокриноциты крыс АР2 группы представляют собой отростчатые клетки, некоторые из них – с нарушенной целостностью плазматической мембраны (рис. 55). Отмечается умеренное расширение перинуклеарного пространства и везикул аЭПР, снижение количества митохондрий, в цитоплазме обнаруживаются единичные липидные включения. Определяются участки соприкосновения наружной мембраны митохондрий с мембраной аЭПР. Ультраструктура интерстициальных эндокриноцитов крыс АР2 группы не отличается от таковой у животных ИН2 и К2 групп с 4 недели эксперимента.

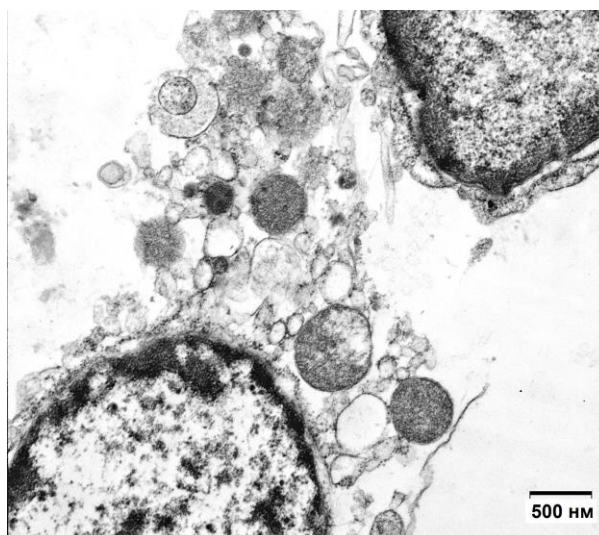


Рис. 55. Фрагмент клетки Лейдига половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов, 3 нед. эксперимента. Нарушение целостности плазмолеммы, расширение перинуклеарного пространства и цистерн аЭПР, единичные липидные включения. ТЭМ.

Многократная ампутация резцов приводит к снижению площади ядер интерстициальных эндокриноцитов на 2-3 неделе эксперимента (табл. 32). Площадь цитоплазмы клеток Лейдига крыс АР2 группы на 3-6 неделе эксперимента ниже, чем у интактных животных (табл. 32).

Площадь ядер и цитоплазмы клеток Лейдига половозрелых крыс, мкм², Ме(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя							
	1	2	3	4	6	8	10	12
Площадь ядер клеток Лейдига половозрелых крыс, мкм ² , Ме(Q ₁ ; Q ₃)								
ИН2	21,5 (17,6; 23,7)	21,3 (16,9; 24,7)	23,3 (17,6; 24,9)	18,7 (11,2; 21,6)	17,9 (12,3; 22,1)	20,1 (14,9; 23,2)	18,6 (12,0; 23,2)	23,0 (19,9; 28,9)
К2	-	17,8 (15,0; 19,8)	21,1 (19,8; 23,7)	23,0 (19,5; 24,6) #	18,2 (16,1; 22,7)	17,0 (12,3; 21,8)	21,4 (17,7; 24,4)	22,1 (19,2; 24,4)
ЛО2	19,4 (18,5; 24,6)	20,6 (18,2; 23,2)	18,9 (16,0; 23,6)	16,8 (13,8; 22,0)	22,6 (17,8; 24,3)	22,3 (13,1; 25,2)	18,2 (15,6; 24,0)	18,7 (17,3; 23,6)
AP2	-	7,6 (4,4; 8,2) *	10,1 (8,4; 14,2) *	12,3 (10,0; 16,4)	14,4 (11,6; 19,3)	14,5 (11,1; 18,9)	19,3 (17,2; 21,8) #	17,4 (12,9; 22,8)
СЭ2	15,5 (9,4; 22,3)	8,2 (2,8; 16,3) *	12,2 (5,1; 19,8) *	4,5 (4,0; 22,7) *	19,4 (15,2; 20,8)	21,0 (10,8; 22,7)	24,2 (14,8; 24,7)	16,9 (13,2; 27,1)
Площадь цитоплазмы клеток Лейдига половозрелых крыс, мкм ² , Ме(Q ₁ ; Q ₃)								
ИН2	24,6 (18,4; 42,5)	34,2 (24,8; 50,3)	36,7 (19,8; 47,6)	34,2 (30,9; 50,8)	53,2 (45,4; 59,9) #	53,2 (47,1; 70,3)	53,4 (34,8; 65,5)	53,1 (39,3; 60,9)
К2	-	33,0 (24,5; 45,2)	34,0 (21,2; 39,4)	39,0 (33,3; 46,0)	53,2 (45,4; 57,5) #	55,0 (49,2; 60,9)	54,0 (43,3; 59,9)	53,1 (43,4; 60,9)
ЛО2	24,6 (19,5; 36,9)	34,2 (25,7; 41,0)	36,7 (23,7; 42,6)	45,0 (33,4; 48,0)	53,2 (47,1; 68,4)	53,2 (46,0; 54,0)	56,0 (33,8; 59,9)	43,8 (38,4; 57,1)
AP2	-	17,8 (9,8; 29,3)	12,3 (11,9; 15,5) *	19,7 (14,0; 28,0) *	34,0 (27,8; 45,2) # *	41,0 (34,7; 53,9)	45,6 (34,7; 64,1)	44,3 (32,8; 60,3)
СЭ2	34,7 (19,1; 57,1)	13,0 (7,6; 23,6) # *	17,4 (13,9; 26,7) *	41,7 (20,6; 58,7)	32,2 (23,0; 39,9)	45,7 (35,8; 55,9) #	50,1 (22,4; 92,4)	65,9 (48,3; 69,2)

Примечание: *- отличие от аналогичного показателя животных интактной группы;
- отличие от показателя этой же группы на предыдущую неделю, p<0,05

3.4.2.6. Ультраструктурное исследование семенников сиалоаденэктомированных половозрелых крыс

В клетках Сертоли крыс СЭ2 группы наблюдается вакуолизация цитоплазмы на 1-4 неделе эксперимента (рис. 56). Ультраструктурные изменения sustentocитов нивелируются к 6 неделе эксперимента. Контакты клеток Сертоли между собой, а также с половыми клетками определяются на протяжении всего эксперимента.

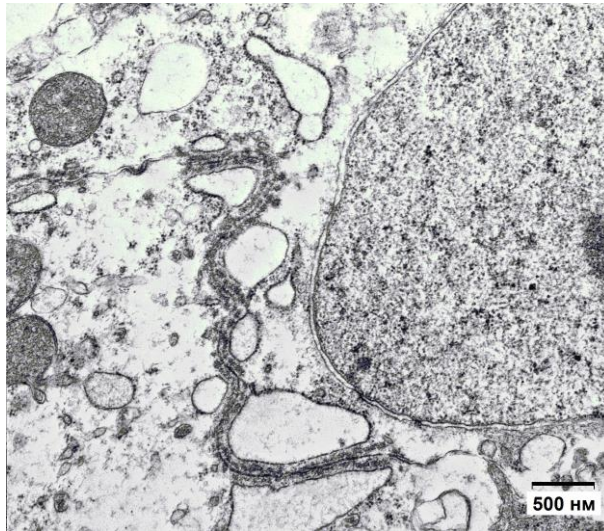


Рис. 56. Фрагмент sustentоцита половозрелой крысы, после тотальной сиалоаденэктомии, 4 нед. эксперимента. Расширение цистерн грЭПР. ТЭМ.

В сперматогониях (рис. 57) и сперматоцитах (рис. 58) крыс СЭ2 группы обнаруживается деструкция митохондрий, наиболее выраженная на 1-2 неделе эксперимента. Изменения митохондрий начинаются с их набухания, впоследствии развивается лизис внутренней мембраны и миелинизация органеллы (рис. 59).

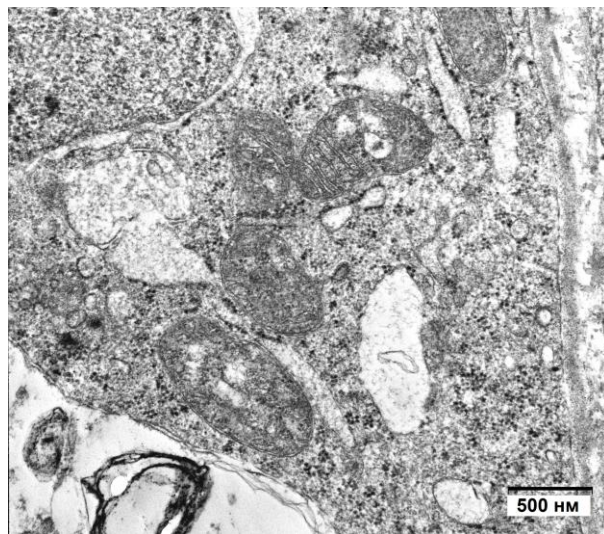


Рис. 57. Фрагмент цитоплазмы сперматогонии половозрелой крысы, после тотальной сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. Расширение перинуклеарного пространства и цистерн грЭПР. ТЭМ.

На 1-4 неделе эксперимента в цитоплазме сперматогоний и сперматоцитов наблюдается расширение перинуклеарного пространства и цистерн грЭПР.

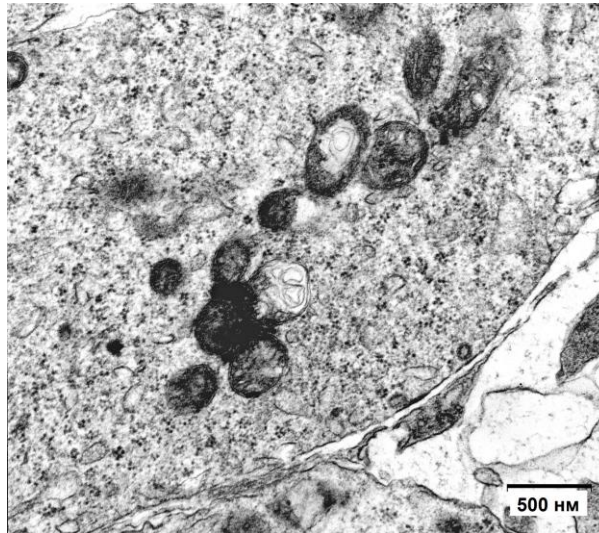


Рис. 58. Фрагмент цитоплазмы сперматоцита половозрелой крысы, после тотальной сиалоаденэктомии, 1 нед. эксперимента. Набухание и деструкция митохондрий. ТЭМ.

Вышеперечисленные ультраструктурные изменения сперматогоний и сперматоцитов нивелируются к 6 неделе после сиалоаденэктомии.



Рис. 59. Фрагмент цитоплазмы сперматоцита половозрелой крысы после тотальной сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. Миелинизация структуры митохондрий. ТЭМ.

Ранние сперматиды животных СЭ2 группы на 1-3 неделе эксперимента характеризуются набуханием и деструкцией митохондрий, локализованных по периферии клетки (рис. 60). Кроме того, на 1 неделе эксперимента отмечается выраженная вакуолизация цитоплазмы сперматид. Перечисленные изменения полностью нивелируются к 6 неделе эксперимента. В адлюминальном компартменте сперматогенного эпителия крыс СЭ2 группы на 1 и 2 неделе после операции выявляются двуядерные клетки (ранние сперматиды), в которых также

определяется вакуолизация цитоплазмы и набухание митохондрий. Ядра двуядерных сперматид имеют обычную морфологию, наблюдается формирование акросом типичного строения.

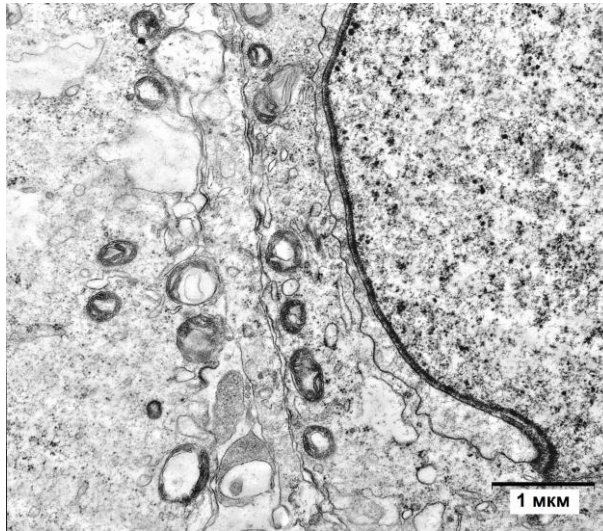


Рис. 60. Апикальная часть ранней сперматиды половозрелой крысы, после тотальной сиалоаденэктомии, 1 нед. эксперимента. Набухание митохондрий. ТЭМ.

Ультраструктура поздних сперматид (рис. 61) крыс СЭ2 группы не отличается от таковой у животных ИН2 и ЛО2 групп на всём протяжении эксперимента. Аксонема жгутика поздних сперматид и сперматозоидов крыс СЭ2 группы имеет обычную структуру в наблюдаемые сроки.



Рис. 61. Поздняя сперматида половозрелой крысы, после тотальной сиалоаденэктомии, 4 нед. эксперимента. ТЭМ.

Сперматогенные клетки с признаками деструктивных изменений в извитых семенных канальцах крыс СЭ2 группы определяются на 1-2 неделе эксперимента (рис. 62). По строению и локализации они соответствуют сперматоцитам и ранним сперматидам. Форма клеток округлая, не всегда определяются ядерная мембрана и границы органелл, в ядре наблюдаются признаки хроматолиза. Фрагменты погибших клеток обнаруживаются в составе фаголизосом цитоплазмы sustentоцитов.

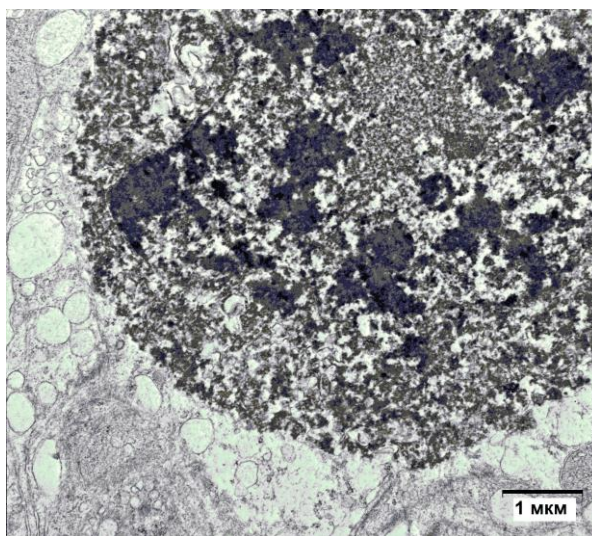


Рис. 62. Сперматогенная клетка с признаками деструкции крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 2 нед. эксперимента. Разрушение ядра и цитоплазмы. ТЭМ.

Популяция клеток Лейдига в семенниках крыс СЭ2 группы морфологически разнородна. На 1-2 неделе эксперимента преобладают интерстициальные эндокриноциты отростчатой формы, зачастую с разрушенной плазмолеммой (рис. 63). В таких клетках наблюдается умеренное расширение перинуклеарного пространства и везикул аЭПР. Содержание митохондрий снижено, их матрикс – высокой электронной плотности. В цитоплазме определяются единичные липидные включения. К 3 неделе эксперимента количество клеток с разрушенной плазмолеммой снижается. Перитубулярные клетки Лейдига характеризуются вытянутой формой и узким ободком цитоплазмы вокруг ядра с умеренным содержанием гетерохроматина. Среди периваскулярных клеток Лейдига преобладают клетки овальной или отростчатой формы, в цитоплазме которых располагается обилие митохондрий с тубулярными кристами, а также везикул аЭПР. Липидные включения в цитоплазме практически отсутствуют.

Наблюдаются участки плотного прилегания мембран митохондрий и элементов аЭПР.

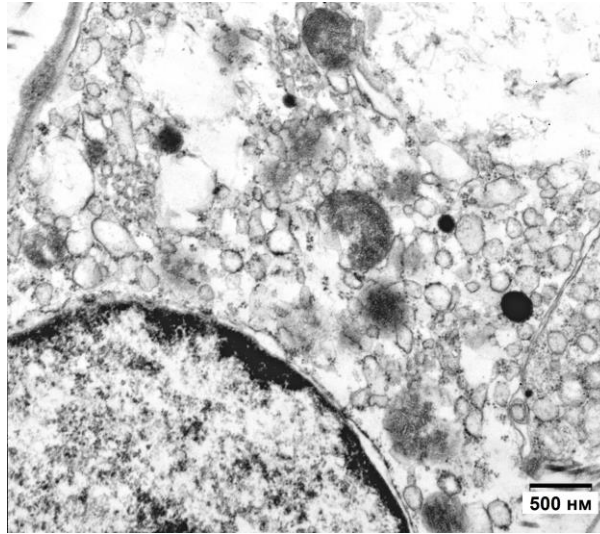


Рис. 63. Фрагмент клетки Лейдига половозрелой крысы, подвергшейся тотальной сиалоаденэктомии, 1 нед. эксперимента. Расширение цистерн аЭПР и перинуклеарного пространства, снижение количества митохондрий. ТЭМ.

Площадь ядер клеток Лейдига крыс СЭ2 группы ниже, чем у животных ИН2 группы на 2-4 неделе эксперимента (табл. 30). Площадь цитоплазмы интерстициальных эндокриноцитов крыс СЭ2 группы на 2-3 неделе эксперимента ниже, чем у животных ИН2 группы (табл. 30).

Базальная мембрана извитых семенных канальцев и миоидные клетки крыс СЭ2 группы не отличаются от аналогичных структур крыс ИН2 и ЛО2 групп на протяжении эксперимента.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Не вызывает сомнений наличие эндокринной функции у БСЖ крыс [174, 222]. Биологически активные факторы БСЖ, такие как ЭФР, паротин, сиалорфин и др., оказывают влияние на структуру и функционирование органов пищеварительной, кроветворной, иммунной, мочевой, репродуктивной и покровной систем крыс [14, 68, 158, 161, 191, 228]. Данное исследование призвано уточнить характер влияния многократной ампутации резцов и тотальной сиалоаденэктомии на морфофункциональное состояние семенников крыс.

Стандартом при экспериментальной оценке влияния изучаемого фактора на сперматогенез является использование как половозрелых, так и неполовозрелых животных [217]. Отсутствие выраженного биологического эффекта изучаемого фактора на семенники неполовозрелых крыс может быть следствием влияния на клеточные популяции, отсутствующие у препубертатных животных. Сперматогенные клетки отличаются по плоидности, морфологии и чувствительности к воздействию различных факторов [210]. Соответственно, ряд изменений в структуре семенников можно наблюдать только в группе половозрелых животных. С другой стороны, использование неполовозрелых животных позволяет оценить влияние экспериментальных воздействий на семенники в критический период развития репродуктивной функции – становление сперматогенеза.

Для моделирования гипертрофии БСЖ крыс был использован метод многократной ампутации резцов. Известно, что степень гипертрофии БСЖ зависит от количества ампутаций и временного интервала между ними [5]. Механизм развития гипертрофии БСЖ в результате ампутации резцов не до конца ясен [151]. Травма зубов вызывает развитие компенсаторно-приспособительных реакций, одной из которых является усиление секреции слюны для стимуляции роста и минерализации зубов, а также лучшей обработки пищевого комка в отсутствии резцов. Считается, что немаловажную роль в развитии гипертрофии БСЖ при многократной ампутации резцов играет активация симпатического отдела вегетативной нервной системы [7].

В контрольной группе неполовозрелых крыс структура и морфометрические показатели БСЖ не отличаются от таковых у интактных животных. Наблюдается увеличение площади ацинусов БСЖ и количества клеток гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желёз у неполовозрелых интактных и контрольных крыс в течение постнатального развития, что соответствует данным Coire F.A.S. et al. [150] и объясняется ростом животных. Нами показано, что многократная ампутация резцов неполовозрелым крысам не вызывает изменения площади ацинусов околоушных и подъязычных желёз по сравнению с интактными животными, однако приводит к увеличению площади ацинусов поднижнечелюстных желёз (3-6 нед.), что согласуется с данными Бабаевой А.Г. и соавт. [4]. Кроме того, многократная ампутация резцов неполовозрелых крыс приводит к снижению удельного объёма внутридольковых протоков поднижнечелюстных желёз (2 нед.) за счет более позднего развития гранулярных извитых трубок, по сравнению с интактными животными. Вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов ацинусов поднижнечелюстных желёз на 3 неделе после первой ампутации резцов является следствием нарушения процесса высвобождения секрета [139]. Таким образом, многократная ампутация резцов приводит к развитию гипертрофии лишь ацинусов поднижнечелюстных желёз крыс, а также задержке развития гранулярных извитых трубок, которые являются главным местом синтеза ЭФР, основного фактора стимулирующего пролиферацию и дифференцировку эпителиев. Увеличение площади ацинусов в нашем исследовании обусловлено гипертрофией ацинарных клеток. Максимальное увеличение площади клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз (гипертрофия) у поло- и неполовозрелых отмечается на 6 неделе эксперимента.

Вышеописанные гистологические изменения поднижнечелюстных слюнных желёз неполовозрелых крыс, вызванные многократной ампутацией резцов, обратимы, нивелируются к 8 неделе эксперимента. Это объясняется восстановлением структуры органа после прекращения ампутации резцов в результате развития компенсаторно-приспособительных реакций. Наши данные аналогичны полученным ранее Wells H. et al. [151], согласно которым структура

поднижнечелюстных желёз полностью восстанавливается через 25 суток после прекращения ампутации резцов.

В группе интактных и контрольных половозрелых животных площадь ацинусов БСЖ не изменяется на протяжении эксперимента, тогда как многократная ампутация резцов у половозрелых крыс приводит к увеличению площади ацинусов исключительно поднижнечелюстных желёз. Хотя гранулярные извитые трубки обнаруживаются в поднижнечелюстных железах половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, на протяжении всего эксперимента, их количество снижено на 2-12 неделе, что сопровождается уменьшением удельного объёма внутридольковых протоков на 2 неделе эксперимента, по сравнению с таковым у интактных животных. Takeda et al. утверждает, что в результате однократной ампутации резцов в поднижнечелюстных железах крыс также наблюдается пролиферация и гипертрофия исключительно клеток ацинусов, которые сдавливают эпителиоциты внутридольковых протоков [254]. Аналогично, стимулированная хроническим введением изопротеренола гипертрофия поднижнечелюстных слюнных желёз включает увеличение размера и количества эпителиоцитов ацинусов на фоне снижения количества GCT клеток [48]. Появление на 3 неделе эксперимента вакуолизированных и оксифильных клеток с гиперхромными ядрами в составе ацинусов поднижнечелюстных желёз свидетельствует о нарушении структуры и функции последних в результате многократной ампутации резцов. Вероятно, гипертрофия клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз половозрелых крыс, развивающаяся в ранние сроки после начала ампутации резцов, позднее сменяется дегенеративными и некротическими изменениями эпителиоцитов [254]. Наблюдаемые изменения структуры БСЖ половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, полностью нивелируются к 12 неделе эксперимента. Следовательно, многократная ампутация резцов вызывает временную гипертрофию клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз половозрелых крыс. Секрет поднижнечелюстных желёз крыс содержит муцины, ФРН, ЭФР и др., которые способствуют запуску механизмов, направленных на

компенсацию травмы зубов. Вероятно, именно с этим связана преимущественная активация именно поднижнечелюстных желёз крыс после многократной ампутации резцов. Ряд авторов указывает на слабое развитие гипертрофии в результате многократной ампутации резцов также подъязычных желёз. Показано, что подъязычные железы крыс могут частично брать на себя функцию поднижнечелюстных желёз в случае их удаления [66, 132].

Таким образом, была достигнута гипертрофия, главным образом, поднижнечелюстных желёз, как у неполовозрелых, так и у половозрелых крыс. Наблюдаемые изменения структуры поднижнечелюстных желёз обратимы и полностью нивелируются к концу эксперимента.

В семенниках интактных неполовозрелых крыс в ходе эксперимента наблюдается становление экзокринной (сперматогенной) и эндокринной (стероидогенной) функций. С 1 недели эксперимента в извитых семенных канальцах крыс интактной группы обнаруживается просвет, с 3 недели – определяются клетки всех популяций дифферона сперматозоида. В межканальцевой соединительной ткани узкие вытянутые клетки Лейдига сменяются округлыми, что отражает функциональное созревание дефинитивной популяции интерстициальных эндокриноцитов. Соседние извитые семенные канальцы находятся в разных стадиях цикла сперматогенеза.

Цикл сперматогенеза крыс включает XIV последовательных стадий, имеющих четкие дифференциальные признаки [137]. Продолжительность полного цикла сперматогенеза у крыс составляет 12,8 дней [204], тогда как время, необходимое для образования сперматозоидов из сперматогонии типа А составляет 58 дней – примерно 4,5 цикла сперматогенеза. Каждая стадия цикла сперматогенеза характеризуется сочетанием в составе пласта генеративного эпителия сперматогоний, сперматоцитов и сперматид на определенных (не последовательных) стадиях развития.

Анестезия диэтиловым эфиром широко используется в экспериментальных работах на грызунах. Эфир практически не вызывает изменений гемодинамики и функции паренхиматозных органов [9]. При многократном воздействии

диэтилового эфира показано развитие структурных изменений лишь в лёгких и печени [41]. Наркотизация диэтиловым эфиром (контрольная группа) неполовозрелых крыс не приводит к изменению строения семенников в сравнении с интактными животными. Кроме того, известно, что диэтиловый эфир не блокирует метаболические пути синтеза тестостерона [218].

В нашем эксперименте, в отличие от данных Бабаевой А.Г. и соавт. [4], многократная ампутация резцов у крыс не сопровождается гипертрофией семенников. Напротив, у неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, наблюдается более позднее появление в извитых семенных канальцах поздних сперматид и сперматозоидов, нежели у интактных животных. Сперматоциты с морфологическими признаками гибели, а также многоядерные сперматиды в норме встречаются в сперматогенном эпителии и просвете извитых семенных канальцев в период становления сперматогенеза крыс [85]. У крыс сперматогенез начинается на 5 день постнатального развития, появление первых сперматозоидов в извитых семенных канальцах наблюдается на 43-45 сутки. Первая волна сперматогенеза быстрее и менее эффективна, чем последующие: многие половые клетки подвергаются дегенерации [136]. Однако, в результате многократной ампутации резцов у неполовозрелых крыс количество клеток с морфологическими признаками гибели и многоядерных сперматид в семенниках на 2-4 неделе эксперимента превышает аналогичные показатели интактных животных. Гибель сперматоцитов, а также образование многоядерных сперматид свидетельствует о нарушении течения I и II деления мейоза [156], что проявляется снижением индекса сперматогенеза неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов (3-10 нед.). Появление многоядерных сперматид в составе сперматогенного эпителия является неспецифическим признаком нарушения сперматогенеза [197]. Сперматозоиды в извитых семенных канальцах определяются лишь с 6 недели эксперимента, к этому времени течение спермиогенеза нормализуется.

Известно, что количество клеток Сертоли, сперматоцитов I порядка и сперматид в составе сперматогенного эпителия в канальцах, находящихся в

различных стадиях цикла сперматогенеза, не различается [278]. В группе неполовозрелых контрольных животных количество клеток Сертоли не изменяется и не отличается в ходе эксперимента от такового у интактных крыс. Многократная ампутация резцов не приводит к изменению количества сустентоцитов у неполовозрелых крыс. Сустентоциты относятся к стабильным клеточным популяциям, у грызунов они пролиферируют исключительно в фетальном и неонатальном периоде [209]. Известно, что популяция клеток Сертоли более устойчива к действию различных факторов, чем половые клетки [82]. Количество клеток Сертоли определяет количество половых клеток, которые могут развиваться в ходе сперматогенеза [157, 267].

Многократная ампутация резцов приводит к гибели сперматогенных клеток на 2-4 неделе, что сопровождается снижением количества сперматоцитов на 2-3 неделе, а также ранних и поздних сперматид на 4 неделе эксперимента. Наблюдаемое увеличение количества сперматогоний на 2 неделе после начала многократной ампутации резцов может быть направлено на восполнение численности половых клеток.

Снижение диаметра извитых семенных канальцев неполовозрелых крыс в результате многократной ампутации резцов (4-10 нед.) связано, главным образом, с уменьшением размеров их просвета. Просвет извитых семенных канальцев заполнен жидкостью, которую продуцируют сустентоциты. Появление просвета в извитых семенных канальцах совпадает с началом сперматогенеза и отражает активизацию функционального состояния клеток Сертоли [209]. Жидкая среда канальца содержит андрогенсвязывающий белок, RSP (round spermatid protein – белок ранних сперматид) и ингибин, её ток способствует продвижению неподвижных сперматозоидов по просвету извитого семенного канальца. RSP модулирует продукцию и секрецию церулоплазмينا, сульфатированного гликопротеина-2 и трансферрина клетками Сертоли. RSP также стимулирует секрецию сустентоцитами, главным образом в апикальном направлении [200].

Для клеток Лейдига неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов характерна периваскулярная и перитубулярная локализация,

равно как у интактных и контрольных животных. У крыс в онтогенезе последовательно развиваются фетальная и дефинитивная популяции интерстициальных эндокриноцитов [37]. Фетальная популяция функционирует в эмбриогенезе, после рождения её клетки подвергаются деструктивным изменениям и гибели. Дефинитивная популяция интерстициальных эндокриноцитов формируется в семенниках крыс в препубертальный период, когда еще полностью не исчезли клетки фетальной популяции [181]. Таким образом, на 1-3 неделе эксперимента в межканальцевой интерстициальной ткани локализуются морфологически идентичные клетки Лейдига обеих популяций. Плотность интерстициальных эндокриноцитов остается относительно стабильной на протяжении всех стадий постнатального развития крысы [207]. В ранние сроки эксперимента клетки Лейдига неполовозрелых крыс характеризуются веретеновидной формой и наличием гиперхромного ядра, что свидетельствует о их низкой функциональной активности [39]. Клетки Лейдига семенников неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, становятся более округлыми, в ядре преобладает эухроматин, начиная с 4 недели эксперимента. Таким образом, повышение синтетической активности клеток Лейдига у неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, происходит на неделю позже, чем у интактных и контрольных животных.

Наблюдаемые изменения структуры и морфометрических показателей семенников неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, нивелируются к 12 неделе эксперимента, что может быть вызвано нормализацией структуры и функции (выработка эндокринных факторов) БСЖ.

Проведение ложной операции неполовозрелым животным не влияет на структуру и морфометрические показатели семенников. Используемый нами анестетик золетил часто применяется в экспериментах по изучению семенников [91, 238, 252]. После удаления БСЖ неполовозрелым крысам поздние сперматиды и сперматозоиды в извитых семенных канальцах появляются в более поздние сроки, нежели у интактных животных, что приводит к снижению индекса сперматогенеза на 1 неделе эксперимента и может быть связано с отсутствием

влияния эндокринных факторов БСЖ. В составе сперматогенного эпителия неполовозрелых сиалоаденэктомированных крыс обнаруживается большее количество многоядерных сперматид и клеток с морфологическими признаками гибели, чем у интактных животных.

Появление многоядерных сперматид является свидетельством глубокого нарушения сперматогенеза [21, 252]. Многоядерные сперматиды чаще всего образуются в результате повреждения цитоскелета развивающихся половых клеток, участвующего в процессе мейотического деления и в формировании контактов с сустентоцитами [197]. Сперматиды вплоть до спермиации связаны с клетками Сертоли посредством специфических контактов, известных как апикальный соединительный аппарат сустентоцита [64], необходимых не только для предотвращения преждевременного слущивания сперматид, но и для их ориентации и передвижения в составе сперматогенного эпителия [177].

Проведение ложной операции, также как удаление БСЖ неполовозрелым крысам не приводит к изменению количества сустентоцитов. Известно, что клетки Сертоли чувствительны к действию различных агентов, на которое реагируют изменением функционального состояния, однако устойчивы к клеточной гибели [82]. Сустентоциты участвуют в морфогенезе сперматогенного эпителия, формируют микроокружение для развивающихся половых клеток. Изменение функционального состояния клеток Сертоли может привести к нарушению сперматогенеза [124]. Увеличение количества сперматогоний на 2 неделе эксперимента, вероятно, является компенсаторной реакцией на гибель половых клеток на 1-4 неделе после проведения тотальной сиалоаденэктомии. Повреждение сперматогенных клеток в результате удаления БСЖ проявляется снижением количества сперматоцитов на 2-3 неделе, ранних сперматид – на 2 неделе, поздних сперматид – на 4 неделе эксперимента.

У ложнооперированных неполовозрелых крыс диаметр извитых семенных канальцев увеличивается в ходе постнатального развития, что согласуется с данными Dorostghoal M. et al. [90] и объясняется ростом животного. В результате тотальной сиалоаденэктомии у неполовозрелых крыс наблюдается уменьшение

диаметра извитых семенных канальцев и внутритубулярного просвета на 2-6 неделе эксперимента по сравнению с интактными животными, что можно связать с угнетением выработки сустентоцитами жидкой среды канальца, в частности, при снижении уровня тестикулярного тестостерона.

В семенниках неполовозрелых ложнооперированных и сиалоаденэктомированных крыс интерстициальные эндокриноциты локализуются перитубулярно и периваскулярно. На 1-3 неделе они имеют фенотип, характерный для незрелых клеток, начинают увеличиваться и приобретать округлую форму, что свидетельствует об увеличении их функциональной активности, с 4 недели эксперимента.

Вышеописанные изменения структуры семенников неполовозрелых крыс нивелируются к 8 неделе после удаления БСЖ, что объясняется развитием приспособительных механизмов, в частности, стимуляцией компенсаторной секреции эндокринных факторов слюнных желёз другими источниками в организме крыс (например, в двенадцатиперстной кишке, почках, печени).

У половозрелых интактных животных сперматогенез активно протекает во всех извитых семенных канальцах во все исследуемые сроки, что согласуется с данными Кащенко С.А. [13]. Наркотизация диэтиловым эфиром не оказывает воздействия на строение и морфометрические показатели семенников половозрелых контрольных крыс.

В ранние сроки эксперимента (2-3 нед.) в семенниках половозрелых животных, подвергшихся многократной ампутации резцов, обнаруживаются клетки с морфологическими признаками гибели и многоядерные сперматиды, тогда как у интактных крыс они не определяются. Проведение половозрелым крысам многократной ампутации резцов приводит к снижению количества ранних и поздних сперматид (2-3 нед.), а также отсутствию в просвете извитых семенных канальцев сперматозоидов (2 нед.), вероятно, вследствие нарушения мейоза II и спермиогенеза, что отражается также снижением индекса сперматогенеза на 2-3 неделе эксперимента.

У половозрелых животных, подвергшихся многократной ампутации резцов (2-10 нед.), диаметр извитых семенных канальцев изменяется преимущественно за счет уменьшения их просвета. Сниженная секреция внутриканальцевой жидкости и контракция извитых семенных канальцев может быть следствием потери половых клеток или нарушения функционирования клеток Сертоли [186]. Вероятно, многократная ампутация резцов оказывает прямое или опосредованное действие на клетки Сертоли, которое может осуществляться биологически активными факторами БСЖ. Показано, что ЭФР способствует выделению трансферрина клетками Сертоли [200]. Кроме того, возможно, ЭФР модулируют деятельность гонадотропоцитов, так как РЭФР определяются во всех субпопуляциях клеток аденогипофиза [121].

Клетки Лейдига семенников интактных и контрольных половозрелых крыс являются крупными округлыми клетками, что свидетельствует об их высокой функциональной активности. Многократная ампутация резцов половозрелым крысам приводит к снижению функциональной активности интерстициальных эндокриноцитов в ранние (2-3 нед.) сроки эксперимента, что проявляется изменением морфологии клеток Лейдига: приобретением веретеновидной формы и вытянутого гиперхромного ядра.

Наблюдаемые в семенниках подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс морфологические признаки нарушения сперматогенеза полностью нивелируются к концу эксперимента. Возможно, это связано с восстановлением структуры БСЖ, которое также наблюдается к 12 неделе эксперимента.

Проведение половозрелым крысам ложной операции не приводит к изменениям структуры и морфометрических показателей семенников.

Удаление БСЖ половозрелым крысам приводит к нарушению сперматогенеза, которое проявляется снижением количества ранних и поздних сперматид после операции (2-3 нед.). В результате тотальной сиалоаденэктомии у половозрелых крыс в семенниках не обнаруживаются сперматозоиды (1-2 нед.), что проявляется снижением индекса сперматогенеза. Появление в семенниках половозрелых крыс

многоядерных сперматид на 1-2 неделе и сперматогенных клеток с морфологическими признаками гибели на 1 неделе после операции также свидетельствует о нарушении сперматогенеза.

У крыс, в зависимости от стадии цикла сперматогенеза, наблюдается изменение диаметра извитых семенных канальцев и их просвета. Значительное сужение извитых семенных канальцев ассоциировано со спермиацией, тогда как наибольшее увеличение просвета канальца наблюдается с V по VII стадию цикла сперматогенеза [278]. Диаметр извитых семенных канальцев сиалоаденэктомированных половозрелых крыс на 2-4 неделе эксперимента ниже такового у интактных животных, преимущественно, за счет уменьшения просвета канальцев. Снижение диаметра извитых семенных канальцев является признаком поражения семенников [186].

Ложная операция не приводит к изменению морфологии интерстициальных эндокриноцитов половозрелых крыс. На 1-2 неделе после сиалоаденэктомии клетки Лейдига половозрелых крыс имеют структуру (гиперхромия ядра, веретеновидная форма клетки), свидетельствующую об их сниженной функциональной активности.

Таким образом, тотальная сиалоаденэктомия приводит к нарушению сперматогенеза в ранние сроки эксперимента. В отличие от представленных нами результатов, Zhang et al. свидетельствует об отсутствии изменений структуры семенников половозрелых мышей после сиалоаденэктомии, что, однако, сопровождается снижением фертильности [104]. Стоит отметить, что влияние сиалоаденэктомии на фертильность животных может быть опосредовано регуляцией функций не только семенника, но и его придатка биологически активными факторами БСЖ (в частности, ЭФР) [110]. Немаловажно, что стрессовое воздействие на семенники мышей с удаленными поднижнечелюстными железами способствует их повреждению, не развивающемуся у ложнооперированных крыс [104].

ЭФР является членом семейства эпидермального фактора роста, включающего также ТФР α , гепаринсвязывающий ЭФР-подобный фактор роста, амфирегулин,

бетацеллюлин, эпирегулин и эпиген. В экстракте поднижнечелюстных желёз крыс обнаружены 4 молекулярные формы ЭФР, отличающиеся на один, два или три N-концевых аминокислотных остатка (45-48 а.о.), обладающие одинаковой биологической активностью [216]. В структуре ЭФР крыс содержится 6 остатков цистеина, участвующих в формировании трёх внутримолекулярных дисульфидных связей.

ЭФР образуется из предшественника препро-ЭФР. Предшественник ЭФР в нефроцитах и лактоцитах связан с плазматической мембраной и содержит трансмембранный и внеклеточный домены. Мембраносвязанный препро-ЭФР нефроцитов действует пара- или юстакринно. Зрелый ЭФР входит в состав экстрацеллюлярного домена мембраносвязанного препро-ЭФР нефроцитов и способен высвободиться в результате шеддинга [284]. Препро-ЭФР в поднижнечелюстных железах крыс синтезируется и накапливается в секреторных гранулах GCT клеток гранулярных извитых трубок, образование зрелого ЭФР осуществляется интрацеллюлярно [273]. ЭФР поднижнечелюстных желёз грызунов выделяется в слюну и кровь.

Физиологическая роль ЭФР заключается в регуляции пролиферации, дифференцировки и функционирования эпителиоцитов. ЭФР также участвует в обмене ионов магния и натрия [284]. В раннем постнатальном периоде ЭФР в концентрации выше физиологической вызывает задержку роста и непропорциональное развитие организма [279].

У интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс ЭФР обнаруживается в гранулах GCT клеток поднижнечелюстных слюнных желёз на протяжении всего эксперимента, что согласуется с данными Gresik E.W. et al. [129]. Количество ЭФР⁺ клеток в поднижнечелюстных железах интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов неполовозрелых крыс увеличивается в ходе эксперимента, что согласуется с данными Tajima Y. et al. [78]. Однако, многократная ампутация резцов приводит к уменьшению количества иммунопозитивных клеток в поднижнечелюстных железах неполовозрелых крыс

на всем протяжении эксперимента, более медленному развитию гранулярных извитых трубок – места синтеза ЭФР.

Поднижнечелюстные железы грызунов являются основным источником ЭФР плазмы крови [45, 111, 132], тогда как многократная ампутация резцов угнетает развитие клеток гранулярных извитых трубок и становление их функции, а следовательно, подавляет эндокринное воздействие БСЖ, в частности, на семенники.

В поднижнечелюстных железах интактных, контрольных и подвергшихся многократной ампутации резцов половозрелых крыс количество ЭФР⁺ клеток возрастает к концу эксперимента, что согласуется с данными Gresik E.W. [131]. Иммунопозитивно окрашиваются гранулы GCT клеток. Известно, что ЭФР иммуногистохимически выявляется также на рибосомах GCT клеток в процессе его синтеза [128, 144]. В слюнных железах мышей мРНК ЭФР определяется исключительно в зрелых или развивающихся клетках гранулярных извитых трубок [130]. Нами показано, что многократная ампутация резцов приводит к уменьшению количества ЭФР-позитивных GCT клеток в поднижнечелюстных железах половозрелых крыс на протяжении всего эксперимента. Это может быть объяснено снижением общего количества GCT клеток гранулярных извитых трубок в поднижнечелюстных железах половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов. Кроме того, в поднижнечелюстных железах крыс после проведения многократной ампутации резцов наблюдается уменьшение интенсивности иммуногистохимического окрашивания GCT клеток, что связано либо со снижением синтеза ЭФР, либо чрезмерным его высвобождением из GCT клеток. Известно, что у крыс, получавших изопротеренол, наблюдается гиперстимуляция GCT, приводящая к опустошению клеточных запасов зрелого ЭФР [48].

Таким образом, многократная ампутация резцов у неполовозрелых и половозрелых крыс приводит к снижению количества ЭФР⁺ клеток поднижнечелюстных желёз, которое сохраняется на протяжении всего эксперимента.

В семенниках интактных неполовозрелых крыс РЭФР выявляется в ядре и цитоплазме различных клеток на протяжении всего эксперимента. Высокая интенсивность иммунопозитивного окрашивания характерна для цитоплазмы сперматогоний и поздних сперматид, вероятно, именно эти клетки являются основными мишенями ЭФР в семенниках неполовозрелых крыс. Стоит отметить, что слабое иммунопозитивное окрашивание наблюдается в цитоплазме клеток Лейдига и в ядрах сперматоцитов.

Иммуногистохимическое выявление РЭФР в ядрах клеток описано в ряде работ [195, 277] и объясняется интернализацией и перемещением рецептора в ядро (механизм не до конца выяснен) [264].

Показано, что РЭФР определяется в сперматогониях ящериц [43], альпак [171], в клетках Лейдига, миоидных клетках, сустентоцитах и сперматогенных клетках семенников половозрелых яков [71], неполовозрелых и половозрелых грызунов, обезьян и человека [280]. В сперматозоидах быка РЭФР локализуется преимущественно на мембране апикального полюса клетки [167]. Стоит отметить, что в нашем эксперименте РЭФР в клетках Сертоли и миоидных клетках не выявляется.

В семенниках крыс мРНК РЭФР определяется, начиная с 16 суток эмбрионального развития. На 16 сутки пренатального онтогенеза позитивное окрашивание на РЭФР локализуется в половых шнурах семенника, на 19 сутки слабая экспрессия определяется также в интерстициальных эндокриноцитах. С 1 по 5 день постнатального развития РЭФР определяется в предшественниках половых клеток (гоноцитах), клетках Сертоли и клетках Лейдига [83].

Экспрессия РЭФР зависит от стадии цикла сперматогенеза. Так, иммуногистохимически РЭФР выявляется в сперматогониях типа А, сперматоцитах I порядка в стадию пахитены и диплотены; поздние сперматиды максимально интенсивно окрашиваются на X-XII стадии цикла сперматогенеза, что указывает на участие ЭФР в регуляции определенных этапов сперматогенеза и согласуется с данными Yan Y.C. et al. [280].

В группе контрольных неполовозрелых крыс результаты иммуногистохимического выявления РЭФР не отличаются от такового у соответствующих интактных животных. Нами показано, что интенсивность иммуногистохимического окрашивания РЭФР в семенниках неполовозрелых крыс снижается к 8 неделе эксперимента, аналогично данным Tamada et al., согласно которым уровень мРНК РЭФР в семенниках пубертатных собак выше, чем у половозрелых животных [115]. Следовательно, ЭФР может быть вовлечен в созревание семенников крыс.

Множественная ампутация резцов неполовозрелых крыс не приводит к изменению количества иммунопозитивных сперматогоний, но вызывает уменьшение количества позитивных по РЭФР поздних сперматид в 1 мм² среза семенника в ранние сроки (2-4 неделя) эксперимента. Иммуноокрашивание сперматогоний по РЭФР у неполовозрелых крыс, подвергшихся множественной ампутации резцов, в ранние сроки эксперимента интенсивнее, чем у интактных крыс. Вероятно, усиление экспрессии РЭФР в сперматогониях вызвано снижением синтетической и секреторной активности GCT клеток поднижнечелюстных желёз неполовозрелых крыс.

РЭФР (ErbB1) является гликопротеином, обладающим тирозинкиназной активностью [20]. Связывание агониста с рецептором индуцирует его димеризацию и аутофосфорилирование субъединиц [55], что запускает механизм внутриклеточной трансдукции сигнала. Возможны следующие пути трансдукции сигнала: активация фосфолипазы C и протеинкиназы C, приводящие к высвобождению ионов кальция из внутриклеточных депо (PLC γ 1/ПКС); инициация работы фосфоинозитол-3-киназы и протеинкиназы B (PI3K/АКТ); а также запуск каскада киназ Ras/Raf/Mek/Erk, регулирующего работу митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) [101, 107, 110].

Показано, что в результате эндоцитоза комплекс ЭФР с его рецептором интернализируется и не подвергается деградации или рециклингу, а мигрирует в ядро [264], где связывается с АТ-богатыми последовательностями промоторов генов, таких как циклин D1, iNOS, B-Myb, COX-2 и др. [195, 277].

Проведение ложной операции, а также тотальной сиалоаденэктомии неполовозрелым крысам не вызывает изменений локализации РЭФР в семенниках. В результате удаления БСЖ наблюдается увеличение количества позитивных по РЭФР сперматогоний (3 нед.), что, вероятно, связано с усиленной пролиферацией этих клеток в ответ на гибель клеток сперматогенного эпителия на 1-4 неделе эксперимента. Показано, что *in vitro* ЭФР стимулирует пролиферацию, но не дифференцировку сперматогоний ящерицы [43]. ЭФР усиливает колонизацию сперматогоний *in vitro* [149].

Более высокая интенсивность иммуногистохимического окрашивания РЭФР в сперматогониях неполовозрелых сиалоаденэктомированных крыс указывает на усиление его экспрессии, вызванное депривацией ЭФР в результате удаления его основного источника – поднижнечелюстных слюнных желёз. Интенсивность иммуноокрашивания снижается в ходе эксперимента и не отличается от таковой у интактных животных с 4 недели после удаления БСЖ, что может быть вызвано компенсаторным увеличением выработки ЭФР в организме крыс другими источниками (эпителиоциты тонкого кишечника и канальцев нефрона).

Удаление БСЖ неполовозрелым крысам приводит к более позднему появлению в составе сперматогенного эпителия содержащих РЭФР поздних сперматид на фоне снижения общего количества поздних сперматид.

ЭФР является важным регулятором морфофункционального состояния семенников. В частности, ЭФР необходим для поддержания контактов клеток Сертоли со сперматогенными клетками на начальных стадиях восстановления семенников после повреждения [104]. Снижение экспрессии MARK4 (microtubule-associated protein (MAP)/microtubule affinity-regulating kinase) ассоциировано с разрывом апикального соединительного аппарата sustentоцита, что ведет к отделению поздних сперматид от клеток Сертоли [177].

ЭФР принимает участие в формировании органов репродуктивной системы грызунов. Так, у нокаутных по РЭФР мышей наблюдаются серьезные нарушения сперматогенеза [169], которые проявляются редукцией площади межканальцевой интерстициальной ткани, транзиторным снижением относительного количества

интерстициальных клеток в пренатальном периоде [225]. ЭФР повышает транскрипционную активность рецептора андрогенов путём посттрансляционной модификации корегуляторного протеина MAGE-11 [59]. Кроме того, показан стимулирующий эффект ЭФР на жизнеспособность, мембранную целостность и подвижность сперматозоидов барана [88]. Однако чрезмерная активация РЭФР клеток Сертоли у мышей SCARKO (Sertoli cell-selective androgen receptor knockout – мыши, нокаутные по рецептору андрогена клеток Сертоли) приводит к задержке сперматогенеза на уровне сперматоцитов [51]. Следовательно, как недостаток, так и избыточное влияние ЭФР вызывает морфофункциональные изменения семенников грызунов.

ЭФР также вовлечен в созревание и функционирование семенников человека. Показано, что содержание ЭФР в сыворотке крови значительно ниже у детей с крипторхизмом по сравнению со здоровыми мальчиками 5-9 и 10-14 лет [281]. На крысах с крипторхизмом продемонстрирован более эффективный результат орхиопексии при её комбинации с введением ЭФР [92].

Стоит отметить, что не только ЭФР, но также трансформирующий фактор роста α способен связываться с РЭФР. Известно, что трансформирующий фактор роста α оказывает влияние на рост, но не на морфогенез семенников мышинных эмбрионов [225, 244].

В семенниках половозрелых интактных крыс РЭФР иммуногистохимически выявляется в цитоплазме сперматогоний, поздних сперматид и клеток Лейдига, а также в ядрах сперматоцитов I порядка. Наркотизация диэтиловым эфиром контрольных половозрелых крыс не влияет на характер распределения и интенсивность иммунопозитивного окрашивания РЭФР в семенниках.

ЭФР действует непосредственно на половые клетки, рецепторы к нему обнаружены на плазмолемме и в цитоплазме сперматогоний и поздних сперматид. Выявление РЭФР варьирует в зависимости от стадии цикла сперматогенеза, в которой находится извитой семенной каналец, что согласуется с данными Bartlett J.M.S. et al. [61]. В отличие от Sun Y.-P. et al. мы наблюдали слабую

цитоплазматическую экспрессию РЭФР в интерстициальных эндокриноцитах семенников крыс [145].

Наибольшая интенсивность окрашивания наблюдается в цитоплазме сперматогоний и поздних сперматид, следовательно, данные клетки являются главными мишенями действия ЭФР в семенниках половозрелых крыс, как и у неполовозрелых животных.

Проведение многократной ампутации резцов половозрелым крысам не вызывает изменения количества иммунопозитивных сперматогоний, однако наблюдается снижение количества позитивных по РЭФР поздних сперматид в составе сперматогенного эпителия (2, 3 и 8 нед.), что сопровождается уменьшением общего количества поздних сперматид, а также снижением индекса сперматогенеза.

Проведение половозрелым животным ложной операции не влияет на локализацию РЭФР и количество иммунопозитивных клеток в семенниках крыс.

Проведение тотальной сиалоаденэктомии половозрелым крысам не приводит к изменению количества содержащих РЭФР сперматогоний в 1 мм² среза семенника. Удаление БСЖ половозрелым крысам приводит к усилению интенсивности иммуногистохимического выявления РЭФР в ранние сроки эксперимента, что связано со снижением выработки ЭФР в организме грызунов. Известно, что введение ФСГ мужчинам с задержкой сперматогенеза вызывает усиление интенсивности иммуногистохимического окрашивания РЭФР в сустентоцитах и половых клетках [125].

Следствием удаления БСЖ является уменьшение количества иммунопозитивных по РЭФР поздних сперматид (1-2 нед.), наблюдаемое на фоне снижения общего количества поздних сперматид на извитой семенной каналец.

Таким образом, ЭФР, связываясь со своим рецептором, действует на различные клеточные популяции семенников крыс, модулируя сперматогенез.

РЭФР обнаруживается и в клетках других органов репродуктивной системы, в частности, в придатке семенника (главных и базальных клетках эпителия протока придатка). У мужчин с азооспермией экспрессия РЭФР в клетках придатка

семенника снижена, что может быть причиной уменьшения уровня GJA1 (gap junction alpha-1 protein – $\alpha 1$ белка щелевых контактов) [110].

Наркотизация неполовозрелых крыс контрольной группы диэтиловым эфиром не вызывает ультраструктурных изменений клеток ацинусов, вставочных, исчерченных протоков, гранулярных извитых трубок и миоэпителиоцитов поднижнечелюстных желёз в исследуемые экспериментальные сроки. Следовательно, наблюдаемые ультраструктурные изменения эпителиоцитов поднижнечелюстных желёз крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, не вызваны стрессом или действием диэтилового эфира.

В результате многократной ампутации резцов неполовозрелым крысам в ранние сроки эксперимента (2-3 нед.) в цитоплазме клеток ацинусов наблюдается не сопровождающееся дезагрегацией рибосом расширение цистерн грЭПР, что является признаком его гиперплазии. Это согласуется с данными Савровой О.Б. [27]. Однако, на фоне усиления синтеза секрета, на 3-4 неделе наблюдаются признаки задержки его выделения: секрет накапливается в расширенных цистернах грЭПР и перинуклеарном пространстве, секреторные гранулы сливаются, их содержимое становится менее однородным. Изменения грЭПР и митохондрий (повышение электронной плотности матрикса) становятся необратимыми, так как элементы этих структур определяются в аутофагосомах и аутолизосомах клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов (3-4 нед.). Таким образом, явления гиперплазии сменяются позже дегенеративными изменениями эпителиоцитов ацинусов поднижнечелюстных желёз. Структура клеток ацинусов с 6 недели становится подобной таковой в интактной железе [254], что связано с восстановлением структуры железы после прекращения ампутации резцов.

В результате многократной ампутации резцов неполовозрелым крысам в составе внутридольковых протоков поднижнечелюстных желёз клетки, ультраструктурно соответствующие зрелым GCT клеткам, появляются позже, нежели у животных интактной и контрольной групп. В отличие от Савровой О.Б. [27], мы не наблюдали в GCT клетках гиперплазии цистерн грЭПР и расширения

его полостей – ультраструктурных изменений, соответствующих активации синтетических процессов в клетке, в ответ на многократную ампутацию резцов неполовозрелым животным. Небольшое количество секреторных гранул в цитоплазме GCT клеток, вероятно, не связано с усиленной наработкой и выделением БАВ, а является результатом угнетения синтетической деятельности клетки.

Механизмы, запускаемые многократной ампутацией резцов неполовозрелых крыс, вероятно, не направлены на изменение морфологии эпителиоцитов вставочных и исчерченных протоков, миоэпителиальных клеток.

Наркотизация половозрелых крыс диэтиловым эфиром не оказывает влияния на ультраструктуру клеток поднижнечелюстных желёз. Характер секрета в гранулах клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз половозрелых интактных и контрольных крыс меняется к концу эксперимента (12 нед.): он становится менее однородным, что может отражать возрастные изменения структуры слюнных желёз крыс.

Многократная ампутация резцов половозрелым крысам вызывает ультраструктурные изменения эпителиоцитов ацинусов, схожие с наблюдаемыми у неполовозрелых животных. Многократная ампутация резцов приводит к внутриклеточной гиперплазии (2 нед.), которая позже сменяется деструктивными и некротическими изменениями эпителиоцитов ацинусов (3-4 нед.). Усиление выработки секрета сопровождается его аккумуляцией, что может быть вызвано наработкой дефектного материала, от которого клетка не может избавиться, что приводит к аутофагии и некрозу [203]. Гибель клеток ацинусов поднижнечелюстных желёз половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, компенсируется, в частности, появлением в их составе двуядерных клеток (3-4 нед.). Нормализация структуры клеток ацинусов наблюдается с 6 недели эксперимента, что связано с компенсаторно-приспособительными возможностями организма. Однородность содержимого секреторных гранул снижается к концу эксперимента, что может быть обусловлено старением животных [268].

В результате многократной ампутации резцов половозрелым крысам на 2-4 неделе в составе гранулярных извитых трубок преобладают незрелые GCT клетки, содержащие небольшое количество секреторных гранул меньшего размера, чем у интактных и контрольных животных, что хорошо согласуется с данными гистологического и иммуногистохимического исследования. В клетках гранулярных извитых трубок наблюдается повышение электронной плотности матрикса митохондрий (2-3 нед.) – обратимое изменение, свидетельствующее о нарушении энергетического обмена. Таким образом, многократная ампутация резцов вызывает угнетение функциональной активности GCT клеток, которое нивелируется к 4 неделе эксперимента в результате активизации механизмов компенсации.

Наблюдаемое в эпителиоцитах исчерченных протоков неполовозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, уменьшение количества митохондрий (2-3 нед.) может свидетельствовать о нарушении выработки энергии, необходимой для транспортных процессов. Развитие компенсаторно-приспособительных реакций приводит к нормализации структуры клеток исчерченных протоков к 4 неделе эксперимента.

Отсутствие ультраструктурных изменений клеток вставочных протоков и миоэпителиоцитов подтверждает невовлеченность этих клеточных популяций в развитие гипертрофии БСЖ, вызванной проведением многократной ампутации резцов, что согласуется с имеющимися данными [4, 27].

Наркотизация неполовозрелых животных диэтиловым эфиром не вызывает изменений структуры sustentоцитов, сперматогенных клеток, интерстициальных эндокриноцитов в исследуемые сроки, тогда как многократная ампутация резцов приводит к вакуолизации цитоплазмы клеток Сертоли (2-3 нед.), что является наиболее общей формой реакции sustentоцитов на повреждение [82]. Наблюдаемые вакуоли представляют собой дилатированные компоненты грЭПР. Клетки Сертоли экспрессируют рецепторы к тестостерону и ФСГ и опосредуют гормональную регуляцию сперматогенеза [188, 219, 275]. Вакуолизация цитоплазмы клеток Сертоли сопровождается изменением их функции [82], что,

очевидно, вносит вклад в развитие дегенеративных изменений сперматогенных клеток в ранние сроки (2-3 нед.) после многократной ампутации резцов. Наблюдаемое повышение электронной плотности матрикса митохондрий сперматогоний является обратимым изменением, свидетельствующим о функциональном напряжении клетки [203]. В сперматоцитах и ранних сперматидах определяются более явные признаки альтерации (выраженная вакуолизация цитоплазмы, набухание и деструкция митохондрий), приводящие в ряде случаев к гибели клетки. Набухание митохондрий идентифицируется как расширение их матрикса, уменьшение количества крист, снижение электронной плотности матрикса и появление в нём везикулярных компартментов и миелиноподобных структур, которые могут затрагивать лишь один полюс органеллы [81]. Определяющиеся в составе сперматогенного эпителия клетки с деструктивными изменениями ядра и цитоплазмы по локализации и фенотипу соответствуют сперматоцитам и ранним сперматидам – они наиболее чувствительны к изменениям, вызванным многократной ампутацией резцов. Причиной деструктивных изменений сперматогенных клеток может быть прямое или опосредованное через сустентоциты или клетки Лейдига влияние снижения выработки эндокринных факторов БСЖ [44, 202, 271]. Нормализация ультраструктуры клеток Сертоли приводит, в свою очередь, к полноценному развитию половых клеток. Выраженность ультраструктурных изменений сперматоцитов и ранних сперматид снижается к 4 неделе эксперимента, когда становится возможным протекание фазы формирования с образованием поздних сперматид и сперматозоидов нормальной морфологии.

Половое созревание крыс связано с активизацией стероидогенеза в дефинитивной (пубертатной) популяции интерстициальных эндокриноцитов. Клетки Лейдига также чувствительны к действию многократной ампутации резцов: в ранние сроки эксперимента (2-3 нед.) наблюдаются ультраструктурные признаки деструкции (нарушение целостности плазмолеммы, повреждение митохондрий). Начальные этапы синтеза андрогенов протекают в митохондриях, последующие – в аЭПР. Повышение электронной плотности матрикса

митохондрий, расширение элементов аЭПР, отсутствие областей взаимодействия между вышеперечисленными органеллами свидетельствуют о низкой функциональной активности интерстициальных эндокриноцитов [30]. Позднее (4-6 нед.) структура клеток Лейдига нормализуется, однако в их цитоплазме наблюдается обилие липидных включений, которые практически не определяются в цитоплазме активно функционирующих интерстициальных эндокриноцитов крыс [39]. Показано, что увеличение размеров клеток Лейдига и площади митохондрий и элементов аЭПР приводит к усилению синтеза тестостерона [175, 250]. Ультраструктура клеток Лейдига животных, подвергшихся многократной ампутации резцов, нормализуется к 8 неделе эксперимента, тогда как площадь цитоплазмы остается сниженной, по сравнению с таковой у интактных и контрольных крыс, до конца эксперимента. Таким образом, многократная ампутация резцов неполовозрелым крысам приводит к замедлению становления функциональной активности дефинитивной популяции клеток Лейдига.

Ультраструктура sustentоцитов, сперматогенных клеток, интерстициальных эндокриноцитов ложнооперированных неполовозрелых животных не отличается от таковой у интактных крыс в экспериментальные сроки, что указывает на отсутствие значимого влияния наркоза и стресса, вызванного оперативным вмешательством, на морфофункциональное состояние семенников. Проведение тотальной сиалоаденэктомии неполовозрелым крысам вызывает неспецифические структурные изменения клеток Сертоли (вакуолизация цитоплазмы и набухание митохондрий), а также приводит к накоплению в цитоплазме большого количества липидных включений, вероятно, в результате фагоцитоза дегенерирующих половых клеток [184]. Вакуолизация цитоплазмы является ранним морфологическим индикатором повреждения клеток Сертоли и может отражать нарушение их метаболического баланса [210]. Помимо паракринных сигналов (ингибин, активин, антимюллеров гормон), регуляция сперматогенеза клетками Сертоли обеспечивается непосредственно через мембранное взаимодействие с развивающимися половыми клетками. Контакты между соседними клетками Сертоли, а также между сперматогенными клетками и

клеткой Сертоли и их динамическое изменение необходимы для адекватного протекания сперматогенеза [163, 177]. На фоне повреждения сустентоцитов, в ранние сроки после тотальной сиалоаденэктомии развиваются структурные изменения сперматогенных клеток, менее выраженные в сперматогониях, по сравнению со сперматоцитами и сперматидами. Интенсивность энергетических процессов в сперматогенных клетках при альтерации и деструкции митохондрий, безусловно, снижена. Кроме того, повреждение митохондрий сопряжено с наработкой активных форм кислорода и инициацией гибели клетки [22]. Вакуолизация цитоплазмы сперматоцитов и сперматид связана с расширением компонентов ЭПР и цистерн комплекса Гольджи. Вышеописанные изменения в части клеток приводят к гибели на 1-2 неделе после удаления БСЖ.

Появление в извитых семенных канальцах дву- и четырехъядерных ранних сперматид свидетельствует о нарушении второго мейотического деления и спермиогенеза в результате тотальной сиалоаденэктомии (1-4 нед.). Многоядерные сперматиды медленнее, чем погибшие клетки, фагоцитируются сустентоцитами, поэтому дольше определяются в сперматогенном пласте [217].

К началу полового созревания фетальные клетки Лейдига подвергаются обратному развитию, тогда как дефинитивные – приобретают функциональную активность: увеличиваются в размерах, накапливают митохондрии и элементы аЭПР [38]. Тотальная сиалоаденэктомия у неполовозрелых крыс вызывает структурные повреждения и уменьшение площади цитоплазмы клеток Лейдига, в связи с чем замедляется становление функциональной активности дефинитивной популяции интерстициальных эндокриноцитов, по сравнению с интактными и ложнооперированными животными. В результате тотальной сиалоаденэктомии развиваются деструктивные изменения (нарушение целостности плазмолеммы) клеток Лейдига (1-3 нед.). Повреждение митохондрий (1-3 нед.) делает невозможным протекание начальных, скорость-лимитирующих реакций синтеза андрогенов. В совокупности с расширением перинуклеарного пространства и везикул аЭПР, а также с накоплением мелких липидных включений в цитоплазме, фенотип интерстициальных эндокриноцитов крыс после удаления БСЖ

соответствует низкой функциональной активности (1-6 нед.) [103]. Известно, что андрогены играют важную роль в регуляции спермиогенеза и спермиации. Наблюдаемое в результате тотальной сиалоаденэктомии более позднее появление поздних сперматид и сперматозоидов в извитых семенных канальцах может быть связано с низкой синтетической активностью клеток Лейдига. Развитие компенсаторно-приспособительных механизмов приводит к нормализации структуры интерстициальных эндокриноцитов неполовозрелых крыс, подвергшихся тотальной сиалоаденэктомии, к 8 неделе, площади цитоплазмы – к 12 неделе эксперимента.

Наркотизация половозрелых крыс эфиром не вызывает развития структурных изменений в клетках извитых семенных канальцев и межканальцевой интерстициальной ткани семенников. В сустентоцитах половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, развиваются неспецифические ультраструктурные изменения (крупные дискретные везикулы в цитоплазме), возникающие в ответ на многие возмущающие факторы [82]. Известно, что клетки Сертоли контролируют запуск апоптоза, главным образом, сперматоцитов, вырабатывая FasL, действующий на Fas рецептор сперматоцитов. Уровень продукции FasL сустентоцитами изменяется при действии различных факторов [242]. В ответ на проведение многократной ампутации резцов половозрелым крысам развиваются выраженные деструктивные изменения клеток дифферона сперматозоида (2-3 нед.). Изменения структуры клеток Сертоли обратимы и полностью нивелируются к 4 неделе эксперимента. В цитоплазме сустентоцитов определяются фаголизосомы – фагоцитированные фрагменты разрушенных сперматогенных клеток.

В сперматогониях половозрелых крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов, наблюдается набухание митохондрий, которое в сперматоцитах сопровождается разрушением внутренней мембраны, образованием миелиноподобных структур в матриксе, что свидетельствует о нарушении энергетического обмена (2-3 нед.). Наши результаты согласуются с данными Creasy D. et al., что сперматоциты в пахитене наиболее уязвимы к действию

повреждающих факторов [210]. Повреждение митохондрий и вакуолизация цитоплазмы наблюдаются также в ранних сперматидах (2-3 нед.). В отдельных сперматоцитах и сперматидах определяются ультраструктурные признаки гибели. Апоптотическая гибель половых клеток может запускаться, в частности, при низкой концентрации тестостерона [210].

Множественная ампутация резцов у половозрелых крыс приводит к повреждению клеток Лейдига (2-3 нед.): наблюдается нарушение целостности плазматической мембраны, уменьшение количества митохондрий и расширение элементов аЭПР, что свидетельствует о низкой функциональной активности клеток [30]. Известно, что уменьшение размеров клеток Лейдига и удельного объёма их органелл наблюдается, в частности, при крипторхизме и сопровождается угнетением стероидогенеза [182]. Для клеток Лейдига в функционально активном состоянии характерны участки взаимодействия структур аЭПР, митохондрий и липидных включений [10, 182], которые редко наблюдаются в ранние сроки (2-3 нед.) после множественной ампутации резцов. Развитие комплекса приспособительных реакций в ответ на множественную ампутацию резцов приводит к нормализации структуры интерстициальных эндокриноцитов (с 6 нед.) – в меньшие сроки, чем у неполовозрелых крыс, подвергшихся аналогичному воздействию.

Наркотизация золетилом и проведение ложного вмешательства половозрелым крысам не вызывает ультраструктурных изменений sustentоцитов, сперматогенных клеток и интерстициальных эндокриноцитов. Напротив, тотальная сиалоаденэктомия у половозрелых крыс вызывает развитие вакуолизации цитоплазмы клеток Сертоли (1-4 нед.). Находящиеся за гематотестикулярным барьером сперматогенные клетки полностью зависят от sustentоцитов, которые снабжают их нутриентами и продуцируют регуляторные факторы [267]. Альтерация клеток Сертоли влечет за собой вторичные проявления [82], которые заключаются в дегенерации герминативных клеток (1-4 нед.), образовании многоядерных сперматид (1-2 нед.). В сперматоцитах и ранних сперматидах (1-4 нед.) наблюдается набухание митохондрий, расширение цистерн

грЭПР, комплекса Гольджи. Ультраструктурные изменения в части сперматоцитов и ранних сперматид становятся необратимыми, что приводит к их гибели.

Тотальная сиалоаденэктомия вызывает ультраструктурные изменения клеток Лейдига половозрелых крыс (1-2 нед.), уменьшение площади ядра и цитоплазмы, указывающие на снижение их стероидогенной активности. Объем митохондрий и аЭПР положительно коррелирует с продукцией интерстициальными эндокриноцитами тестостерона [175]. Нарушение целостности плазматической мембраны, слабое развитие цитоплазмы, уменьшение количества митохондрий свидетельствуют о сниженной функциональной активности клеток Лейдига [37] в ранние сроки после удаления БСЖ. Андрогены необходимы для протекания мейоза и спермиогенеза [51], продукция канальцевой жидкости клетками Сертоли является андрогензависимым процессом [275]. Известно, что как подавление [152], так и чрезмерная активация стероидогенеза в клетках Лейдига приводят к усилению окислительного стресса в семенниках [135]. Снижение тестикулярной концентрации тестостерона ингибирует экспрессию в семенниках ферментов антиоксидантной защиты, что приводит к усилению перекисного повреждения сперматогенных клеток, инициируя апоптотическую гибель половых клеток [46, 272]. Нормализация структуры интерстициальных эндокриноцитов связана с развитием компенсаторно-приспособительных реакций после удаления БСЖ, в частности, с выработкой ряда БАВ слюнных желёз другими органами (двенадцатиперстная кишка, почки, печень и др.).

Очевидно, что экзосекрет БСЖ (слюна) является многокомпонентной системой, которая участвует в различных непищеварительных функциях, таких как химическая коммуникация, обеспечение неспецифической резистентности, репарации тканей и др. [199]. Однако, эндокринная секреция БСЖ ряда БАВ изучена в гораздо меньшей степени и представляет значительный интерес для исследователей.

Несмотря на развитие гипертрофии БСЖ в результате многократной ампутации резцов, в семенниках неполовозрелых и половозрелых животных в ранние сроки

наблюдаются признаки дегенерации канальцев (наличие сперматогенных клеток с морфологическими признаками гибели, многоядерных сперматид). Это объясняется тем, что в результате многократной ампутации резцов признаки гипертрофии наблюдаются лишь в эпителиоцитах ацинусов поднижнечелюстных желёз, тогда как GST клетки, являющиеся источником ЭФР, ФРН, ФРФ и др., оказываются менее развитыми, чем у интактных животных. Нами показано, что именно гранулярные извитые трубки являются структурами, обеспечивающими влияние БСЖ на семенники крыс. Количество иммунопозитивных GST клеток остается сниженным в результате многократной ампутации резцов на всем протяжении эксперимента. Изменения структуры и морфометрических показателей семенников в ответ на многократную ампутацию резцов, дольше сохраняются в группе неполовозрелых животных. Кроме того, на органы репродуктивной системы самцов грызунов влияют и другие БАВ, например, сиалорфин и паротин, продуцируемые клетками ацинусов БСЖ. Комплексная оценка выработки и секреции БАВ при гипертрофии БСЖ, вызванной многократной ампутацией резцов, является предметом дальнейших исследований.

Тотальная сиалоаденэктомия вызывает одинаковые по направленности изменения в семенниках половозрелых и неполовозрелых животных, связанные с уменьшением концентрации биологически активных факторов БСЖ, в частности ЭФР, в плазме крови [95]. Гистологические и ультраструктурные изменения sustentоцитов, интерстициальных эндокриноцитов и сперматогенных клеток, вызванные удалением БСЖ, дольше определяются в группе неполовозрелых животных. Изменения морфометрических показателей сиалоаденэктомированных неполовозрелых животных нивелируются к 10-12 неделе, половозрелых крыс – к 8 неделе эксперимента.

Изменения в семенниках после тотальной сиалоаденэктомии или многократной ампутации резцов заключаются в нарушении протекания мейоза II и спермиогенеза, более выражены у неполовозрелых крыс, что объясняется вовлеченностью БСЖ в процесс дифференцировки органов репродуктивной системы самцов, в частности, посредством модуляции активности рецепторов

андрогенов [59]. Стоит отметить, что удаление БСЖ, также как проведение многократной ампутации резцов, замедляет становление функциональной активности дефинитивной популяции клеток Лейдига.

Многоядерные сперматиды, клетки с признаками деструкции обнаруживаются как в результате тотальной сиалоаденэктомии, так и многократной ампутации резцов, однако в большем количестве определяются после удаления БСЖ, тогда как диаметр извитых семенных канальцев и их просвета дольше сохраняется уменьшенным у крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов.

Таким образом, более выражены структурные изменения в семенниках крыс после тотальной сиалоаденэктомии. Однако, к концу эксперимента морфофункциональные изменения семенников, развивающиеся в ответ на удаление БСЖ или моделирование их гипертрофии путём многократной ампутации резцов, полностью нивелируются. Возможно, это объясняется компенсаторно-приспособительными механизмами, в частности, увеличением синтеза биологически активных факторов БСЖ другими источниками в организме крыс. В пищеварительном тракте, помимо БСЖ, источником ЭФР являются эпителиоциты бруннеровых желёз, клетки Панета и бокаловидные клетки [109, 224]. У новорожденных крысят позитивное иммуногистохимическое окрашивание наблюдается в проксимальных канальцах нефрона, которое постепенно снижается с возрастом. В почках взрослых крыс высокая концентрация мРНК ЭФР обнаруживается в толстой восходящей части петли Генле и в нефроцитах дистальных извитых канальцев нефрона [284].

ВЫВОДЫ

1. У неполовозрелых крыс в результате моделирования гипертрофии больших слюнных желёз путём многократной ампутации резцов в семенниках определяется комплекс морфофункциональных изменений (снижение морфометрических показателей, деструктивные изменения сперматогенных клеток, признаки альтерации сустентоцитов и интерстициальных эндокриноцитов), который сохраняется на протяжении эксперимента и приводит к задержке становления сперматогенеза и стероидогенеза.
2. Моделирование гипертрофии больших слюнных желёз путём многократной ампутации резцов половозрелым крысам вызывает менее выраженные, по сравнению с неполовозрелыми животными, структурные изменения семенников (повреждение сперматогенных клеток, сустентоцитов и интерстициальных эндокриноцитов), которые нивелируются к 12 неделе эксперимента.
3. Тотальная сиалоаденэктомия у неполовозрелых крыс приводит к структурно-функциональным изменениям в семенниках (снижение морфометрических показателей, а также альтерация сустентоцитов, интерстициальных эндокриноцитов и сперматогенных клеток) и замедлению становления сперматогенной и стероидогенной функции, выраженность которых снижается к 12 неделе эксперимента.
4. Тотальная сиалоаденэктомия у половозрелых крыс вызывает однонаправленные, но менее выраженные, чем у неполовозрелых животных, морфофункциональные изменения в семенниках, которые полностью нивелируются к 10 неделе эксперимента.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

аЭПР – агранулярный эндоплазматический ретикулум

БСЖ – большие слюнные железы

БАВ – биологически активные вещества

грЭПР – гранулярный эндоплазматический ретикулум

ЛГ – лютеинизирующий гормон

РЭФР – рецептор эпидермального фактора роста

ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФРН – фактор роста нервов

ЭФР – эпидермальный фактор роста

AQP 5 (aquaporin 5) – аквапорин 5

CSP 1 (common salivary protein 1) – общий белок слюны 1

GCT (granular convoluted tubule) – гранулярные извитые трубки

GID (granular intercalated duct) – гранулярные вставочные протоки

PRP (proline-rich proteins) – пролин-богатые белки

SMG-T (submandibular gland peptide-T) – T-пептид поднижнечелюстной железы

SMR (submandibular rat 1) – поднижнечелюстной белок крысы 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия (руководство) / Г.Г. Автандилов. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Амерханов, М.В. Клиника, диагностика и лечение сиаладеноза у больных с хроническим простатитом (экспериментально-клиническое исследование): дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21 / Амерханов Михаил Викторович. – М., 2002. – с. 164.
3. Афанасьев, В.В. Значение поднижнечелюстных слюнных желёз для организма / В.В. Афанасьев, М.А. Полякова, Р.С. Степаненко // Стоматология. – 2011. – Т. 90. – №. 3. – С. 70-71.
4. Бабаева, А.Г. Многократная ампутация нижних резцов и феномены гипертрофии слюнных желёз и семенников / А.Г. Бабаева., Н.В. Юдина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1977. – Т. 78. – № 8. – С. 220-221.
5. Бабаева, А.Г. Структура, функция и адаптивный рост слюнных желёз / А.Г.Бабаева, Е.А. Шубникова. – М.: МГУ, 1979. – 192 с.
6. Гуцол, А.А. Практическая морфометрия органов и тканей: для врачей патологоанатомов / А.А. Гуцол, Б.Ю. Кондратьев. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1988. - 136 с.
7. Денисов, А.Б. Механизмы патологических и приспособительных процессов при заболеваниях слюнных желёз: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16 / Денисов Аркадий Борисович. – М., 1995. – с. 45.
8. Дисперсная эндокринная система и концепция APUD / И.В. Мильто, И.В. Суходоло, Е.А. Геренг и др. // Морфология. – 2011. – Т. 139. – №. 2. – С. 80-88.
9. Елинов, Н.П. Справочник по лекарственным препаратам с рецептурой / Н.П. Елинов, Э.Г. Громова, Д.Н. Синев. — СПб.: Гиппократ, 1994. — с. 768.
- 10.Интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига) семенников в постнатальном онтогенезе млекопитающих / Н.Н. Шевлюк, Е.В. Блинова, Д.А. Боков и др. // Вопросы морфологии XXI века. – 2010. – С. 192-195.

11. Капельян, В.Д. Клиника, диагностика и лечение сиаладеноза у больных с заболеваниями мужских половых желез (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.21 / Капельян Владимир Дмитриевич. – М., 2001 – с. 24.
12. Карпук, И.Ю. Роль белков слюны в мукозальном иммунитете / И.Ю. Карпук // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – №. 4. – С. 79-93.
13. Кащенко, С.А. Морфологический анализ сперматогенеза половозрелых крыс / С.А. Кащенко // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Т. 8. – № 4. – С. 76-77.
14. Коноваленко, Ю.А. Роль слюнных желёз в регуляции эритропоэза / Ю.А. Коноваленко, М.А. Медведев, Н.М. Кротенко // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 6. – С. 50-51.
15. Коржевский, Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – Спб.: СпецЛит, 2010. - 95 с.
16. Лабораторные животные: содержание, разведение, использование в эксперименте: 3 изд. / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – Киев: Выща школа, 1983. – 378 с.
17. Левицкий А.П. Пищеварительные ферменты слюнных желёз: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.21 / Левицкий Анатолий Павлович. – Одесса, 1974. – с. 53.
18. Медведев, М.А. Взаимосвязи различной функциональной активности слюнных желёз и системы эритрона у белых крыс / М.А. Медведев, Ю.А. Коноваленко, Н.М. Кротенко // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – Т. 43. – №. 2. – С. 1-8.
19. Микроскопическая техника: Руководство / под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
20. Молдогазиева, Н.Т. Альфа-фетопротеин и факторы роста. Структурно-функциональные взаимоотношения и аналогии / Н.Т. Молдогазиева, А.А. Терентьев // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 99-148.

21. Морфологическая характеристика биоптатов яичка при бесплодии / Е.А. Дубова, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова и др. // Архив патологии. – 2012. – Т. 74. – № 6. – С. 8-12.
22. Новиков, В.Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – № 12. – С. 13-21.
23. Носков, В.Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике (обзор литературы) / В.Б. Носков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 14-16.
24. Осиков, М.В. Современные представления о гемостазиологических эффектах эритропоэтина / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – Р.196-200.
25. Регламентация экспериментов на животных: этика, законодательства, альтернативы / под ред. Н.А. Горбуновой. – М.: Молодая гвардия, 1998. – 341 с.
26. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Издание 3-е, дополненное и переработанное / под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина - Казань, 2004. - 456 с.
27. Саврова, О.Б. Цитологический анализ секреторного эпителия подчелюстных слюнных желёз крысы, гипертрофированных под влиянием повторных ампутаций нижних резцов / О.Б. Саврова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1976. – Т. 3. – С. 376-377.
28. Седокова, М.Л. Периодическая моторная деятельность желудка при нарушении функции слюнных желёз в раннем постнатальном онтогенезе собаки / М.Л. Седокова // Вестник науки Сибири. – 2015. – №. Спецвыпуск. – С. 314-318.
29. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко, К.С. Непорада. – Томск: изд-во НТЛ, 2002. – 124 с.

30. Сравнительный анализ действия некоторых специфических факторов гетерогенной среды техносферы на половые железы самцов (морфологическое исследование) / Д.А. Боков, Н.Н. Шевлюк, Л.Л. Демина // Вестник ОГУ. – 2009. – № 6. – С. 82-85.
31. Степаненко, Р.С. Оценка состояния слюнных желёз у мужчин при гипогонадизме и его лечении: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Степаненко Роман Сергеевич. – М., 2014. – с. 23.
32. Стимуляция посттравматической регенерации седалищного нерва крысы с помощью плазмиды, экспрессирующей сосудистый эндотелиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов / Р.Ф. Масгутов, И.И. Салафутдинов, А.А. Богов и др. // Гены и клетки. – 2011. – Т. 6. – №. 3.
33. Сукманский, О.И. Биологически активные вещества слюнных желёз / О.И. Сукманский. К.: Здоровье, 1991. 112 с.
34. Суходоло, В.Д. Периодическая деятельность главных пищеварительных желёз / В.Д. Суходоло, И.В. Суходоло – – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987. - 155 с.
35. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: руководство / Д.Э. Коржевский, О.В. Кирик, М.Н. Карпенко и др.; под ред. Д.Э. Коржевского. - Спб.: СпецЛит, 2012. - с. 110.
36. Ухов Ю.И. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников / Ю.И. Ухов, А.Ф. Астраханцев // Арх. анат., гист. и эмбр. – 1983. – Т. 84. – №. 3. – С. 66-72.
37. Шевлюк Н.Н. Клетки Лейдига семенников позвоночных (онтогенез, ультраструктура, цитофизиология, факторы и механизмы регуляции) / Н.Н. Шевлюк, А.А. Стадников. – Оренбург: Издательство ОрГМА, 2010. 484 с.
38. Шевлюк, Н.Н. Сравнительная морфофункциональная характеристика клеток Лейдига семенников млекопитающих (светооптические, ультраструктурные и иммуноцитохимические аспекты) / Н.Н. Шевлюк // Известия ОГАУ. – 2008. – Т. 4. – № 20-1. С. 17-19.

39. Шевлюк, Н.Н. Сравнительная морфофункциональная характеристика эндокриноцитов семенников позвоночных (онтогенез, сезонные изменения, действие экстремальных факторов): автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.00.23 / Шевлюк Николай Николаевич. – М., 1997. – с. 40.
40. Щипский, А.В. О патогенезе сиаладеноза и сиаладенита по данным экспериментальных исследований / А.В. Щипский, В.В. Афанасьев, А.Б. Денисов // Пародонтология. – 2005. – №. 3. – С. 78-84.
41. A Comparison of the Effects of Repeated Anaesthesia with Ether or Isoflurane in Rats / M. C. Chassagne, J. Descotes, B. Heritier-Pingeon et al. // *Comp Haematol Int.* – 2000. – Vol. 10. – P. 126-131.
42. A mouse caries model and evaluation of AQP5–/–knockout mice / D.J. Culp, R.Q. Quivey, W.H. Bowen et al. // *Caries Res.* – 2005. – Vol. 39. – №. 6. – P. 448-454.
43. Abe, K. Epidermal growth factor mediates spermatogonial proliferation in newt testis / K. Abe, K. Eto, S. Abe // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 7-20.
44. Ablation of submandibular salivary glands in rats provokes a decrease in plasma luteinizing hormone levels correlated with morphological changes in Leydig cells / R. Boyer, R. Escola, M.T. Bluet-Pajot et al. // *Arch Oral Biol.* – 1990. – Vol. 35. – № 8. – P. 661-666.
45. Acute and chronic adrenergic stimulation of submandibular salivary glands. Effects on the endocrine function of epidermal growth factor in mice / G. Camprecios, M. Navarro, M. Soley et al. // *Growth Factors.* – 2009. – Vol. 27. – P. 300-308.
46. Aitken, R.J. Antioxidant systems and oxidative stress in the testes / R.J. Aitken, S.D. Roman // *Oxid Med Cell Longev.* – 2008. – Vol. 1. – № 1. – P. 15-24.
47. Aloe, L. Evidence of a role for nerve growth factor in the effect of sialoadenectomy on body temperature of parasite-infected mice / L. Aloe, R. Moroni, F. Angelucci // *Arch Oral Biol.* – 1996. – Vol. 41. – №. 1. – P. 21-26.

48. Altered secretion and processing of epidermal growth factor in adrenergic-induced growth of the rat submandibular gland / J. Thulesen, M.V. Bor, S. Thulesen et al. // *Regul Pept.* – 2002. – Vol. 106. – P. 105-114.
49. Amano, O. Cell growth factors in salivary glands / O. Amano, S. Iseki // *Microscope.* – 2005. – Vol. 40. – P. 1-6.
50. Anatomy and Histology of Rodent and Human Major Salivary Glands / O. Amano, K. Mizobe, Y. Bando et al. // *Acta Histochem Cytochem.* – 2012. – Vol. 45. – № 5. – P. 241-250.
51. Androgen receptor in Sertoli cells regulates DNA double-strand break repair and chromosomal synapsis of spermatocytes partially through intercellular EGF-EGFR signaling / S.-R. Chen, X.-X. Hao, Y. Zhang et al. // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – № 14. – P. 18722-18735.
52. Androgen regulation of SMR2 gene expression in rat submandibular gland: evidence for a graded but not a binary response / J.F. Huaulme, Y. Courty, F. Rougeon et al. // *J Histochem Cytochem.* – 2003. – Vol. 51. – №. 10. – P. 1317-1329.
53. Angeletti, P.U. Androgen-dependent esterase activity in the mouse submaxillary gland / P.U. Angeletti, R. Angeletti // *Biochim Biophys Acta.* – 1967. – Vol. 136. – P. 187-189.
54. Aquaporin-5 (AQP5), a water channel protein, in the rat salivary and lacrimal glands: immunolocalization and effect of secretory stimulation / T. Matsuzaki, T. Suzuki, H. Koyama et al. // *Cell Tissue Res.* – 1999. – Vol. 295. – P. 513-521.
55. Architecture and membrane interactions of the EGF receptor / A. Arkhipov, Y. Shan, R. Das et al. // *Cell.* – 2013. – Vol. 152. – P. 557-569.
56. Arcieri, R.M. Influence of Salivary Glands Extirpation on Procreation in Rats / R.M. Arcieri, C. Martinelli // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1977. – Vol. 121. – P. 105-110.
57. Assay of trypsin-like protease in rat submandibular saliva and gland / K. Ikeno, T. Ikeno, H. Kuzuya et al. // *Arch Oral Biol.* – 1986. – Vol. 31. – №. 6. – P. 357-361.

58. Atrial Natriuretic Peptide presence in parotid gland of human fetus at 13th week of development and in adult man L. Lipari, E.V. Farina, M. Buscemi et al. // *Folia Histochem Cyto.* – 2013. – Vol. 51. – №. 1. – P. 55-58.
59. Bai, S. Epidermal Growth Factor-Dependent Phosphorylation and Ubiquitinylation of MAGE-11 Regulates Its Interaction with the Androgen Receptor / S. Bai, E.M. Wilson // *Mol Cell Biol.* – 2008. – Vol. 28. – № 6. – P. 1947-1963.
60. Barka, T. Biologically active polypeptides in submandibular glands / Barka T. // *J Histochem Cytochem.* – 1980. – Vol. 28. – №. 8. – P. 836-859.
61. Bartlett, J.M.S. Regulation of Insulin-Like Growth Factor I and Stage-Specific Levels of Epidermal Growth Factor in Stage Synchronized Rat Testes / J.M.S. Bartlett, J. Spiteri-Grech, E. Nieschlag // *Endocrinology.* – 1990. – Vol. 127.– № 2. – P. 747-758.
62. Basic fibroblast growth factor in rat salivary glands / O. Amano, Y. Yoshitake, K. Nishikawa et al. // *Cell Tissue Res.* – 1993. – Vol. 273. – P. 467-474.
63. Bedi, G.S. The effect of adrenergic agonists and antagonists on the expression of proteins in rat submandibular and parotid glands / G.S. Bedi // *Crit Rev Oral Biol Med.* – 1993. – Vol. 4. – №. 3. – P. 565-571.
64. Berruti, G. The Dynamic of the Apical Ectoplasmic Specialization between Spermatids and Sertoli Cells: The Case of the Small GTPase Rap1 [Электронный ресурс] / G. Berruti, C. Paiardi // *BioMed Research International.* – 2014. – Vol. 2014. № 635979. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/635979/>.
65. Bhattacharyya, J. Submaxillary Gland Factors Alter Uterine Weight And Peroxidase Activity In Mice / J. Bhattacharyya, K. Das, A.G. Datta // *Thai Journal of Physiological Sciences.* – 2005. – Vol. 18. – P. 28-34.
66. Bhopale, L.P. Sialoadenectomy effect on sublingual gland of male mice (*Mus Musculus*) / L.P. Bhopale, M.V. Walvekar, P.P. Sarvalkar // *Bionano Frontier.* – 2011. – Vol. 4. – № 2. – P. 240-243.

67. Biological activity of immunoreactive insulin-like activity extracted from rat submandibular gland / M. Taouis, D. Deville de Periere, D. Hillaire-Buys et al. // *Am J Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. E277–E282.
68. Bodare, R.D. Effect of salivary adenectomy of the pregnant mother on testicular lactase dehydrogenase in mice / R.D. Bodare, M.M. Pillai // *Int J Biol Med Res.* – 2013. – Vol. 3. – P. 2560-2564.
69. Booth, W.D. Sexual dimorphism in the submaxillary gland of the pig / W.D. Booth, M.F. Hay, H. M. Dott // *J Reprod Fert.* – 1973. – Vol. 33. – P. 163-166.
70. Boyko, J. Influence of age, ovariectomy and submandibular-sublingual sialoadenectomy on submandibular gland metabolism in sexually mature and immature female rats / J. Boyko, E.J. Zebrowski // *Arch Oral Biol.* – 1972. – Vol. 17. – №. 7. – P. 1021-1028.
71. Breitbart, H. Role and regulation of EGFR in actin remodeling in sperm capacitation and the acrosome reaction / H. Breitbart, N. Etkovitz // *Asian J Androl.* – 2011. – Vol. 13. – P. 106-110.
72. Busch, L. Castration decreases amylase release associated with muscarinic acetylcholine receptor downregulation in rat parotid gland / L. Busch, E. Borda // *Br J Pharmacol.* – 2003. – Vol. 139. – №. 2. – P. 399-407.
73. Characterization of common salivary protein 1, a product of rat submandibular, sublingual, and parotid glands / L.R. Girard, A.M. Castle, A.R. Hand et al. // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268. – №. 35. – P. 26592-26601.
74. Characterization of epidermal growth factor in mouse testis / B. Radhakrishnan, B.O. Oke, V. Papadopoulos et al. // *Endocrinology.* – 1992. – Vol. 131. – P. 3091-3099.
75. Characterization of natriuretic peptide receptors in the rat parotid / T. Nashida, A. Imai, H. Shimomura // *IUBMB Life.* – 1996. – Vol. 40. – №. 1. – P. 111-118.
76. Chronic stress induces neurotrophin-3 in rat submandibular gland / J. Saruta, M. Iida, Y. Kondo et al. // *Yonsei medical journal.* – 2012. – Vol. 53. – №. 6. – P. 1085-1092.

77. Cohen, S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal / S. Cohen // *J Biol Chem.* – 1962. – Vol. 237. – №. 5. – P. 1555-1562.
78. Comparative image analysis of EGF immunoreaction in rat submandibular gland using 3,3'-diaminobenzidine with metal enhancer substrate / Y. Tajima, M. Kawasaki, J. Ohno et al. // *Biotech Histochem.* – 2000. – Vol. 75. – P. 15-18.
79. Comparative ultrastructure of intercalated ducts in major salivary glands: a review / B. Tandler, T. Nagato, K. Toyoshima et al. // *Anat Rec.* – 1998. – Vol. 252. – P. 64–91.
80. Contributions of intercalated duct cells to the normal parenchyma of submandibular glands of adult rats / Y.G. Man, W.D. Ball, L. Marchetti et al. // *Anat Rec.* – 2001. – Vol. 263. – №. 2. – P. 202-214.
81. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis / M.G. Sun, J. Williams, C. Munoz-Pinedo et al. // *Nat Cell Biol.* – 2007. – Vol. 9. – № 9. – P. 1057-1065.
82. Creasy, D.M. Pathogenesis of male reproductive toxicity / D.M. Creasy // *Toxicol Pathol.* – 2001. – Vol. 29. – № 1. – P. 64-67.
83. Cupp, A.S. Expression, action, and regulation of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor during embryonic and perinatal rat testis development / A.S. Cupp, M.K. Skinner // *J Androl.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1019-1029.
84. Dayan, D. Effect of salivary gland hypofunction on the healing of extraction wounds: a histomorphometric study in rats / D. Dayan, L. Bodner, I. Horowitz // *J Oral Maxillofac Surg.* – 1992. – Vol. 50. – №. 4. – P. 354-358.
85. de Rooij, D.G. All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask / D.G. de Rooij, L.D. Russell // *J Androl.* – 2000. – Vol. 21. – P. 776-798.
86. Dean, D.H. Decreased plasma testosterone and total thyroxine in desalivated male rats / D.H. Dean, R.N. Hiramoto // *J Physiol Pharmacol.* – 1984. – Vol. 62. – №. 5. – P. 565-568.

- 87.Declue, A.E. FEG-COOH tripeptide attenuates allergen-induced eosinophilic airway inflammation in a model of feline asthma / A.E. Declue, E.K. Schooley, C.R. Reiner // *J Vet Intern Med.* – 2007. – Vol. 3. – P. 607-607.
- 88.Demonstration of the effect of epidermal growth factor on ram sperm parameters using two fluorescent assays / A.V. Makarevich, E. Kubovicova, A.V. Sirotkin et al. // *Vet Med.* – 2010. – Vol. 55. – P. 581-589.
- 89.Dodds, M.W. Health benefits of saliva: a review / M.W. Dodds, D.A. Johnson, C.K. Yeh // *J Dent.* – 2005. – Vol. 33. – № 3. – P. 223-233.
- 90.Dorostghoal, M. Stereological analysis of Wistar rat testis during early post-natal development / M. Dorostghoal, F. Sorooshnia, A. Zardkaf // *Anat Histol Embryol.* – 2011. – Vol. 40. – P. 89-94.
- 91.Effect of a Traditional Herbal Prescription, Kyung-Ok-Ko, on Male Mouse Spermatogenic Ability after Heat-Induced Damage [Электронный ресурс] / D.-S. Hwang, H.G. Kim, S. Park et al. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2015. – Vol. 2015. – № 950829. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/950829/>.
- 92.Effect of Epidermal Growth Factor on Spermatogenesis in the Cryptorchid Rat / S Kurokawa, Y. Kojima, K. Mizuno et al. // *J Urol.* – 2005. – Vol. 174.– № 6. – P. 2415-2419.
- 93.Effect of sialoadenectomy and epidermal growth factor administration on liver regeneration after partial hepatectomy / L. Lambotte, A. Saliez, S. Triest et al. // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25. – №. 3. – P. 607-612.
- 94.Effect of sialoadenectomy and synthetic human urogastrone on healing of chronic gastric ulcers in rats / P.S. Olsen, S.S. Poulsen, K. Therkelsen et al. // *Gut.* – 1986. – Vol. 27. – P. 1443-1449.
- 95.Effect of Sialoadenectomy on the Level of Circulating Mouse Epidermal Growth Factor (mEGF) and on the Reproductive Function in Male Mice / N. Tokida, I. Shinoda, M. Kurobe et al. // *J Clin Biochem Nutr.* – 1988. – Vol. 5. – № 3. – P. 221-229.

96. Effect of sildenafil (Viagra) on epidermal growth factor expression in submandibular gland of diabetic male rats: histological and immunohistochemical study / D.A. El-Gamal, A.A. Mohamed, S.A. Abdel-Maksoud et al. // *Egyptian Journal of Histology*. – 2011. – Vol. 34. – №. 2. – P. 403-414.
97. Effect of Total Submandibular Sialoadenectomy on the Preputial and Bulbourethral Glands of Sexually Mature Rats [Электронный ресурс] / M.C.T. de Luna, J.L. Lucero, A.L.E. Austria et al. // *Philippine Journal of Veterinary Medicine*. – 2010. – Vol. 46. – №. 2. – Режим доступа: <http://ejournals.ph/form/cite.php?id=3669>.
98. Effects of epidermal growth factor on sperm content and motility of rats with surgically induced varicoceles / D. Cheng, X.M. Zheng, S.W. Li et al. // *Asian J. Androl.* – 2006. – Vol. 8. – №. 6. – P. 713-717.
99. Effects of the ablation of the submaxillary gland on the rat testis / A. Pellegrini, G. Conte, M.P. Ricciardi // *Z Mikrosk Anat Forsch.* – 1987. – Vol. 102. – №. 5. – P. 760-768.
100. Effects of Total Mandibular Sialoadenectomy on the Biometry and Histologic Features of the Ovary of Rats / J.V. Bariuan, J.M.H.J. Uychocho, T.M.A. Collantes et al. // *Philipp. J. Vet. Med.* – 2013. – Vol. 50. – P. 90-96.
101. EGF-receptor specificity for phosphotyrosine-primed substrates provides signal integration with Src / M.J. Begley, C.H. Yun, C.A. Gewinner et al. // *Nat Struct Mol Biol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 983-990.
102. Electrical stimulation of the parotid gland increases amylase of parotid duct-ligated rats / M.Iijima, T. Ikeno, K. Ikeno et al. // *Jpn J Oral Biol.* – 1982. – Vol. 24. – P. 1040-1042.
103. Endocrine Disruptors and Leydig Cell Function [Электронный ресурс] / K. Svechnikov, G. Izzo, L. Landreh et al. // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2010. – Vol. 2010. № 684504. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/684504/>.
104. Endogenous EGF maintains Sertoli germ cell anchoring junction integrity and is required for early recovery from acute testicular ischemia/reperfusion

- injury / S. Zhang, Y. Zeng, J. Qu et al. // *Reproduction*. – 2013. – Vol. 145 – P. 177-189.
105. Endothelin expression in salivary gland / M. Mori, M. Namba, Y. Muramatsu et al. // *Oral Science International*. – 2011. – Vol. 8. – №. 1. – P. 7-10.
106. Enzymatic Acylation of Mucus Glycoprotein in Rat Salivary Glands / Y.H. Liao, J. Zielinski, S.R. Carter et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1987. – Vol. 494. – №. 1. – P. 345-347.
107. Epidermal growth factor and insulin inhibit cell death in pancreatic beta cells by activation of PI3-kinase/AKT signaling pathway under oxidative stress / H. Maeda, K.G. Rajesh, H. Maeda et al. // *Transplant Proc*. – 2004. – Vol. 36. – P. 1163-1165.
108. Epidermal growth factor receptor (EGFR) immunolocalization in the sialoadenectomized rat ovaries / M. Ketani, C.Kaloglu, S. Ketani et al. // *Biotechnol. & Biotechnol Eq*. – 2004. – Vol. 18. – P. 135-140.
109. Epidermal growth factor receptor of the intestinal enterocyte / L.A. Scheving, R.A. Shiurba, T.D. Nguyen et al. // *JBC*. – 1989. – Vol. 264. – № 3. – P. 1735-1741.
110. Epidermal growth factor regulates connexin 43 in the human epididymis: role of gap junctions in azoospermia / E. Dube, J. Dufresne, P.T. Chan et al. // *Hum Reprod*. – 2012. – Vol. 27.– № 8. – P. 2285-2296.
111. Epidermal growth factor secreted from submandibular salivary glands interferes with the lipolytic effect of adrenaline in mice / F. Tebar, M. Grau, M.P. Mena et al. // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 876-882.
112. Epidermal growth factor stimulates lactate production and inhibits aromatization in cultured Sertoli cells from immature rats / L.E. Malleal, A.J. Machado, F. Navarolil et al. // *Int J Androl*. – 1986. – Vol. 9. – P. 201-208.
113. Epidermal growth factor-stimulated human cervical cancer cell growth is associated with EGFR and cyclin D1 activation, independent of COX-2

- expression levels / R. Narayanan, H.N. Kim, N.K. Narayanan et al. // *Int J Oncol.* – 2012. – Vol. 40. – №. 1. – P. 13-20.
114. Evaul, K. R. Cross-talk between G protein-coupled and epidermal growth factor receptors regulates gonadotropin-mediated steroidogenesis in Leydig cells / K. Evaul, S.R. Hammes // *J Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – №. 41. – P. 27525-27533.
115. Expression and localization of epidermal growth factor, transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in the canine testis / H. Tamada, K. Takemoto, M. Tominaga et al. // *J Reprod Dev.* – 2016. – Vol. 62. – № 1. – P. 59-64.
116. Expression and localization of the transcription factor JunD in the duct system of mouse submandibular gland / W. Hipkæo, T. Wakayama, M. Yamamoto et al. // *J Histochem Cytochem.* – 2004. – Vol. 52. – №. 4. – P. 479-490.
117. Expression and localization of trefoil factor family genes in rat submandibular glands / J.F. Wu, J. Zhang, G. Xue et al. // *Biotech Histochem.* – 2014. – Vol. 89. – №. 6. – P. 424-432.
118. Expression and Localization of α -amylase in the Submandibular and Sublingual Glands of Mice / R. Yamagishi, T. Wakayama, H. Nakata et al. // *Acta Histochem Cytochem.* – 2014. – Vol. 47. – №. 3. – P. 95-102.
119. Extrarenal angiotensin-forming enzymes / J. Genest, M. Cantin, R. Garcia et al. // *Clin Exp Hypertens. Part A: Theory and Practice.* – 1983. – Vol. 5. – №. 7-8. – P. 1065-1080.
120. Facts and artifacts in proteomics of body fluids. What proteomics of saliva is telling us? / I. Messana, R. Inzitari, C. Fanali et al. // *J Sep Sci.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1948-1963.
121. Fan, X. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha messenger ribonucleic acids and their receptors in the rat anterior pituitary: localization and regulation / X. Fan, G.V. Childs // *Endocrinology.* – 1995. – Vol. 136. – P. 2284-2293.

122. Flow cytometry analysis of the effect of sialoadenectomy on rat spermatogenic cell / S.Y. Leng, L.Y. Fan, G.X. Wang et al. // *Reproduction And Contraception*. – 1996. – Vol. 16. – P. 108-113.
123. Flynn, E.A. Effect of estradiol on ultrastructure of granular ducts in submandibular glands of female rats / E.A. Flynn, K.T. Yelland, G. Shklar // *Anat. Rec.* – 1983. – Vol. 206. – P. 23-30.
124. Foley, G.L. Overview of Male Reproductive Pathology / G.L. Foley // *Toxicol Pathol.* – 2001. – Vol. 29. – № 1 – P. 49-63.
125. Foresta, C. Immunocytochemical localization of epidermal growth factor receptors in human testis from infertile subjects / C. Foresta, A. Varotto // *Fertil Steril.* – 1994. – Vol. 61.– № 5. – P. 941-948.
126. Goldstein, M.N. Studies of the nerve growth factor in submandibular glands of female mice treated with testosterone / M.N. Goldstein, J.A. Burdman // *Anat Rec.* – 1965. – Vol. 151. – №. 2. – P. 199-207.
127. Gouda, Z.A. The Mammary Gland Structure after Submaxillectomy in Adult Female Albino Rats: A Histological Study / Z.A. Gouda, N.M. Elghonaimy, S.M. Ahmed // *British Journal of Science*. – 2015. – Vol. 12. – P. 38-61.
128. Gresik, E. Immunocytochemical localization of epidermal growth factor in mouse submandibular gland / E. Gresik, T. Barka // *J Histochem Cytochem.* – 1977. – Vol. 25. – P. 1027-1235.
129. Gresik, E.W. Immunocytochemical localization of epidermal growth factor during the postnatal development of the submandibular gland of the mouse / E.W. Gresik, T. Barka // *Am J Anat.* – 1978. – Vol. 151. – P. 1-9.
130. Gresik, E.W. In situ localization of mRNA for epidermal growth factor in the submandibular gland of the mouse / E.W. Gresik, R.M. Gubits, T. Barka // *J Histochem Cytochem.* – 1985. – Vol. 33. – P. 1235-1240.
131. Gresik, E.W. The granular convoluted tubule (GCT) cell of rodent submandibular glands / E.W. Gresik // *Microsc Res Tech.* – 1994. – Vol. 27. – P. 1-24.

132. Growth hormone and epidermal growth factor in salivary glands of giant and dwarf transgenic mice / W.G. Young, G.O. Ramirez-Yanez, T.J. Daley et al. // *J Histochem Cytochem.* – 2004. – Vol. 52. – P. 1191-1197.
133. Hatakeyama, S. A sexual dimorphism of mucous cells in the submandibular salivary gland of rat / S. Hatakeyama, M. Sashima, A. Suzuki // *Arch Oral Biol.* – 1987. – Vol. 32. – №. 10. – P. 689-693.
134. Hayat, N.Q. Histological Characteristics of Submandibular Gland after Induction of Hypothyroidism in Adult Albino Rat / N.Q. Hayat, S. Nadir, M.U. Farooq // *JRMC.* – 2016. – Vol. 20. – P. 41-47.
135. hCG treatment raises H₂O₂ levels and induces germ cell apoptosis in rat testis / D.K. Gautam, M.M. Misro, S.P. Chaki et al. // *Apoptosis.* – 2007. – Vol. 12. – № 7. – P. 1173-1182.
136. Hess R.A. Spermatogenesis and cycle of the seminiferous epithelium / R.A. Hess, L. Renato de Franca // *Adv Exp Med Biol.* – 2008. – Vol. 636. – P. 1-15.
137. Hess, R.A. Quantitative and qualitative characteristics of the stages and transitions in the cycle of the rat seminiferous epithelium: light microscopic observations of perfusion-fixed and plastic-embedded testes / R.A. Hess // *Biol Reprod.* – 1990. – Vol. 43. – P. 525-542.
138. Histomorphometrical study of the submandibular gland ductal system in the rat / H.F. Garcia, E. Garcia-Poblete, E. Moro-Rodriguez et al. // *Histol Histopathol.* – 2002. – Vol. 17. – №. 3. – P. 813-816.
139. Histopathologic changes in the rabbit submandibular gland after 5-fluorouracil chemotherapy / O. Ozel, A. Aycicek, F. Kenar et al. // *Turk J Med Sci.* – 2010. – Vol. 40. – P. 213-220.
140. Human Common Salivary Protein 1 (CSP-1) Promotes Binding of *Streptococcus mutans* to Experimental Salivary Pellicle and Glucans Formed on Hydroxyapatite Surface / K.S. Ambatipudi, F.K. Hagen, C.M. Delahunty et al. // *J Proteome Res.* – 2010. – Vol. 9. – №. 12. – P. 6605-6614.

141. Human epidermal growth factor precursor: cDNA sequence, expression in vitro and gene organization / G.I. Bell, N.M. Fong, M.M. Stempien et al. // *Nucleic Acids Res.* – 1986. – Vol. 14. – №. 21. – P. 8427-8446.
142. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor β 1 expression in normal and infamed salivary glands / Y. Kizu, H. Sakurai, S. Katagiri et al. // *J Clin Pathol.* – 1996. – Vol. 49. – P. 728-732.
143. Immunohistochemical and Immunocytochemical Localization of Amylase in Rat Parotid Glands and von Ebner's Glands by Ion Etching-Immunoscanning Electron Microscopy / J. Yahiro, T. Inai, A. Tsutsui et al. // *Acta Histochem. Cytochem.* – 2011. – Vol. 44. – №. 5. – P. 201-212.
144. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in rat and man / S.S. Poulsen, E Nexø, P.S. Olsen et al. // *Histochemistry.* – 1986. – Vol. 85. – №. 5. – P. 389-394.
145. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in rat and mouse testis / Y.-P. Sun, Y.-C. Yan, S.-Q. Zhang et al. // *Chin J Histochem Cytochem.* – 1997. – Vol. 6. – P. 19-22.
146. Immunohistochemical localization of members of the transforming growth factor (TGF)- β superfamily in normal human salivary glands and pleomorphic adenomas / K. Kusafuka, A. Yamaguchi, T. Kayano et al. // *J Oral Path Med.* – 2001. – Vol. 30. – P. 413-420.
147. Immunohistochemical localization of transforming growth factor α in the major salivary glands of male and female rats / H.H. Wu, H. Kawamata, D.D. Wang et al. // *Histochem J.* – 1993. – Vol. 25. – №. 9. – P. 613-618.
148. Immunohistochemistry of myoepithelial cells during development of the rat salivary glands / Y. Ogawa, S. Yamauchi, A. Ohnishi et al. // *Anat Embryol.* – 1999. – Vol. 200. – №. 2. – P. 215-228.
149. In vitro effects of epidermal growth factor, follicle stimulating hormone and testosterone on mouse spermatogonial cell colony formation / S.H. Anjamrooz, M. Movahedin, T. Tiraihi et al. // *Reprod Fertil Dev.* – 2006. – Vol. 18. – № 6. – P. 709-720.

150. Increase in the cell volume of the rat submandibular gland during postnatal development / F.A.S. Coire, A.L.O. Umemura, T.M. Cestari et al. // *Braz J Morphol Sci.* – 2003. – Vol. 20. – P. 37-42.
151. Increase in weight of the submandibular salivary glands of rats following periodic amputation of the erupted portion of the incisor teeth / H. Wells, S.J. Zackin, P. Gold-Haber et al. // *Am J Physiol.* – 1959. – Vol. 196. – P. 827-830.
152. Induction of lipid peroxidation during steroidogenesis in the rat testis / V. Peltola, I. Huhtaniemi, T. Metsa-Ketela et al. // *Endocrinology.* – 1996. – Vol. 137. – № 1. – P. 105-112.
153. Inhibitory effects by a submandibular gland extract on luteinizing hormone-stimulated testosterone production by testicular cells / S. Koshika, K. Izukuri, Y. Kato et al. // *Biochem Mol Boil Int.* – 1998. – Vol. 46. – P. 165-173.
154. Inoue, K. Effect of sialoadenectomy on the aromatase activities in ovary of rat / K. Inoue // *Bull. Kanagawa. Dent. Coll.* – 1990. – Vol. 18. – P. 7-14.
155. Ito, Y. Studies on the oral administration of salivaparotin-a ii. Effects on the epiphyseal growth of tibia in rats / Y. Ito, C. Moriwaki, H. Moriya // *Endocrinologia Japonica.* – 1965. – Vol. 12. – №. 4. – P. 305-311.
156. Johannisson, R. Megalospermatocytes in the human testis exhibit a synapsis of chromosomes / R. Johannisson, W. Schulze, A.F. Holstein // *Andrologia.* – 2003. – Vol. 35. – P. 146-151.
157. Johnson, L. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis / L. Johnson, D.L. Jr. Thompson, D.D. Varner // *Anim Reprod Sci.* – 2008. – Vol. 105.– P. 23-51.
158. Karadede, M.I. The role of sialoadenectomy and epidermal growth factor (EGF) in skin development / M.I. Karadede, Y. Nergiz, A. Aktas // *African Journal of Biotechnology.* – 2010. – Vol. 9. – P. 2949-2955.
159. Karn, R.C. Shared and unique proteins in human, mouse and rat saliva proteomes: Footprints of functional adaptation / R.C. Karn, A.G. Chung, C.M. Laukaitis // *Proteomes.* – 2013. – Vol. 1. – №. 3. – P. 275-289.

160. Katsura, A. An ontogenetic study on endothelin-producing cells in the rat lung and submandibular gland / A. Katsura, H. Yamada, J. Ochi // *Acta Histochem Cytochem.* – 1993. – Vol. 26. – №. 5. – P. 373-379.
161. Ketani, M. The Effects Of Endogenous Epidermal Growth Factor Deficiency And Exogenous Epidermal Growth Factor Administration On Rat Kidney / M. Ketani, O. Unver // *Biotechnol&Biotechnol. Eq.* – 2006. – Vol. 20. – P. 120-123.
162. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols (2nd edition)* / J. Kuo // Clifton, NJ: Humana press, 2007. 608 p.
163. Kurabuchi, S. Developmental and androgenic regulation of the immunocytochemical distribution of mK1, a true tissue kallikrein, in the granular convoluted tubule of the mouse submandibular gland / S. Kurabuchi, K. Hosoi, E.W. Gresik // *J Histochem Cytochem.* – 2002. – Vol. 50. – №. 2. – P. 135-145.
164. Kurachi, H. Evidence for the involvement of the submandibular gland epidermal growth factor in mouse mammary tumorigenesis / H. Kurachi, S. Okamoto, T. Oka // *Proc Natl Acad Sci.* – 1985. – Vol. 82. – №. 17. – P. 5940-5943.
165. Lacassagne, A. Reaction a la testosterone de la glande soul-maxillaire, atrophiee consecutivementa l'hypophysectomie chez la souris / A. Lacassagne, A. Chamorro // *Compt Rend Soc de Biol.* – 1940. – Vol. 134. – P. 223-234.
166. Lawson, K.A. Morphogenesis and functional differentiation of the rat parotid gland in vivo and in vitro / K.A. Lawson // *Development.* – 1970. – Vol. 24. – №. 2. – P. 411-424.
167. Lax, Y. Epidermal growth factor induces acrosomal exocytosis in bovine sperm / Y. Lax, S. Rubinstein, H. Breitbart // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol. 339. – P. 234-238.
168. Lee, N.P. Ectoplasmic specialization, a testis-specific cell-cell actin-based adherens junction type: is this a potential target for male contraceptive development? / N.P. Lee, C.Y. Cheng // *Hum Reprod Update.* – 2004. – Vol. 10. – №. 4. – P. 349-369.

169. Levine, M. Susceptibility to Dental Caries and the Salivary Proline-Rich Proteins [Электронный ресурс] / M. Levine // International Journal of Dentistry. – 2011. – Vol. 2011.– № 953412. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2011/953412/>.
170. Localization and potential function of androgen receptor in rat salivary gland / H.J. Li, B. Yao, W. Liang et al. // Asian J Androl. – 2005. – Vol. 7. – №. 3. – P. 295-301.
171. Localization of epidermal growth factor (EGF) and its receptor (EGFR) during postnatal testis development in the alpaca (*Lama pacos*) / J. He, C. Dong, R. You et al. // Anim Reprod Sci. – 2009. – Vol. 116. – P. 155-161.
172. Lu, S.C. Expression of DNase I in Rat Parotid Gland and Small Intestine Is Regulated by Starvation and Refeeding / S.C. Lu, C.H. Shih, T.H. Liao // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – P. 71-74.
173. Martinez, J.R. Developmental aspects of fluid and electrolyte secretion in salivary glands / J.R. Martinez // Crit Rev Oral Biol Med. – 1994. – Vol. 5. – №. 3. – P. 281-290.
174. Mathison, R. Submandibular salivary gland endocrine secretions and systemic pathophysiological responses / R. Mathison // The Open Inflammation Journal. – 2009. – Vol.2. – P. 9-21.
175. Mendis-Handagama, S.M. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis / S.M. Mendis-Handagama, H.B. Siril Ariyaratne // Indian J Exp Biol. – 2005. – Vol. 43. – № 11. – P. 939-962.
176. Miclaus, V. Morphological particularities of the submandibular gland in rats / Miclaus V., Ober C., Ognean L. et al. // Studia Universitatis “Vasile Goldis”, Seria Stiintele Vietii. – 2009. – Vol. 19. – № 1. – P. 59–61.
177. Microtubule affinity-regulating kinase 4 (MARK4) is a component of the ectoplasmic specialization in the rat testis / E.I. Tang, X. Xiao, D.D. Mruk, et al. // Spermatogenesis. – 2012. – Vol. 2. – №. 2. – P. 117-126.

178. Minamada, G. Inhibition of estradiol-beta secretion in ovarian granulosa cells by an extract from the submandibular gland of the rat / G. Minamada, K. Izukuri, S. Koshika // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1099-1108.
179. Mirels, L. Characterization of the rat salivary-gland B1-immunoreactive proteins / L. Mirels, J.A. Miranda, D.W. Ball // *Biochem J.* – 1998. – Vol. 330. – №. 1. – P. 437-444.
180. Miyaji, Y. Strain-specific and endocrine control of granular convoluted tubule cells and epidermal growth factor expression in the mouse submandibular gland / Y. Miyaji, S. Aiyama, S. Kurabuchi // *Anat Rec (Hoboken)*. – 2008. – Vol. 291. – Issue 1. – P. 105-113.
181. Molenaar, R. Leydig cells in the testis of the rat: heterogeneity, development and similarities with macrophages: diss. / Rinkje Molenaar. – Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam. – 1986. – p. 156.
182. Mori, H. Morphometric analysis of Leydig cells in the normal rat testis / H. Mori, A.K. Christensen // *J Cell Biol.* – 1980. Vol. 84. – № 2. – P. 349-354.
183. Mori, M. Review: biologically active peptides in the submandibular gland – role of the granular convoluted tubule / M. Mori, Y. Takai, M. Kunikata // *Acta Histochem Cytochem.* – 1992. – Vol. 25. – P. 325-341.
184. Morphological and Histochemical Pattern of Response in Rat Testes After Administration of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-P-Dioxin (TCDD) / G.M. Rune, P. de Souza, R. Krowke et al. // *Histol Histopathol.* – 1991. – Vol. 6. – №. 4. – P. 459-467.
185. Morphology and gene expression profile of the submandibular gland of androgen-receptor-deficient mice / K. Adthapanyawanich, T. Kumchantuek, H. Nakata et al. // *Arch Oral Biol.* – 2014. – Vol. 60. – №. 2. – P. 320-332.
186. Morphometric aspects of rat testis development / F. Gaytan, M.C. Lucena, E. Munoz et al. // *J Anat.* – 1986. – Vol. 145. – P. 155–159.
187. Morphometric characterization of sexual differences in the rat sublingual gland / M.C. Lima, D. Sottovia-Filho, T.M. Cestari et al. // *Braz Oral Res.* – 2004. – Vol. 18. – №. 1. – P. 53-58.

188. Mouse Spermatogenesis Requires Classical and Nonclassical Testosterone Signaling [Электронный ресурс] / C. Toocheck, T. Clister, J. Shupe et al. // *Biol Reprod.* – 2016. – Vol. 94. – № 1. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809556/>.
189. Mudd, B.D. Sexual dimorphism in the rat submandibular gland / B.D. Mudd, S.C. White // *J Dent Res.* – 1975. – Vol. 54. – №. 1. – P. 193-193.
190. Multifocal Ductal Cell Hyperplasia in the Submandibular Salivary Glands of Wistar Rats Chronically Treated with a Novel Steroidal Compound / E.P.C.T. De Rijk, W.T.M. Ravesloot, T.G.M. Hafmans et al. // *Toxicologic Pathology.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1-9.
191. Multifunctional roles of growth factors or biologically active peptides in salivary glands and saliva / M. Mori, S. Sumitomo, P. Shrestha et al. // *Oral Med Pathol.* – 2008. – Vol. 12. – № 4. – P. 115-123.
192. Nagato, T. Lipid droplet accumulation and lipoprotein lipase activity in the rat salivary gland during the perinatal period / T. Nagato, H. Masuno // *Arch. Oral Biol.* – 1993. – Vol. 38. – P. 1127-1134.
193. Nashida T., Sato R., Imai A. et al. Gene expression profiles of the three major salivary glands in rats / T. Nashida R. Sato, A. Imai et al. // *Biomed Res.* – 2010. – Vol. 31. – №. 6. – P. 387-399.
194. Navarrina Gamez F. Effects of Parotin on Long Bone Structure and Vascularization / F. Navarrina Gamez, M.P. Alonso Martinez, E.R. Meanos Melon // *Bone Circulation and Bone Necrosis* / edit. J. Arlet, B. Mazieres. – Berlin: Springer, 1987. P 47-52.
195. Nuclear localization of EGF receptor and its potential new role as a transcription factor / S.Y. Lin, K. Makino, W. Xia et al. // *Nat Cell Biol.* – 2001. – Vol. 3.– № 9. – P. 802-808.
196. Observations concerning sexual dimorphism in submandibular gland of the rats / C. Cernea, V. Miclaus, C. Ober et al. // *Life.* – 2009. – Vol.19. – Issue 1. – P. 37-39.

197. O'Donnell, L. Mechanisms of spermiogenesis and spermiation and how they are disturbed [Электронный ресурс] / L. O'Donnell // *Spermatogenesis*. – 2001. – Vol. 4. № e979623. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581055/>.
198. Okamoto, S. Evidence for physiological function of epidermal growth factor: pregestational sialoadenectomy of mice decreases milk production and increases offspring mortality during lactation period / S. Okamoto, T. Ока // *Proc Nati Acad Sci*. – 1984. – Vol. 81. – №. 19. – P. 6059-6063.
199. On the saliva proteome of the Eastern European house mouse (*Mus musculus musculus*) focusing on sexual signalling and immunity [Электронный ресурс] / P. Stopka, B. Kuntova, P. Klempt et al. // *Scientific Reports* 6. – 2016. № 32481. — Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/srep32481>
200. Onoda, M. Modulation of transferrin secretion by epidermal growth factor in immature rat Sertoli cells in vitro / M. Onoda, C.A. Suarez-Quian // *J Reprod Fertil*. – 1994. – Vol. 100. – P. 541-550.
201. Opiorphin is a master regulator of the hypoxic response in corporal smooth muscle cells / S. Fu, M.T. Tar, A. Melman et al. // *FASEB J*. – 2014. – Vol. 28. – №. 8. – P. 3633-3644.
202. Overexpression of epidermal growth factor induced hypospermatogenesis in transgenic mice / R.W. Wong, R.W. Kwan, P.H. Mak // *J Biol Chem*. – 2000. – Vol. 275. – № 24. – P. 18297-18301.
203. Pavelka M., Roth J. Functional ultrastructure: atlas of tissue biology and pathology / M. Pavelka, J. Roth // Springer, 2015. 402 p.
204. Phillips, B.T. Spermatogonial stem cell regulation and spermatogenesis. / B.T. Phillips, K. Gassei, K.E. Orwig // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. . – 2010. – Vol. 365. – P. 1663-1678.
205. Pinkstaff, C.A. Salivary gland sexual dimorphism: a brief review / C.A. Pinkstaff // *Eur J Morphol*. – 1998. – Vol. 36 – Suppl. 31-34.

206. Polarized distribution of key membrane transport proteins in the rat submandibular gland / X. He, C.M. Tse, M. Donowitz et al. // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. – 1996. – Vol. 433. – №. 3. – P. 260-268.
207. Postnatal development of the testis in the rat: morphologic study and correlation of morphology to neuroendocrine parameters / C.A. Picut, A.K. Remick, E.P. de Rijk et al. // *Toxicol Pathol*. – 2015. – Vol. 43. P. 326-342.
208. Progesterin and estrogen receptors: Characterization and localization in rat submandibular glands, with special reference to epidermal growth factor / K. Sakabe, K. Seiki, H. Fujii-Hanamoto et al. // *Endocrinol Japan*. – 1988. – Vol. 35. – P. 709-723.
209. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood / R.M. Sharpe, C. McKinnell, C. Kivlin et al. // *Reproduction*. – 2003. – Vol. 125. – P. 769-784.
210. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system / D. Creasy, A. Bube, E. de Rijk et al. // *Toxicol Pathol*. – 2012. – Vol. 40. – Suppl. 2. – S. 40-121.
211. Protein expression in salivary glands of rats with streptozotocin diabetes / M.I. Mednieks, A. Szczepanski, B. Clark et al. // *Int J Exp Pathol*. – 2009. – Vol. 90. – №. 4. – P. 412-422.
212. Proteomic analysis of polymeric salivary mucins: no evidence for MUC19 in human saliva / K. Rousseau, S. Kirkham, L. Johnson et al. // *Biochem J*. – 2008. – Vol. 413. – №. 3. – P. 545-552.
213. Purification and characterization of a serine protease (esterase B) from rat submandibular glands / M. Khullar, G. Scicli, O.A. Carretero et al. // *Biochemistry*. – 1986. – Vol. 25. – №. 8. – P. 1851-1857.
214. Quantitative study on the rat parotid gland after orchietomy / D. Jezek, L. Banek, R. Pezerovic-Panijan et al. // *Veterinarski arhiv*. – 1999. – Vol. 69. – №. 1. – P. 49-59.

215. Qwarnstrom, E.E. A Granular Cell at the Acinar-Intercalated Duct Junction of the Rat Submandibular Gland / E.E. Qwarnstrom, A.R. Hand // *Anat Rec.* – 1983. – Vol. 206. – P. 181-187.
216. Rat epidermal growth factor: complete amino acid sequence. Homology with the corresponding murine and human proteins; isolation of a form truncated at both ends with full in vitro biological activity / R.J. Simpson, J.A. Smith, R.L. Moritz et al. // *Eur J Biochem.* – 1985. – Vol. 153. – P. 629-637.
217. Recommended approaches for the evaluation of testicular and epididymal toxicity / L.L. Lanning, D.M. Creasy, R.E. Chapin et al. // *Toxicol Pathol.* – 2002. – Vol. 30. – №. 4. – P. 507-520.
218. Reduction of testicular testosterone in rats by ether anesthesia / B.L. Fariss, T.J. Hurley, S. Hane et al. // *Endocrinology.* – 1969. – Vol. 84. – P. 940-942.
219. Regulation of Sertoli-Germ Cell Adhesion and Sperm Release by FSH and Nonclassical Testosterone Signaling / J. Shupe, J. Cheng, P. Puri et al. // *Mol Endocrinol.* – 2011. – Vol. 25. – № 2. – P. 238-252.
220. Rins de David, M.L. Sexual dimorphism in rat submaxillary gland / M.L. Rins de David, A. Caceres, A. Goldraj // *Acta Odontol. Latinoam.* – 1990. – Vol. 5. – P. 63-69.
221. Robinovitch, M.R. Ribonuclease and Ribonuclease Inhibitor of the Rat Parotid Gland and Its Secretion / M.R. Robinovitch, L.M. Sreebny, E.A. Smuckler // *J. Biol. Chem.* – 1968. – Vol. 243. – P. 3441-3446.
222. Rodent submandibular gland peptide hormones and other biologically active peptides / C. Rougeot, I. Rosinski-Chupin, R. Mathison et al. // *Peptides.* – 2000. – Vol. 21. – P. 443-455.
223. Role of androgen and estrogen receptors for the action of dehydroepiandrosterone (DHEA) / C. Engdahl, M.K. Lagerquist, A. Stubelius et al. // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155. – №. 3. – P. 889-896.

224. Role of epidermal growth factor and transforming growth factor α in the developing stomach / E. Kelly, S. Newell, K. Brownlee et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1997. – Vol 76. – № 3. F158-F162.
225. Role of transforming growth factor-alpha and the epidermal growth factor receptor in embryonic rat testis development / E. Levine, A.S. Cupp, L. Miyashiro et al. // *Biol Reprod.* – 2000. – Vol. 62.– № 3. – P. 477-490.
226. Rougeot, C. Novel genes and hormones in salivary glands: from the gene for the submandibular rat1 protein (SMR1) precursor to receptor sites for SMR1 mature peptides // C. Rougeot, I. Rosinski-Chupin, F. Rougeon // *Biomed Rev.* – 1998. – Vol.9. – P. 17-32.
227. Saitoh, K. Effects of hard tissue-related hormones on the intracellular calcium ion of the rat odontoblasts / K. Saitoh, K. Wakabayashi // *Endocr J.* – 2000. – Vol. 47. – P. 675-682.
228. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion / A.M. Pedersen, A. Bardow, S. Beier Jensen et al. // *Oral Dis.* – 2002. – Vol. 8. – № 3. – P. 117-129.
229. Saliva and growth factors: the fountain of youth resides in all us / T. Zelles, K.R. Purushotham, S.P. Macauley et al. // *J Dent Res.* – 1995. –Vol. 74.– № 12. – P. 1826-1832.
230. Saliva and the Control of Its Secretion / J. Ekstrom, N. Khosravani, M. Castagnola, I. Messina // *Dysphagia* / editor O. Ekberg. – Berlin / Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. – Ch. 2. – P. 19-47.
231. Salivary alterations in rats with experimental chronic kidney disease / A.C. Romero, C.T. Bergamaschi, D.N. de Souza et al. [Электронный ресурс] // *PloS one.* – 2016. – Vol. 11. – №. 2. – Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148742>.
232. Salivary epidermal growth factor and intestinal adaptation in male and female mice / L.E. Stern, R.A. Falcone, C.J. Kemp et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – № 6. – P. 871-877.

233. Salivary gland hyperglycemic factor: an extrapancreatic source of glucagon-like material / A.M. Lawrence, S. Tan, S. Hojvat et al. // *Science*. – 1977. – Vol. 195. – P. 70-72.
234. Salivary Growth Factors in Health and Disease / H. Kagami, Y. Hiramatsu, S. Hishida et al. / *Adv Dent Res*. – 2000. – Vol. 14. – №. 1. – P. 99-102.
235. Sanders, T.G. Molecular Properties of Rat Pancreatic and Parotid α -Amylase / T.G. Sanders, W.J. Rutter // *Biochemistry*. – 1972. – Vol. 11. – P. 130-136.
236. Sato, A. Ultrastructure of the main excretory duct epithelia of the rat parotid and submandibular glands with a review of the literature / A. Sato, S. Miyoshi // *Anat. Rec.* – 1988. – Vol. 220. – №. 3. – P. 239-251.
237. Sbarbati, A. A new fate for old cells: brush cells and related elements / A. Sbarbati, F. Osculati // *J Anat.* – 2005. – Vol. 206. – №. 4. – P. 349-358.
238. Seasonal variation in serum testosterone, testicular volume and semen characteristics in coatis (*Nasua nasua*) / R.C. da Paz, H.B. Dos Santos Avila, T.O. Morgado et al. // *Theriogenology*. – 2012. – Vol. 77. P. 1275-1279.
239. Secretion by striated ducts of mammalian major salivary glands: review from an ultrastructural, functional, and evolutionary perspective / B. Tandler, E. W. Gresik, T. Nagato et al. // *Anat. Rec.* – 2001. – Vol.264. – P. 121-145.
240. Sex differences in the effect of extirpation of the submandibular salivary glands in rats / A. Menendez-Patterson, J. Suarez, S. Cornejo et al. // *Arch Oral Biol*. – 1985. – Vol. 30. – №. 3. – P. 243-248.
241. Shafer, W.G. Effect of gonadectomy and sex hormones on the structure of the rat salivary glands / W.G. Shafer, J.C. Muhler // *JDR*. – 1953. – Vol. 32. – №. 2. – P. 262-268.
242. Shaha, C. Male germ cell apoptosis: regulation and biology / C. Shaha, R. Tripathi, D. P. Mishra // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2010. – Vol. 365. – №. 1546. – P. 1501-1515.

243. Shaw, P.A. β -Adrenergic induction of a cysteine-proteinase-inhibitor mRNA in rat salivary glands / P.A. Shaw, T. Barka // *Biochem J.* – 1989. – Vol. 257. – №. 3. – P. 685-689.
244. Shiraishi, K. Local expression of epidermal growth factor-like growth factors in human testis and its role in spermatogenesis / K. Shiraishi, H. Matsuyama // *J Androl.* – 2012. – Vol. 33.– № 1. – P. 66-73.
245. Sialoadenectomy alters liver cell turnover and function in mice / I. Buira, E. Poch, O. Sanchez et al. // *J Cell Physio.* – 2004. – Vol. 198. – №. 1. – P. 12-21.
246. Skinner, K.A. Effect of sialoadenectomy and salivary gland extracts on gastrointestinal mucosal growth and gastrin levels in the rat / K.A. Skinner, B.D. Soper, B.L. Tepperman // *J Physiol.* – 1984. – Vol. 351. – №. 1. – P. 1-12.
247. Smith, P.H. Immunocytochemical localization of insulin and glucagon-like peptides in rat salivary glands / P.H. Smith, B.B. Toms // *J Histochem Cytochem.* – 1986. – Vol. 34. – P. 627-632.
248. Sreebny, L.M. Characteristics of a proteolytic enzyme in the submaxillary and sublingual glands of the albino rat / L.M. Sreebny, J. Meyer, E. Bachem // *J Dent Res.* – 1955. – Vol. 34. – №. 4. – P. 915-920.
249. Srinivasan, R. The development of the granular convoluted duct in the rat submandibular gland / R. Srinivasan, W.W.L. Chang // *Anat Rec.* – 1975. – Vol. 182. – №. 1. – P. 29-39.
250. Sub-acute intravenous administration of silver nanoparticles in male mice alters Leydig cell function and testosterone levels / T.X. Garcia, G.M.J. Costa, L.R. Franca et al. // *Reprod Toxicol.* – 2014. – Vol. 45. – P. 59-70.
251. Submandibular glands contribute to increases in plasma BDNF levels / K. Tsukinoki, J. Saruta, N. Muto et al. // *J Dent Res.* – 2007. – Vol. 86. – P. 260-264.
252. Systematic identification and characterization of miRNAs and piRNAs from porcine testes / B. Weng, M. Ran, B. Chen et al. // *Genes & Genomics.* – 2017. – Vol. 6. P. 1-11.

253. Taga, R. Growth of cell populations of the intralobular duct in the submandibular gland of the mouse during postnatal development / R. Taga, L.C. Pardini // *Pesqui Odontol Bras.* – 2002. – Vol. 16. – №. 4. – P. 285-291.
254. Takeda, Y. Enlargement of rat submandibular salivary gland induced by single amputation of lower incisor teeth. Histological, histometric and ultrastructural studies / Y. Takeda, H. Hirose, S. Enomoto // *J Oral Pathol.* – 1986. – Vol. 15.– № 6. – P. 327-333.
255. Targets for SMR1-pentapeptide suggest a link between the circulating peptide and mineral transport / C. Rougeot, R. Vienet, A. Cardona et al. // *Am J Physiology.* – 1997. – Vol. 273. – №. 4. – P. R1309-R1320.
256. Tarnawski, A.S. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways / A.S. Tarnawski, M.K. Jones // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 27. – P. S12-S20.
257. The effects of antidepressants and pilocarpine on rat parotid glands: an immunohistochemical study / T.M.F. Mattioli, S. Silva, A.M.T. Greggio et al. // *Clinics.* – 2011. – Vol. 66. – №. 9. – P. 1605-1610.
258. The effect of dexamethasone on gastric mucosal changes following sialoadenectomy in rat / B. Elitok, O.M. Elitok, M.A. Ketani et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2005. – Vol. 28. – №. 10. – P. 700-703.
259. The Effects Of Sialoadenectomy And Epidermal Growth Factor On Gingival Tissue In Rats: An Ultrastructural Study / A. Dag, M.A. Ketani, A.I. Zengingul et al. // *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* – 2008. – Vol. 22. – №. 4. – P. 1002-1004.
260. The effects of sialoadenectomy and exogenous EGF on taste bud morphology and maintenance / J. Morris-Wiman, R. Segó, L. Brinkley et al. // *Chem Senses.* – 2000. – Vol. 25. – №. 1. – P. 9-19.
261. The effect of submandibular gland removal on testicular and epididymal parameters / L.D. Russel, T. Weis, J.C. Goh et al. // *Tissue cell* – 1990. – Vol. 22. – P. 263-268.

262. The endogenous androgen-regulated sialorphin modulates male rat sexual behavior / M. Messaoudi, D. Desor, A. Nejdi et al. // *Horm Behav.* – 2004. – Vol. 46. – №. 5. – P. 684-691.
263. The localization of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in rat submandibular glands / Y. Hiramatsu H. Kagami, K. Kosaki et al. // *Nagoya J Med Sci.* – 1994. – Vol. 57. – P. 143 -152.
264. The nuclear epidermal growth factor receptor signaling network and its role in cancer / T.M. Brand, M. Iida, C. Li. et al. // *Discov Med.* – 2011. – Vol. 12. – P. 419-432.
265. The rodent granular convoluted tubule cell – an update / E.W. Gresik, Hosoi K., K. Kurihara et al. // *Eur J Morphol.* – 1996. – Vol. 34. – №. 3. – P. 221-224.
266. The role of cyclic AMP response element-binding protein in testosterone-induced differentiation of granular convoluted tubule cells in the rat submandibular gland / J.G. Kim, O. Amano, T. Wakayama et al. // *Arch Oral Biol.* – 2001. – Vol. 46. – №. 6. – P. 495-507.
267. The Sertoli cell as the orchestra conductor of spermatogenesis: spermatogenic cells dance to the tune of testosterone / F. Dimitriadis, C. Tsiampali, N. Chaliasos et al. // *Hormones (Athens).* – 2015. Vol. 14. – № 4. – P. 479-503.
268. Three-dimensional characteristics of submandibular salivary gland of ageing rats: an HRSEM study / T.E. D'Avola, K. Ogawa, M.R. Alves e Silva et al. // *Ann Anat.* – 2006. – Vol. 188.– № 5. – P. 431-438.
269. Transient occurrence of 27 kDa heat-shock protein in the terminal tubule cells during postnatal development of the rat submandibular gland / O. Amano, Y. Kudo, M. Shimada et al. // *Anat Rec.* – 2001. – Vol. 264. – P. 358-366.
270. Tsutsumi, O. Importance of epidermal growth factor in implantation and growth of mouse mammary tumor in female nude mice / O. Tsutsumi, A.Tsutsumi, T. Oka // *Cancer research.* – 1987. – Vol. 45. – P. 4651-4653.

271. Tsutsumi, O.A. Physiological role of epidermal growth factor in male reproductive function / O. Tsutsumi, H. Kurachi, T. Oka // *Science*. – 1986. – Vol. 233. – P. 975-977.
272. Turner, T.T. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction / T.T. Turner, J.J. Lysiak // *J Androl*. – 2008. – Vol. 29. – № 5. – P. 488-498.
273. Vachkova, E.G. Origin, structure and physiological role of the epidermal growth factor / E.G. Vachkova, B.L. Bivolarski // *Bulg J Vet Med*. – 2007. – Vol. 10. – P. 223–233.
274. Wahab-Wahlgren, A. EGF stimulates rat spermatogonial DNA synthesis in seminiferous tubule segments in vitro / A. Wahab-Wahlgren, N. Martinelle, M. Holst // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2003. – Vol. 201. – P. 39-46.
275. Walker, W.H. FSH and testosterone signaling in Sertoli cells / W.H. Walker, J. Cheng // *Reproduction*. – 2005. – Vol. 130. – № 1. – P. 15-28.
276. Walwekar, M.V. Endocrine relationship between submandibular gland and testes / M.V. Walwekar, M.M. Pillai // *J of Cell and Tissue Research*. – 2008. – Vol.8. – № 2. – P. 1411-1416.
277. Waugh, M.G. EGF Receptors as Transcription Factors: Ridiculous or Sublime? / M.G. Waugh, J.J. Hsuan // *Nat Cell Biol*. – 2001. – Vol. 3. – P. E209-E211.
278. Wing, T.Y. Morphometric studies on rat seminiferous tubules / T.Y. Wing, A.K. Christensen // *Am J Anat*. – 1982. – Vol. 165. – P. 13-25.
279. Xian, C.J. Roles of epidermal growth factor family in the regulation of postnatal somatic growth / C.J. Xian // *Endocr Rev*. – 2007. – Vol. 28. – P. 284-296.
280. Yan, Y.C. Testis epidermal growth factor and spermatogenesis / Y.C. Yan, Y.P. Sun, M.L. Zhang // *Arch Androl*. – 1998. – Vol. 40. – P. 133-146.
281. Yang, G.S. Clinical significance of EGF and EGFR expression changes in cryptorchid boys / G.S. Yang, R.K. Lu, Z.D. Chen // *Asian J Androl*. – 2002. – Vol. 4. – № 4. – P. 255-258.

282. Yang, T. Epidermal Growth Factor Signaling Regulates the Expression of Metastasis Tumor Antigen 1 in Mouse Pachytene Spermatocyte [Электронный ресурс] / T. Yang, J. Zhao, W. Li // *Andrology*. – 2013. – Vol. 2. – Issue 110. – Режим доступа: doi: 10.4172/2167-0250.1000110.
283. Zebrowski, E.J. Effects of age and castration on compensatory hypertrophy and sialic acid levels of the male rat submandibular gland / E.J. Zebrowski // *Arch Oral Biol*. – 1972. – Vol. 17. – №. 3. – P. 447-454.
284. Zeng, F. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside / F. Zeng, R.C. Harris // *Sem Cell Dev Biol*. – 2014. – Vol. 0. – P. 2-11.