

*В.В.Иванова<sup>1</sup>, И.В.Мильто<sup>1,2</sup>, И.В.Суходоло<sup>1</sup>, О.Н.Серебрякова<sup>1</sup>, А.В.Бузенкова<sup>1</sup>*

## ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ У ГРЫЗУНОВ

<sup>1</sup> Кафедра морфологии и общей патологии (зав. — проф. И.В.Суходоло), Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск; <sup>2</sup> кафедра биотехнологии и органической химии (зав. — проф. Е.А.Краснокутская), Национальный исследовательский Томский политехнический университет

В обзоре проанализированы сведения о строении поднижнечелюстных (ПНЧЖ), околоушных и подъязычных слюнных желез у грызунов и о вырабатываемых ими биологически активных веществах. Приведены данные о взаимном влиянии больших слюнных желез (БСЖ) и семенников у грызунов. Особое внимание уделено гендерным различиям БСЖ у грызунов, которые наиболее полно проявляются у половозрелых особей и максимально выражены в ПНЧЖ. Морфологические проявления полового диморфизма заключаются в большем размере концевых отделов, относительной площади междольковых и гранулярных выводных протоков ПНЧЖ, а также в большем количестве гранулярных клеток исчерченных протоков подъязычных желез у самцов. Биохимически половой диморфизм характеризуется различным уровнем секреции эпителиоцитами концевых отделов и гранулярными клетками протоков биологически активных веществ. Эпидермальный фактор роста, фактор роста нервов, калликреин и другие вещества синтезируются гранулярными клетками выводных протоков всех БСЖ у грызунов, однако, в наибольшей степени — ПНЧЖ. Более высокое содержание физиологически активных веществ в БСЖ и слюне у самцов имеет важное биологическое значение.

**Ключевые слова:** большие слюнные железы, строение, половой диморфизм, грызуны

Половой диморфизм больших слюнных желез (БСЖ) у грызунов — феномен, биологическое значение которого не до конца понятно [4, 19, 54, 73]. Формирование полового диморфизма БСЖ происходит под влиянием андрогенов и характеризуется различиями строения [24, 37, 44, 53], а также разным уровнем продукции биологически активных веществ, в синтезе которых участвуют, главным образом, гранулярные извитые трубочки поднижнечелюстных желез (ПНЧЖ) грызунов [26, 45, 47]. Биологически активные вещества слюны оказывают экзо-, пара- и эндокринное действие: секретируются как в слюну, так и во внутренние среды организма [7, 12, 30, 40, 59]. Некоторые биологически активные факторы слюнных желез, такие как сиалорфин, паротин, эпидермальный фактор роста, оказывают непосредственное влияние на репродуктивную систему грызунов [4, 42, 79]. Целью обзора является систематизация данных о структурном и биохимическом половом диморфизме БСЖ у грызунов, а также о его биологическом смысле.

### Строение БСЖ у грызунов

К БСЖ у грызунов относят парные околоушные (ОУЖ), ПНЧЖ и подъязычные железы (ПЯЖ), которые состоят из ацинусов и системы выводных протоков. ОУЖ у грызунов не имеют компактного строения, дольки железы окружены соединительнотканной капсулой, залегают на вентролатеральной поверхности шеи и простираются до грудины. Главный

выводной проток ОУЖ открывается в преддверие ротовой полости на уровне верхних коренных зубов. ПНЧЖ — парные органы овальной формы, находящиеся на вентральной поверхности шеи, с хорошо сформированной соединительнотканной капсулой; ПЯЖ у мышей и крыс локализованы в вентролатеральной части ПНЧЖ. ПЯЖ и ПНЧЖ имеют общую капсулу, выводные протоки этих желез открываются в ротовую полость в подъязычной складке [2].

ОУЖ у грызунов относятся к сложным альвеолярным белковым железам и содержат только серозные ацинусы. ПЯЖ являются сложными альвеолярно-трубчатыми смешанными железами, содержащими, преимущественно, слизистые, а также смешанные концевые отделы, белковые компоненты которых представлены серозными полулуниями. ПНЧЖ у грызунов являются исключительно белковыми, в то время как у человека они смешанные [9]. Следует отметить, что у крыс клетки концевых отделов ПНЧЖ не идентичны ацинарным клеткам ОУЖ [43, 44]. Система выводных протоков БСЖ включает внутридольковые (вставочные и исчерченные протоки), междольковые и главный выводной проток. Наиболее развита система внутридольковых выводных протоков в ПНЧЖ грызунов по сравнению с ПЯЖ и ОУЖ. У грызунов (крысы, мыши, хомячки), в отличие от человека, в ПНЧЖ существует дополнительный компонент протоковой системы — гранулярные извитые трубочки, которые относятся к внутридольковому отделу и находятся между вставочными и исчерченными протоками.

### Сведения об авторах:

*Иванова Вера Владимировна* (e-mail: [ivvera92@rambler.ru](mailto:ivvera92@rambler.ru)), *Суходоло Ирина Владимировна*, *Серебрякова Ольга Николаевна*, *Бузенкова Ангелина Владиславовна*, кафедра морфологии и общей патологии, Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

*Мильто Иван Васильевич*, кафедра биотехнологии и органической химии, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

Выстилка вставочных протоков представлена одним слоем кубических эпителиоцитов и миоэпителиальными клетками. Не содержащие гранул миоэпителиальные клетки находятся между эпителиоцитами и базальной мембраной и не определяются в других отделах протоковой системы БСЖ. Во вставочных протоках встречаются клетки гранулярного и агранулярного типов. Гранулярные клетки (granular intercalated duct cells — GID cells) в ОУЖ и ПНЧЖ у взрослых крыс, кроликов и мышей выявляются во вставочных протоках (проксимальный отдел вставочных протоков) на границе с концевыми отделами, тогда как агранулярные клетки располагаются в дистальном отделе вставочных протоков. По данным электронной микроскопии, GID-клетки ПНЧЖ у мышей имеют базально расположенное ядро и богаты секреторными гранулами, находящимися в апикальном отделе цитоплазмы. В гранулах GID-клеток ПНЧЖ у крыс выявлены трансформирующий фактор роста- $\alpha$  (ТФР- $\alpha$ ) и калликреин, у взрослых самок мышей обнаружен эпидермальный фактор роста (ЭФР). В GID-клетках и ПНЧЖ у крыс и мышей содержатся инсулиноподобные факторы роста [70]. Общий крысиный белок 1 (rat common protein 1) и его гомолог у мышей (белок p20) локализуются в гранулах некоторых клеток вставочных протоков ОУЖ и ПНЧЖ. Клетки вставочных протоков модифицируют состав первичной слюны, продуцируя гликопротеины, а также влияя на ее электролитный состав. Они способны также захватывать некоторые белки из слюны и разрушать их. Полагают, что среди клеток эпителия вставочных протоков находятся стволовые клетки, дающие начало ацинарным и протоковым клеткам [8, 57, 68, 70]. Известно, что гранулы клеток вставочных протоков ПНЧЖ у взрослых крыс содержат перинатальные B1-IR (B1-immunoreactive proteins — B1-иммунореактивные белки) или C-IR-белки (C-immunoreactive proteins — C-иммунореактивные белки), а также перинатальный белок D [38].

Гранулярные извитые трубочки (гранулярные протоки, извитые трубочки, белковые протоки) — отдел протоковой системы ПНЧЖ грызунов выстлан однослойным столбчатым эпителием, состоящим из GCT-клеток (granular convoluted tubule cells — клетки гранулярных извитых протоков), темных гранулярных клеток, переходных и столбчатых клеток [53]. Клетки гранулярных извитых трубочек дифференцируются из клеток исчерченных протоков под влиянием тестостерона [35]. У крыс гранулярные извитые трубочки впервые появляются на 20-е сутки после рождения, постепенно дифференцируются и полностью созревают к 12-й неделе [31]. Абсолютный и относительный объем гранулярных извитых трубочек продолжает прогрессивно увеличиваться после полового созревания животных.

GCT-клетки — это секреторные клетки столбчатой формы с многочисленными гранулами в апикальной части цитоплазмы. Гранулы содержат фактор роста нервов (ФРН), ЭФР, калликреин, ренин, глюкагон, инсулиноподобные факторы. Количество секреторных гранул в GCT-клетках уменьшается, а гранул липофусцина — увеличивается при старении животных [26].

Темные гранулярные клетки локализуются между GCT-клетками и по химическому составу гранул идентичны им. Вероятно, темные клетки являются неактивной формой GCT-клеток.

Столбчатые клетки не содержат гранул, имеют широкую базальную и узкую апикальную поверхность, на которой располагаются микроворсинки. Им приписывают паракринную функцию, обусловленную присутствием в их цитоплазме основного фактора роста фибробластов (ОФРФ) [10].

Переходные клетки находятся на границе гранулярных извитых трубочек и исчерченных протоков, имеют базальную исчерченность, а также небольшое количество электронно-плотных секреторных гранул [46].

В ПЯЖ у грызунов не выявлено отдела, подобного гранулярным извитым трубочкам ПНЧЖ. Однако небольшое количество гранулярных клеток рассеяны в составе исчерченных протоков ПЯЖ, их ультраструктура и содержимое гранул идентичны таковым GCT-клеток ПНЧЖ [32]. Клетки, имеющие базальную исчерченность и капли секрета, также определяются в ОУЖ у взрослых мышей: они расположены в исчерченных протоках, являются гормонозависимыми, состав их гранул подобен таковому в GCT-клетках [33].

Исчерченные протоки выстланы однослойным столбчатым эпителием, специализирующимся на секреции и реабсорбции электролитов. Клетки концевых отделов слюнных желез участвуют в образовании первичной слюны, состав которой модулируется клетками исчерченных протоков. Многочисленные светлые пузырьки в апикальном отделе этих клеток участвуют в эндо- и транцитозе секреторного иммуноглобулина А в просвет протоковой системы [69].

Междольковые протоки БСЖ располагаются в междольковой соединительной ткани и образуются в результате слияния исчерченных протоков. Междольковые протоки выстланы обычно однослойным многорядным или двухслойным столбчатым эпителием. Некоторые эпителиоциты этих протоков, возможно, участвуют в ионном обмене [63].

В многослойном плоском неороговевающем эпителии главного выводного протока ОУЖ у крысы идентифицируются базальные, кубические, светлые, темные и щеточные клетки. Базальные клетки прилегают к базальной мембране. Кубические клетки располагаются в 2–3 слоя, наиболее многочисленны и на апикальной поверхности имеют короткие микроворсинки. Светлые клетки I типа обладают отчетливо выраженными инвагинациями на базальной поверхности плазмолеммы, в то время как у светлых клеток II типа базальные складки выражены слабо. Темные клетки — узкие, с микроворсинками и складчатостью базального отдела плазмолеммы. В апикальном отделе их цитоплазмы обнаруживаются множество пузырьков [63]. Биологическое значение щеточных клеток, или темных клеток II типа, состоит в секреции/реабсорбции веществ и рецепции скорости тока слюны [46, 64]. Многочисленные мембранные электронно-плотные гранулы, позитивно реагирующие на гликопротеины, находятся в апикальной цитоплазме щеточных клеток.

В эпителии главных выводных протоков ПНЧЖ у крысы содержатся базальные, темные, щеточные клетки, преобладают светлые клетки I и II типов. Базальные клетки, темные и щеточные клетки напоминают таковые в эпителии главного выводного протока ОУЖ у крысы. Эпителиоциты главных выводных протоков слюнных желез у крыс влияют на окончательный состав слюны посредством активного транспорта ионов натрия и калия. Способность эпителиоцитов главного выводного протока ОУЖ у крысы изменять состав слюны выражена слабее, чем ПНЧЖ [63].

### Биологически активные вещества БСЖ у грызунов

Долгое время считалось, что БСЖ являются исключительно экзокринными органами. Так, в слюне у грызунов обнаруживаются пищеварительные ферменты: слюнная  $\alpha$ -амилаза, дезоксирибонуклеаза I, рибонуклеаза и липопротеинлипаза. Давно известны антимикробные свойства слюны, которые

обеспечиваются как за счет белков, выделяемых гранулоцитами (дефензины, лизоцим, катионные белки), так и продуктами эпителиоцитов слюнных желез (муцины, богатые пролином белки, общий крысиный белок 1) [23]. Более тщательное исследование слюнных желез позволило установить наличие у них эндокринной функции. БСЖ у грызунов являются источником множества биологически активных веществ, включая ЭФР [50], ФРН [47], ТФР- $\alpha$  и - $\beta$ , фактор роста гепатоцитов (ФРГ), ФРФ, паротин, сиалорфин [60], ренин [52], калликреин [12], глюкагон [36], инсулин, инсулиноподобные факторы роста [78]. Эти вещества секретируются как в слюну, так и во внутренние среды организма (лимфа, кровь). Факторы роста, продуцируемые GCT-клетками, секретируются в слюну, откуда могут реабсорбироваться в кровь клетками слизистой оболочки ротовой полости и давать системный эффект [7, 9]. Введенный орально меченный ЭФР, наряду с органами пищеварительного тракта, определяется в легких и коже крыс [56]. Гранулярные клетки истерченных протоков подъязычных слюнных желез ЭФР-, ФРН-, ренин-, калликреин-иммунопозитивны [77]. Известно, что ПЯЖ у грызунов частично компенсируют потерю ПНЧЖ в отношении факторов роста: у мышей после эктомии ПНЧЖ наблюдается увеличение массы ПЯЖ, активности  $\alpha$ -амилазы, содержания белка, сиаловых кислот и фукозы по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных [13]. Таким образом, биологически активные вещества (ФРН, ЭФР, калликреин) синтезируются гранулярными клетками выводных протоков всех БСЖ у грызунов [26, 34, 77], однако в большей степени эта функция присуща GCT-клеткам ПНЧЖ.

Физиологическая роль перечисленных выше факторов роста в составе слюны, вероятно, связана с их участием в морфогенезе слюнных желез и зубов, заживлении кожных ран, а также в регенерации слизистых оболочек полости рта, пищевода и желудка. Более того, перечисленные выше биологически активные вещества слюны влияют на развитие патологических (воспалительных, опухолевых) процессов в верхних отделах пищеварительной системы [71].

Эндокринная функция ОУЖ проявляется секрецией паротина [51] и  $\alpha$ -амилазы [40, 55]. Паротин у кроликов и крыс оказывает гипокальциемическое действие, обусловленное усилением поступления кальция в обызвествленные ткани [30]. Показано, что паротин первоначально снижает, а затем повышает количество циркулирующих лейкоцитов у кроликов [30]. Он оказывает инсулиноподобное действие на обмен углеводов и липидов [5]. Введение паротина вызывает также увеличение жизнеспособности сперматозоидов [4]. Ряд исследователей, однако, отрицают наличие эндокринной секреции БСЖ [26, 48].

### Половой диморфизм БСЖ у грызунов

Половой диморфизм в строении БСЖ был показан впервые у мышей, а позже у крыс, песчанок и хомячков [54]. Известно, что абсолютная и относительная масса ПНЧЖ у самцов больше, чем у самок [36]. Концевые отделы ПНЧЖ схожи по строению у обоих полов, однако их размер у самок меньше. Кроме того, самцы крыс имеют большую плотность расположения гранулярных извитых трубочек, а также большую относительную площадь междольковых выводных протоков в ПНЧЖ [24]. ПЯЖ у самок крыс обладают более коротким внутридольковым отделом выводных протоков, диаметр которых меньше, чем у самцов [37]. Следует отме-

тить, что некоторые авторы не обнаружили полового диморфизма в строении ПНЧЖ у крыс [20].

Гранулярные клетки истерченных протоков ПЯЖ выявляются только у самцов [32]. Показано, что андрогены и тиреоидные гормоны способствуют увеличению количества секреторных пузырьков в гранулярных клетках истерченных протоков ОУЖ, состав гранул которых идентичен таковому в GCT-клетках [34].

GCT-клетки у грызунов характеризуются наличием секреторных гранул, которые различны по размеру и электронной плотности, они более многочисленны в ПНЧЖ у самцов, нежели у самок [19]. Гранулярные извитые трубочки у крыс активно развиваются в период полового созревания [31, 49], что свидетельствует о их связи с органами репродуктивной системы. Количество секреторных гранул в GCT-клетках крыс-самцов нарастает до 6 мес, однако, позднее, при старении животных, наблюдается его уменьшение [62].

В ПНЧЖ у самцов мышей концентрация ФРН больше, нежели у самок. Концентрация ФРН в слюнных железах у новорожденных мышей низкая и не различается у обоих полов. В период полового созревания она увеличивается и начинает выявляться разница содержания этого фактора в слюнных железах у самцов и самок мышей [27]. На протяжении беременности и периода лактации показана «маскулинизация» слюнных желез у самок мышей, заключающаяся в увеличении содержания в них ФРН [6], что, вероятно, можно объяснить его необходимостью для формирования нервной системы плодов. Показано, что ФРН стимулирует рост, дифференцировку симпатических и сенсорных нейронов, вызывает увеличение симпатических ганглиев [5]. ФРН выделяется в кровь ПНЧЖ при агрессивном поведении мышей-самцов [14], что, вероятно, обеспечивает восстановление нервных стволов в случае их повреждения. Мишенью ФРН являются клетки мозгового вещества надпочечников [14].

Определено, что слюнные железы у самок мышей содержат менее  $1/10$  количества ЭФР в ПНЧЖ у самцов; концентрация ЭФР в слюне у самцов мышей также выше, чем у самок [28, 50]. Это может быть связано с более агрессивным поведением самцов (обусловленным тестостероном), вследствие чего они чаще травмируются. После полового созревания концентрация ЭФР в ПНЧЖ возрастает [17] и достигает максимального уровня к 3-му месяцу жизни [72]. Иммуногистохимические исследования показали, что в ПНЧЖ у самцов мышей практически все клетки гранулярных извитых трубочек ЭФР-позитивны, тогда как в слюнных железах у самок ЭФР-позитивных клеток выявлено значительно меньше. Данные электронной микроскопии подтвердили, что ЭФР локализован в секреторных пузырьках GCT-клеток. Более того, продемонстрирована различная интенсивность окрашивания ЭФР-позитивных секреторных гранул GCT-клеток у мышей разных линий [45].

Полового диморфизма по содержанию ЭФР в плазме крови у грызунов не выявлено. Показано, что ежедневные инъекции ЭФР вызывают преждевременное открытие глаз и прорезывание зубов [21], а также задержку роста у новорожденных крыс [29]. ЭФР защищает слизистую оболочку желудка от повреждения, ускоряет заживление язв, подавляя секрецию соляной кислоты и усиливая клеточную пролиферацию. Показано, что продолжительное внутривенное введение высоких доз рекомбинантного ЭФР человека взрослым крысам линии Вистар приводит к генерализованной эпителиальной гиперплазии и тканеспецифичной пролиферации клеток стромы (в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, в клапанах сердца) [15]. Так как ЭФР является



митогеном для клеток эпителиального происхождения различных органов, в том числе, семенников, он вырабатывается в ответ на их повреждение [79]. Также ЭФР принимает участие в имплантации и росте опухолей. Сиалоаденэктомия и/или анти-ЭФР-терапия снижает рост имплантированной опухоли молочной железы у самок мышей nude [74], что также связано с ролью ЭФР как митогена.

Половой диморфизм ПНЧЖ у крыс и мышей проявляется различной активностью гидролитических ферментов слюны. Описана высокая андроген-зависимая активность протеолитических ферментов в ПНЧЖ у крысы [66]. Активность протеаз низка у новорожденных крыс и мышей, что связано с характером их питания в этот период времени, но возрастает к моменту полового созревания [11]. Протеазы, такие как калликреин, кателсин, трипсиноподобная протеаза и ренин, обнаруживаются в секреторных гранулах клеток GCT. Они принимают участие в расщеплении неактивных предшественников факторов роста (ФРН, ЭФР). Активность кателпина и трипсиноподобной протеазы слюны у крыс-самцов выше, чем у самок, что можно объяснить более высоким содержанием у них факторов роста, преобразование которых осуществляется протеазами. Продемонстрирован биохимический половой диморфизм БСЖ, который проявляется большей активностью  $\alpha$ -амилазы, кислой и щелочной фосфатазы, рибонуклеазы гомогената ПНЧЖ у самцов крыс и мышей [3, 58]. В ПНЧЖ у крыс иммуногистохимическая реакция на ТФР- $\alpha$  в клетках вставочных протоков интенсивнее у самцов, нежели у самок [70]. Это связано с тем, что ТФР- $\alpha$ , как и ЭФР, принимает участие в заживлении ран.

Показаны связанные с полом различия экспрессии многих генов в клетках БСЖ у мышей. Свыше 700 генов по-разному экспрессируются в ПНЧЖ у самцов и самок, свыше 150 генов — в ПЯЖ, свыше 100 — в ОУЖ. Пол влияет на экспрессию генов, ассоциированных с ростом, метаболизмом, трансмембранным транспортом, передачей сигналов, активностью ферментов, регуляцией транскрипции и другими процессами в ПНЧЖ [73].

Так, ген, кодирующий 17- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу-3, — фермент, принимающий участие в синтезе андрогенов и эстрогенов, сильнее экспрессируется в ПНЧЖ у самцов мышей [39].

В эпителиоцитах всех БСЖ ген фермента сульфотрансферазы эстрогенов сильнее экспрессируется у самцов, чем у самок [65], так как является андроген-зависимым и необходимым для инактивации эстрогенов.

Белок SMR1 (submandibular rat-1 peptide, поднижнечелюстной белок крысы-1) обнаруживается в ПНЧЖ у крыс с 6-недельного возраста, наивысшей концентрации достигает у самцов к 10-й неделе жизни [60]. Белок SMR1 — это прогормон БСЖ, который экспрессируется преимущественно в клетках концевых отделов ПНЧЖ у крыс-самцов и в их простате. Транскрипция белка SMR1 и его посттранскрипционные изменения регулируются андрогенами [59]. Протеолитическая обработка белка SMR1 приводит к образованию небольших пептидных гормонов.

Пентапептид сиалорфин секретируется клетками концевых отделов ПНЧЖ в кровоток у крыс-самцов в ответ на адренергическую стимуляцию и влияет на минеральный обмен, действуя на эпителиоциты проксимальных извитых канальцев почек, остециты и одонтобласты [61]. Клетками-мишенями для сиалорфина являются также гладкие миоциты пещеристых тел [22]. Внутривенное введение сиалорфина крысам-самцам модулирует их половое поведение [42]. Опиорфин экспрессируется в слюнных железах у челове-

ка и содержит аминокислотный фрагмент, эквивалентный таковому в сиалорфине у крыс [76]. Являясь ингибитором нейтральной эндопептидазы и аминопептидазы-N, опиорфин пролонгирует время циркуляции мет-энкефалина, оказывая антиноцицептивное действие [41].

С-терминальный участок белка SMR1 также содержит биологически активный гептапептид SMG-T (submandibular gland peptide-T) — Т-пептид ПНЧЖ, который способен уменьшать выраженность аллергических реакций [40]. Трипептид FEG (фен-глу-гли) является участком, обеспечивающим функциональную активность пептида SMG-T. Показано, что feG (синтетический аналог FEG) ослабляет воспалительный эффект эндотоксемии и анафилаксии, ингибируя миграцию лейкоцитов, ослабляя сосудистую проницаемость, нарушения легочной функции и моторику кишечника. Он действует на активированные нейтрофилы, влияя на интегрин и ингибируя внутриклеточную продукцию активных форм кислорода [41].

### Влияние половых желез на БСЖ у грызунов

Развитие структурного и биохимического полового диморфизма наблюдается с момента полового созревания грызунов. Введение пропионата тестостерона половозрелым и неполовозрелым кастрированным самцам мышей вызывает увеличение объема ядер клеток выводных протоков ПНЧЖ [75]. Клетки гранулярных извитых трубочек подвергаются дедифференцировке после кастрации или гипофизэктомии, причем изменения нивелируются при введении тестостерона [7]. Кастрация самцов уменьшает, а введение тестостерона самкам или кастрированным самцам увеличивает концентрацию ЭФР [25, 67] и ФРН [16] в ПНЧЖ у мышей, но не изменяет концентрацию ЭФР в плазме крови [18]. Кастрация самцов приводит к снижению, а введение тестостерона самкам — к повышению амилалитической активности слюны [58] и концентрации мРНК SMR1 в ПНЧЖ [60]. Таким образом, можно говорить об андроген-зависимом синтезе биологически активных факторов БСЖ.

При различных вмешательствах на половых железах (кастрация, резекция  $\frac{1}{2}$  яичка с одной или обеих сторон) у 6–7-месячных половозрелых кроликов-самцов через 1,5 мес после операции отмечают гиперплазию (кастрация) или атрофию (резекция) паренхимы ОУЖ в сочетании со склерозом стромы и капсулы, в большинстве случаев выявляется перидуктальный фиброз. В регионарных лимфатических узлах наблюдаются изменения, которые проявляются опустошением Т- и гиперплазией В-зависимых зон [1]. Следовательно, гонады самцов у грызунов участвуют в поддержании структуры и функциональной активности БСЖ.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о наличии структурного и биохимического полового диморфизма БСЖ у грызунов. Гормоны семенников у грызунов участвуют в развитии гранулярных клеток выводных протоков, ответственных за образование и выделение широкого спектра биологически активных веществ, действующих на различные органы и системы, в том числе, и на репродуктивную. Выработка клетками концевых отделов и выводных протоков ряда биологически активных веществ, поступающих и в кровь, и в слюну, без сомнения, имеет биологический смысл и требует дальнейшего изучения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В., Зайратьянц О.В., Калинин С.Ю., Степаненко Р.С. Взаимосвязь слюнных и половых желез. Экс-

- периментальное исследование // *Стоматология*. 2012. № 6. С. 12–15.
2. Бабаева А.Г., Юдина Н.В. Многократная ампутация нижних резцов и феномены гипертрофии слюнных желез и семенников // *Бюл. exper. биол.* 1977. Т. 78, № 8. С. 220–221.
  3. Левицкий А.П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Одесса, 1974.
  4. Сукманский О.И. Биологически активные вещества слюнных желез. Киев: Здоровье, 1991.
  5. Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты). Томск: Изд-во НТЛ, 2002.
  6. Aloe L., Levi-Montalcini R. Enhanced differentiation of sexually dimorphic organs in L-thyroxine treated tfm mice // *Cell Tiss. Res.* 1980. Vol. 205. P. 19–29.
  7. Amano O., Iseki S. Cell growth factors in salivary glands // *Microscopie*. 2005. Vol. 40. P. 1–6.
  8. Amano O., Kudo Y., Shimada M. et al. Transient occurrence of 27 kDa heat-shock protein in the terminal tubule cells during postnatal development of the rat submandibular gland // *Anat. Rec.* 2001. Vol. 264. P. 358–366.
  9. Amano O., Mizobe K., Bando Y., Sakiyama K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands // *Acta Histochem. Cytochem.* 2012. Vol. 45, № 5. P. 241–250.
  10. Amano O., Yoshitake Y., Nishikawa K., Iseki S. Basic fibroblast growth factor in rat salivary glands // *Cell Tiss. Res.* 1993. Vol. 273. P. 467–474.
  11. Angeletti P.U., Angeletti R. Androgen-dependent esterase activity in the mouse submaxillary gland // *Biochim. Biophys. Acta*. 1967. Vol. 136. P. 187–189.
  12. Berg T., Johansen L., Poulsen K. Exocrine and endocrine release of kallikrein after reflex-induced salivary secretion // *Acta. Physiol. Scand.* 1990. Vol. 139. P. 29–37.
  13. Bhopale L.P., Walvekar M.V., Sarvalkar P.P. Sialoadenectomy effect on sublingual gland of male mice (*Mus Musculus*) // *Bionano Frontier*. 2011. Vol. 4, № 2. P. 240–243.
  14. Bigi S., Maestriperi D., Aloe L., Alleva E. NGF decreases isolation-induced aggressive behavior, while increasing adrenal volume, in adult male mice // *Physiol. Behav.* 1992. Vol. 51. P. 337–343.
  15. Breider M.A., Bleavins M.R., Reindel J.F. et al. Cellular hyperplasia in rats following continuous intravenous infusion of recombinant human epidermal growth factor // *Vet. Pathol.* 1996. Vol. 33. P. 184–194.
  16. Burdman J.A., Goldstein M.N. Synthesis and storage of a nerve growth protein in mouse submandibular glands // *J. Exp. Zool.* 1965. Vol. 160. P. 183–188.
  17. Byyny R.L., Orth D.N., Cohen S. Radioimmunoassay of epidermal growth factor // *Endocrinology*. 1972. Vol. 90. P. 1261–1266.
  18. Byyny R.L., Orth D.N., Cohen S., Doyne E.S. Epidermal growth factor: effects of androgens and adrenergic agents // *Endocrinology*. 1974. Vol. 95. P. 776–782.
  19. Caramia F. Ultrastructure of mouse submaxillary gland. I. Sexual differences // *J. Ultrastruct. Res.* 1966. Vol. 16. P. 505–523.
  20. Cernea C., Miclaus V., Ober C. et al. Observations concerning sexual dimorphism in submandibular gland of the rats // *Studia Universitatis «Vasile Goldis», Seria Stiintele Vietii*. 2009. Vol. 19. P. 37–39.
  21. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal // *J. Biol. Chem.* 1960. Vol. 237. P. 1555–1562.
  22. Davies K.P., Tar M., Rougeot C., Melman A. Sialoporphin (the mature peptide product of Vcsl 1) relaxes corporal smooth muscle tissue and increases erectile function in the ageing rat // *BJU Int.* 2006. Vol. 99. P. 431–435.
  23. Dodds M.W., Johnson D.A., Yeh C. Health benefits of saliva: a review // *J. Dent.* 2005. Vol. 33. P. 223–233.
  24. Fernandez Garcia H., Garcia-Poblete E., Moro-Rodriguez E. et al. Histomorphometrical study of the submandibular gland ductal system in the rat // *Histol. Histopathol.* 2002. Vol. 17. P. 813–816.
  25. Frati L., Cenci G., Sbaraglia G. et al. Levels of epidermal growth factor in mice tissues measured by a specific radioreceptor assay // *Life Sci.* 1976. Vol. 18. P. 905–911.
  26. Gresik E.W. The granular convoluted tubule (GCT) cell of rodent submandibular glands // *Microsc. Res. Tech.* 1994. Vol. 27. P. 1–24.
  27. Hendry I.A. Developmental changes in tissue and plasma concentrations of a biologically active species of nerve growth factor in the mouse, by using a two-site radioimmunoassay // *Biochem. J.* 1972. Vol. 128. P. 1265–1272.
  28. Hirata Y., Orth D.N. Concentrations of epidermal growth factor, nerve growth factor, and submandibular gland renin in male and female mouse tissue and fluids // *Endocrinology*. 1979. Vol. 105. P. 1382–1387.
  29. Hoath S.B. Treatment of the neonatal rat with epidermal growth factor: Differences in time and organ response // *Pediat. Res.* 1986. Vol. 20. P. 468–472.
  30. Ito Y. Parotin: a salivary gland hormone // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960. Vol. 85. P. 228–312.
  31. Katsura A., Yamada H., Ochi J. An ontogenetic study on endothelin-producing cells in the rat lung and submandibular gland // *Acta Histochem. Cytochem.* 1993. Vol. 26, № 5. P. 373–379.
  32. Kurabuchi S., Gresik E.W. Ultrastructural of hormonally responsive striated duct cells in the mouse sublingual gland // *Odontology*. 2001. Vol. 89. P. 34–40.
  33. Kurabuchi S., Hosoi K. Immunocytochemical localization of mK1, a true tissue kallikrein, in the mouse parotid gland: sexual dimorphism and effects of castration and hypophysectomy // *Odontology*. 2004. Vol. 92. P. 73–76.
  34. Kurabuchi S., Matsuoka T., Hosoi K. Mini-review. Hormone-induced granular convoluted tubule-like cell in mouse parotid gland // *J. Med. Invest.* 2009. Vol. 56. Suppl. P. 290–295.
  35. Lacassagne A., Chamorro A. Reaction a la testosterone de la glande sous-maxillaire, atrophiee consecutivement a l'hypophysectomie chez la souris // *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1940. Vol. 134. P. 223–234.
  36. Lawrence A.M., Tan S., Hojvat S., Kirsteins L. Salivary gland hyperglycemic factor: an extrapancreatic source of glucagon-like material // *Science*. 1977. Vol. 195. P. 70–72.
  37. Lima M.C., Sottovia-Filho D., Cestari T.M., Taga M. Morphometric characterization of sexual differences in the rat sublingual gland // *Braz. Oral. Res.* 2008. Vol. 18. P. 53–58.
  38. Man Y.-G., Ball W.D., Marchetti L., Hand A.R. Contributions of intercalated duct cells to the normal parenchyma of submandibular glands of adult rats // *Anat. Rec.* 2001. Vol. 263. P. 202–214.

39. Martel C., Rheume E., Takahashi M. et al. Distribution of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene expression and activity in rat and human tissues // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1992. Vol. 41. P. 597–603.
40. Mathison R.D., Davison J.S., Befus A.D. A peptide from the submandibular glands modulates inflammatory responses // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997. Vol. 113, № 1–3. P. 337–338.
41. Mathison R.D., Davison J.S., Befus A.D., Gingerich D.A. Salivary gland derived peptides as a new class of anti-inflammatory agents: review of preclinical pharmacology of C-terminal peptides of SMR1 protein // *J. Inflamm. (Lond.)* 2010. Vol. 7. P. 1–11.
42. Messaoudi M., Desor D., Nejdi A., Rougeot C. The endogenous androgen-regulated sialorhin modulates male rat sexual behavior // *Horm. Behav.* 2004. Vol. 46. P. 684–691.
43. Miclaus V., Oana L., Ober C. et al. Observations concerning features of submandibular gland secretion in rats // *Lucrari Stiintifice: Medicina Veterinara*. 2009. Vol. 42, № 2. P. 382–386.
44. Miclaus V., Ober C., Ognean L. et al. Morphological particularities of the submandibular gland in rats // *Studia Universitatis «Vasile Goldis», Seria Stiintele Vietii*. 2009. Vol. 19, № 1. P. 59–61.
45. Miyaji Y., Aiyama S., Kurabuchi S. Strain-specific and endocrine control of granular convoluted tubule cells and epidermal growth factor expression in the mouse submandibular gland // *Anat. Rec.* 2007. Vol. 291. P. 105–113.
46. Mori M., Takai Y., Kunikata M. Review: biologically active peptides in the submandibular gland — role of the granular convoluted tubule // *Acta Histochem. Cytochem.* 1992. Vol. 25, № 1 & 2. P. 325–341.
47. Murphy R.A., Saide J.D., Blanchard M.H., Young M. Nerve growth factor in mouse serum and saliva: role of the submandibular gland // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. Vol. 74. P. 2330–2333.
48. Murphy R.A., Watson A.Y., Metz J., Forssmann W.G. The mouse submandibular gland: an exocrine organ for growth // *J. Histochem. Cytochem.* 1980. Vol. 28, № 8. P. 890–902.
49. Namba M. A study on distribution of endothelin in rat submandibular gland // *J. Jpn. Stomatol. Soc.* 1999. Vol. 48. P. 25–34.
50. Nexø E., Olsen P.S., Poulsen K. Exocrine and endocrine secretion of renin and epidermal growth factor from the mouse submandibular glands // *Regul. Pept.* 1984. Vol. 8. P. 327–334.
51. Ogata T. The internal secretion of salivary gland // *Endocrinol. Jpn.* 1955. Vol. 2. P. 247–261.
52. Pedersen E.B., Poulsen K. Vast release of submaxillary mouse renin to saliva after stimulation with cholinergic, beta-adrenergic but especially alpha-adrenergic agonists // *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*. 1982. Vol. 99. P. 636–640.
53. Pinkstaff C.A. The cytology of salivary glands // *Int. Rev. Cytol.* 1980. Vol. 63. P. 141–261.
54. Pinkstaff C.A. Salivary gland sexual dimorphism: a brief review // *Eur. J. Morphol.* 1998. Vol. 36. Suppl. P. 31–34.
55. Proctor G.B., Asking B., Garrett J.R. Effects of secretory nerve stimulation on the movement of rat parotid amylase into the circulation // *Arch. Oral. Biol.* 1989. Vol. 34. P. 609–613.
56. Purushotham K.R., Offenmuller K., Bui A.T. et al. Absorption of epidermal growth factor occurs through the gastrointestinal tract and oral cavity in adult rats // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 269. G867–G873.
57. Qvarnstrom E.E., Hand A.R. A granular cell at the acinar-intercalated duct junction of the rat submandibular gland // *Anat. Rec.* 1983. Vol. 206. P. 181–187.
58. Raynaud J., Rebeyrotte P. Difference de l'activite amylasique de la salive des souris males et des souris femelles: son conditionnement normal // *Compt. Rend. Acad. Sci.* 1949. Vol. 228. P. 433–435.
59. Rougeot C., Rosinski-Chupin I., Mathison R., Rougeon F. Rodent submandibular gland peptide hormones and other biologically active peptides // *Peptides*. 2000. Vol. 21. P. 443–455.
60. Rougeot C., Rosinski-Chupin I., Rougeon F. Novel genes and hormones in salivary glands: from the gene for the submandibular rat1 protein (SMR1) precursor to receptor sites for SMR1 mature peptides // *Biomed. Rev.* 1998. Vol. 9. P. 17–32.
61. Rougeot C., Vienet R., Cardona A. et al. Targets for SMR1-pentapeptide suggest a link between the circulating peptide and mineral transport // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273. P. 1309–1320.
62. Sashima M. Age-related changes of rat submandibular gland: a morphometric and ultrastructural study // *Oral. Pathol.* 1986. Vol. 15. P. 507–512.
63. Sato A., Miyoshi S. Ultrastructure of the main excretory duct epithelia of the rat parotid and submandibular glands with a review of the literature // *Anat. Rec.* 1988. Vol. 220. P. 239–251.
64. Sbarbati A., Osculati F. A new fate for old cells: brush cells and related elements // *J. Anat.* 2005. Vol. 206. P. 349–358.
65. Song W.C. Biochemistry and reproductive endocrinology of estrogen sulfotransferase // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001. Vol. 948. P. 43–50.
66. Sreebny L.M., Meyer J., Bachem E. Characteristics of a proteolytic enzyme in the submaxillary and sublingual glands of the albino rat // *J. Dent. Res.* 1955. Vol. 34. P. 915–920.
67. Stern L.E., Falcone R.A.Jr., Kemp C.J. et al. Salivary epidermal growth factor and intestinal adaptation in male and female mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2000. Vol. 278. G871–G877.
68. Taga R., Pardini L.C. Growth of cell populations of the intra-lobular duct in the submandibular gland of the mouse during postnatal development // *Pesqui. Odontol. Bras.* 2002. Vol. 16, № 4. P. 285–291.
69. Tandler B., Gresik E.W., Nagato T., Phillips C.J. Secretion by striated ducts of mammalian major salivary glands: review from an ultrastructural, functional, and evolutionary perspective // *Anat. Rec.* 2001. Vol. 264. P. 121–145.
70. Tandler B., Nagato T., Toyoshima K., Phillips C.J. Comparative ultrastructure of intercalated ducts in major salivary glands: a review // *Anat. Rec.* 1998. Vol. 252. P. 64–91.
71. Tarnawski A.S., Jones M.K. 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 // *J. Clin. Gastroenterol.* 1998. Vol. 27. Suppl. 1. P. 12–20.
72. Tom-Moy M., Barka T. Epidermal growth factor in the submandibular glands of inbred mice // *Am. J. Anat.* 1981. Vol. 160. P. 267–276.
73. Treister N.S., Richards S.M., Lombardi M.J. et al. Sex-related differences in gene expression in salivary glands of BALB/c mice // *J. Dent. Res.* 2005. Vol. 84, № 2. P. 160–165.

74. Tsutsumi O., Tsutsumi A., Oka T. Importance of epidermal growth factor in implantation and growth of mouse mammary tumor in female nude mice // *Cancer Res.* 1987. Vol. 45. P. 4651–4653.
75. Valeri V. Nuclear volume and testosterone-induced changes in secretory activity in the submaxillary gland of mice // *Science.* 1954. Vol. 120. P. 984–986.
76. Wisner A., Dufour E., Messaoudi M. et al. Human opiorphin, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. P. 17979–17984.
77. Yoshida K., Aiyama S., Uchida M., Kurabuchi S. Role of thyroid hormone in the initiation of EGF (epidermal growth factor) expression in the sublingual gland of the postnatal mouse // *Anat. Rec. A.* 2005. Vol. 284. P. 585–593.
78. Zelles T., Purushotham K.R., Macauley S.P. et al. Saliva and growth factors: the fountain of youth resides in all us // *J. Dent. Res.* 1995. Vol. 74. P. 1826–1832.
79. Zhang S., Zeng Y., Qu J. et al. Endogenous EGF maintains Sertoli germ cell anchoring junction integrity and is required for early recovery from acute testicular ischemia/reperfusion injury // *Reproduction.* 2013. Vol. 145. P. 177–189.

Поступила в редакцию 19.07.2015  
Получена после доработки 14.12.2015

## SEXUAL DIMORPHISM OF MAJOR SALIVARY GLANDS IN RODENTS

V.V.Ivanova<sup>1</sup>, I.V.Mil'to<sup>1,2</sup>, I.V.Sukhodolo<sup>1</sup>,  
O.N.Serebryakova<sup>1</sup>, A.V.Buzenkova<sup>1</sup>

The review analyses the data on the structure of submandibular (SMG), parotid and sublingual salivary glands in rodents and on biologically active substances produced by them. The evidence is presented on the mutual influence of rodent major salivary glands (MSG) and the testes. Special attention is paid to gender differences of MSG in rodents, which are more fully apparent in mature individuals and are most pronounced in SMG. Sexual dimorphism is morphologically manifested in a larger size of secretory portions, the relative areas of granular and interlobular excretory ducts of SMG and greater number of granular cells of striated ducts of the sublingual glands in males. Biochemically sexual dimorphism is characterized by different amounts of biologically active substances secreted by the epithelial cells of secretory portions and granular cells of the ducts. Epidermal growth factor, nerve growth factor, kallikrein and other substances are synthesized in granular cells of the excretory ducts of all MSG in rodents, however, to the greatest extent — by SMG. The higher content of physiologically active substances in MSG saliva in males plays an important biological role.

**Key words:** *major salivary glands, structure, sexual dimorphism, rodents*

<sup>1</sup> Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>2</sup> Department of Biotechnology and Organic Chemistry, National Research Tomsk Polytechnic University