

Влияние гипертрофии больших слюнных желез на ультраструктуру сперматогенного эпителия крыс

Иванова В.В.¹, Тихонов Д.И.¹, Мильто И.В.^{1,2}, Серебрякова О.Н.³, Геренг Е.А.¹, Плешко Р.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Северский биофизический научный центр
Россия, 636013, Томская обл., г. Северск-13, а/я № 130

³ Норильская городская больница № 2
Россия, 663300, г. Норильск, ул. Б. Хмельницкого, 18

РЕЗЮМЕ

Цель. Выяснение особенностей эндокринного влияния больших слюнных желез на сперматогенез половозрелых крыс.

Материалы и методы. Половозрелые белые беспородные самцы крыс (возраст 2 мес, масса тела (153 ± 18) г) составили три группы (по 30 особей): интактная, контрольная и крысы, подвергшиеся многократной ампутации резцов. Для оценки эндокринного влияния эпителиоцитов ацинусов и протоков больших слюнных желез моделировали их гипертрофию путем многократной ампутации резцов. Крыс выводили из эксперимента на 2-, 3-, 4-, 6-, 8- и 10-ю нед после первой ампутации резцов. Семенники животных оценивали при помощи трансмиссионной электронной микроскопии. На электронограммах анализировали удельный объем вакуолизации цитоплазмы сустентоцитов, сперматогоний, сперматоцитов и сперматид (усл. ед.), в сперматогенных клетках оценивали количество митохондрий (%) с морфологическими признаками набухания.

Результаты. В ранние сроки эксперимента в извитых семенных канальцах крыс развивается вакуолизация цитоплазмы сустентоцитов, а также ультраструктурные изменения сперматогенных клеток (вакуолизация цитоплазмы, альтерация митохондрий, разрушение мембранных органелл, фрагментация хроматина). Изменения структуры сперматогенных клеток и сустентоцитов максимально выражены на 2–3-й нед, снижаются на 4-й нед и полностью нивелируются к 6-й нед эксперимента.

Заключение. Гипертрофия больших слюнных желез, вызванная многократной ампутацией резцов, оказывает на сперматогенный эпителий влияние, схожее с эффектом сиалоаденэктомии. В результате многократной ампутации резцов угнетается функциональное состояние клеток гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желез. Эндокринные факторы, которые вносят наибольший вклад в регуляцию сперматогенеза у крыс, вырабатываются клетками гранулярных извитых трубок.

Ключевые слова: сперматогенез, сустентоцит, слюнные железы, гипертрофия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 4253 от 28.09.2015).

Для цитирования: Иванова В.В., Тихонов Д.И., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Геренг Е.А., Плешко Р.И. Влияние гипертрофии больших слюнных желез на ультраструктуру сперматогенного эпителия крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-29-35>.

✉ Иванова Вера Владимировна, e-mail: ivvera92@rambler.ru.

The effect of major salivary glands hypertrophy on rat's spermatogenic epithelium ultrastructure

Ivanova V.V.¹, Tikhonov D.I.¹, Mil'to I.V.^{1,2}, Serebrjakova O.N.³, Gereng E.A.¹, Pleshko R.I.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Seversk Biophysical Research Centre

P.O. Box 130, Seversk-13, Tomskaya Oblast, 636013, Russian Federation

³ Regional State Healthcare Institution Norilsk № 2 Municipal Hospital

18, B. Chmelnitsky Str., Norilsk, 663300, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. The aim of this study was to ascertain the characteristics of major salivary glands endocrine effect on spermatogenesis.

Materials and methods. Mature white outbred male rats (2 months, 153 ± 18 g) consisted of the following groups (each containing 30 rats): intact, control, and group of rats subjected to multiple amputation of incisors. To achieve hypertrophy of major salivary glands multiple amputation of incisors was performed: incisors were cut to a level of 1-2 mm above the gingival margin under ether anesthesia once every 3 days within 2 weeks. Animals of the control group were anesthetized with ether at the same time. Rats were sacrificed by CO₂ asphyxia after 2, 3, 4, 6, 8 and 10 weeks after the first amputation of incisors. Fragments of the rat testes were examined on a JEM-1400 "JEOL" (Japan) transmission electron microscope. On electron microscopy images the specific vacuolization of the cytoplasm of Sertoli cells, spermatogonia, spermatocytes and spermatids (standard units) was analyzed by the point counting method. In spermatogenic cells the proportion of mitochondria (%) with morphological signs of swelling was assessed.

Results. Transient ultrastructural changes of Sertoli and spermatogenic cells develop in the rats convoluted seminiferous tubules as a result of multiple amputation of the incisors, such as phagosomes and pronounced vacuolization in the Sertoli cells cytoplasm, cytoplasm vacuolization and mitochondrial swelling in spermatogenic cells. Sporadic spermatogenic cells with signs of nuclear (chromatin fragmentation, its condensation on the periphery of the nucleus) and cytoplasm (destruction of membrane organelles) destruction appeared as a result of multiple incisors' amputation. Ultrastructural changes of Sertoli and spermatogenic cells are most pronounced at 2-3 weeks, decrease at 4 week and are completely leveled by the 6th week of the experiment.

Conclusion. Hypertrophy of major salivary glands, caused by multiple amputations of incisors, has similar to sialoadenectomy effect on the spermatogenic epithelium. Multiple incisors' amputation cause transient depression of granular convoluted cells function. Probably submandibular gland granular convoluted tubules cells endocrine factors make the greatest contribution to the regulation of spermatogenesis in rats.

Key words: spermatogenesis, Sertoli cells, salivary glands, hypertrophy.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this manuscript.

Source of financing. The authors stat that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study approved by the local ethics committee under Siberian State Medical University (Protocol No. 4253 of 28.09.2015).

For citation: Ivanova V.V., Tikhonov D.I., Mil'to I.V., Serebrjakova O.N., Gereng E.A., Pleshko R.I. The effect of major salivary glands hypertrophy on rat's spermatogenic epithelium ultrastructure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-29-35>.

ВВЕДЕНИЕ

Большие слюнные железы являются дуакринными железами [1]: их экзокринную функцию связывают с пищеварением, вкусовой рецепцией, неспецифической иммунной защитой, экскрецией и

речеобразованием; их эндокринное воздействие показано на органы системы кроветворения и иммуногенеза, кожу, эпителиоциты нефрона, хрящи, а также гонады [2, 3]. Взаимное влияние слюнных и половых желез известно у многих животных, в том числе у человека. Показано, что комплексное обследование

позволяет у 100% пациентов с гипогонадизмом (как мужчин, так и женщин) диагностировать интерстициальную форму сиаладеноза [4]. Наиболее удобной моделью для изучения взаимного влияния гонад и слюнных желез являются грызуны из-за выраженного морфологического и биохимического полового диморфизма их больших слюнных желез. В связи с этим целью настоящего исследования явилось выяснение особенностей эндокринного влияния больших слюнных желез на сперматогенез крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Половозрелые белые беспородные самцы крыс (возраст 2 мес, масса тела (153 ± 18) г) составили следующие группы (в каждой по 30 особей): интактная (ИН), контрольная (К) и группа крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов (АР). Крысам группы АР моделировали гипертрофию больших слюнных желез посредством многократной ампутации резцов [5]: резцы (нижние и верхние) подрезали под эфирным наркозом до уровня 1–2 мм выше десневого края один раз в 3 дня в течение 2 нед (итого пять ампутаций). Животные группы К в аналогичные сроки подвергались наркотизации диэтиловым эфиром. Выведение из эксперимента осуществляли асфиксией CO_2 на 2-, 3-, 4-, 6-, 8- и 10-ю нед после первой ампутации резцов.

Фрагменты семенников животных 24 ч фиксировали в 4%-м параформальдегиде (Serva, Германия), затем 3 ч – в 1%-м OsO_4 (SPI, США) при 4 °С, pH 7,4. Образцы заливали в смесь эпоксидных смол Epon 812 : Araldite 502 : DDSA (SPI, США). Ультратонкие

срезы (80 нм) получали на ультратоме (Leica EM UC 7 (Leica, Австрия) и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца для исследования на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL, Япония). На электронограммах методом точечного счета анализировали удельный объем вакуолизации цитоплазмы sustentocитов, сперматогоний, сперматоцитов и сперматид (усл. ед.) при помощи программы ImageJ 1.48 (NIH Image, США). В сперматогониях, сперматоцитах и сперматидах оценивали количество митохондрий (%) с морфологическими признаками набухания (рассчитывали исходя из анализа 200 митохондрий).

Статистическая обработка количественных данных проведена с помощью критериев Шапиро – Уилка, Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса с использованием SPSS 17.0 (IBM, США). Результаты морфометрического исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$, уровень значимости принят как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В извитых семенных канальцах крыс групп ИН и К sustentocиты и все популяции герминативных клеток определялись во все исследуемые сроки, однако у животных группы АР сперматозоиды в просветах извитых семенных канальцев обнаруживались, начиная с 3-й нед эксперимента. У крыс группы К ультраструктура sustentocитов и сперматогенных клеток в исследуемые сроки не отличалась от таковой у интактных животных (табл. 1, 2).

Таблица 1

Удельный объем вакуолизации цитоплазмы, усл. ед., $Me (Q_1; Q_3)$												
Срок эксперимента, нед	Сустентоциты			Сперматогонии			Сперматоциты			Сперматиды		
	ИН	К	АР	ИН	К	АР	ИН	К	АР	ИН	К	АР
2-я	0 (0; 1,5)	0 (0; 1,2)	36,8 (24,7; 45,0)*	0 (0; 4,8)	0 (0; 3,6)	9,9 (5,6; 18,1)*	0 (0; 4,2)	0 (0; 1,6)	10,2 (7,1; 14,4)*	0 (0; 1,6)	0 (0; 2,1)	10,0 (7,3; 25,9)*
3-я	0 (0; 2,1)	0 (0; 2,6)	37,9 (14,5; 44,2)*	0 (0; 1,6)	0 (0; 4,5)	4,2 (2,4; 9,7)	0 (0; 2,6)	0 (0; 2,0)	6,9 (0,9; 9,9)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,0)	10,7 (5,1; 22,8)*
4-я	0 (0; 1,2)	0 (0; 1,6)	16,1 (14,7; 21,6)*#	0 (0; 3,7)	0 (0; 0,6)	2,0 (0; 4,1)	0 (0; 1,4)	0 (0; 1,6)	3,8 (0; 16,0)	0 (0; 1,5)	0 (0; 2,1)	6,2 (1,0; 14,8)#
6-я	0 (0; 0,8)	0 (0; 1,4)	0 (0; 6,7)#	0 (0; 0,7)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,6)	0 (0; 2,0)	0 (0; 0,7)	0 (0; 1,6)	0 (0; 0,9)	0 (0; 1,2)	0 (0; 3,1)
8-я	0 (0; 0,6)	0 (0; 1,6)	0 (0; 1,1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,3)	0 (0; 2,3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1,6)
10-я	0 (0; 1,0)	0 (0; 0,6)	0 (0; 0,8)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0,7)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

Примечание. ИН – интактная группа, К – контрольная группа, АР – группа крыс, подвергшихся многократной ампутации резцов (здесь и в табл. 2).

* отличие показателя от соответствующего показателя интактной группы, $p < 0,05$. # разница показателя с таковым на предыдущем сроке внутри группы, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 2).

На 2–4-й нед эксперимента у крыс группы АР в цитоплазме sustentocитов определялись фагосомы и фаголизосомы, а также обнаруживалась вакуолизация цитоплазмы (рис., *a*). Наблюдаемые вакуоли представляли собой расширенные цистерны эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Выраженность вакуолизации максимальна на 2–3-й нед, снижалась с течением времени и полностью нивелировалась к 6-й нед эксперимента ($p < 0,05$; см. табл. 1). В сперматогониях, сперматоцитах I и II порядка крыс группы АР на 2-й нед эксперимента наблюдалась вакуолизация цитоплазмы ($p < 0,05$; см. табл. 1).

Набухание митохондрий, которое идентифицировали как уменьшение количества и размеров крист, расширение матрикса и появление в нем везикулярных структур [6], наблюдалось в сперматогониях на 2–3-й нед, в сперматоцитах – на 2–4-й нед после первой ампутации резцов ($p < 0,05$; см. табл. 2; рис., *b*). Описанные выше ультраструктурные изменения сперматогоний, развивающиеся в ответ на многократную ампутацию резцов, полностью нивелировались к 4-й нед, сперматоцитов – к 6-й нед эксперимента.

На 2–4-й нед эксперимента у крыс группы АР ранние и поздние сперматиды характеризовались набуханием митохондрий ($p < 0,05$; см. табл. 2), а также деструкцией их мембран. В ранних сперматиде на 2–3-й нед также детектировалось расширение цистерн ЭПР и комплекса Гольджи ($p < 0,05$; табл. 1; рис., *b*). Структурные изменения сперматид, вызванные многократной ампутацией резцов, нивелировались к 6-й нед эксперимента.

У крыс группы АР в сперматогенном эпителии на 2–3 нед эксперимента наблюдались отдельные герминативные клетки с признаками деструкции ядра (фрагментация хроматина, его конденсация по периферии ядра) и цитоплазмы (разрушение мембранных органелл). Клетки с признаками деструкции – округлой формы, адлюминальной локализации (см. рис. 1, *d*), что позволяет идентифицировать их как сперматоциты или ранние сперматиды. Начиная с 4-й нед эксперимента, в извитых семенных канальцах крыс группы АР сперматогенные клетки с признаками деструкции не определялись.

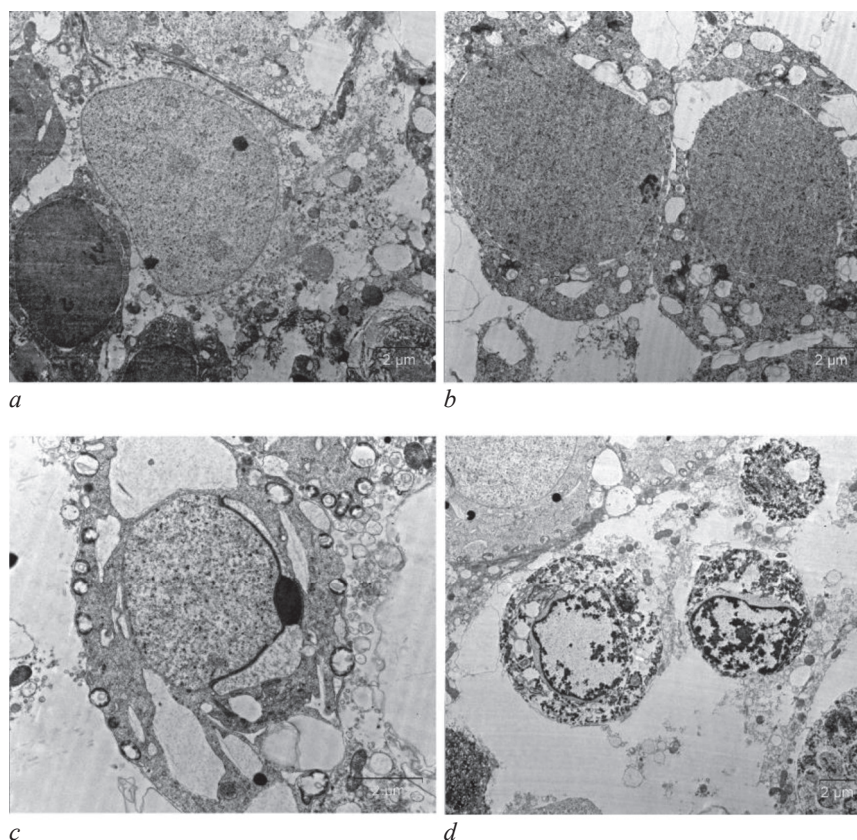


Рисунок. Фрагмент извитого семенного канальца половозрелой крысы, подвергшейся многократной ампутации резцов: *a* – вакуолизация цитоплазмы sustentocита; *b* – вакуолизация цитоплазмы, расширение перинуклеарного пространства и альтерация митохондрий сперматоцитов I порядка; *c* – вакуолизация цитоплазмы и деструкция мембран митохондрий ранней сперматиды; *d* – сперматогенные клетки с признаками деструкции ядра и цитоплазмы; трансмиссионная электронная микроскопия; 2-я нед (*a, d*) и 4-я нед эксперимента (*b, c*)

Таблица 2

Срок эксперимента, нед	Доля митохондрий с признаками набухания, %, $Me (Q_1; Q_3)$								
	Сперматогонии			Сперматоциты			Сперматиды		
	ИН	К	АР	ИН	К	АР	ИН	К	АР
2-я	0 (0; 2,8)	0 (0; 2,5)	8,0 (5,0; 11,0)*	0 (0; 2,4)	0 (0; 2,5)	25,6 (17,2; 39,2)*	0 (0; 4,1)	0 (0; 6,4)	36,8 (30,4; 47,0)*
3-я	0 (0; 2,5)	0 (0; 2,2)	10,0 (6,6; 11,9)*	0 (0; 2,1)	0 (0; 4,4)	32,0 (20,4; 37,3)*	1,4 (0; 5,3)	0 (0; 2,8)	31,8 (26,2; 39,1)*
4-я	0 (0; 3,2)	0 (0; 1,3)	0 (0; 3,7)#	0 (0; 3,2)	0 (0; 4,0)	14,7 (6,0; 25,2)*#	0 (0; 7,1)	0 (0; 2,2)	24,5 (14,1; 29,8)*#
6-я	0 (0; 2,8)	0 (0; 3,1)	0 (0; 1,6)	0 (0; 1,9)	0 (0; 3,8)	4,0 (1,5; 8,9)#	0 (0; 3,1)	0 (0; 6,5)	6,0 (1,5; 10,3)#
8-я	0 (0; 2,2)	0 (0; 2,0)	0 (0; 2,6)	0 (0; 1,5)	0 (0; 0,8)	0 (0; 4,6)	0 (0; 1,6)	0 (0; 2,0)	0 (0; 0,5)
10-я	0 (0; 0,5)	0 (0; 1,0)	0 (0; 1,5)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,7)	0 (0; 0)

В исследуемые сроки мы не наблюдали изменения морфологии сперматозоидов и перитубулярных миоидных клеток крыс в ответ на многократную ампутацию резцов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами показано, что удаление больших слюнных желез приводит к ультраструктурным изменениям сперматогенного эпителия неполовозрелых крыс [3]. Однако осталось неясно, какие именно структуры больших слюнных желез являются источником факторов, оказывающих наибольшее влияние на семенники. Сиалорфин и паротин, к примеру, вырабатываются ацинусами поднижнечелюстных и околоушных желез соответственно [7]. Эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста α и β , напротив, продуцируются клетками протоков поднижнечелюстных желез [8]. Все вышеперечисленные, а возможно, и некоторые неназванные биологически активные факторы больших слюнных желез, оказывают влияние на спермато- и стероидогенез. Многократная ампутация резцов вызывает гипертрофию исключительно эпителиоцитов ацинусов больших слюнных желез, не сопровождающуюся, однако, гиперфункцией [9]. Напротив, многократная ампутация резцов приводит к угнетению функционального состояния клеток гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желез [9]. Таким образом, выбранная экспериментальная модель позволит оценить вклад ацинусов и протоков больших слюнных желез в эндокринную регуляцию сперматогенеза.

Вакуолизации цитоплазмы sustentоцитов является неспецифическим ответом на повреждение [10] и свидетельствует о нарушении метаболизма клетки [11]. Sustentоциты участвуют в регуляции сперматогенеза паракринно (ингибин, акти-

вин, антимюллеров гормон), а также посредством контактного взаимодействия с герминативными клетками [12]. Sustentоциты являются лабильным элементом гемато-тестикулярного барьера и принимают участие в формировании микроокружения для развивающихся половых клеток [12]. Нарушение функционирования sustentоцитов неизбежно влечет за собой дисрегуляцию сперматогенеза.

Ультраструктурные изменения сперматогенных клеток, развивающиеся в ответ на многократную ампутацию резцов, затрагивают энергетический и синтетический аппараты клетки. Набухание и деструкция митохондрий (2–4-я нед) в сперматогенных клетках крыс группы АР свидетельствуют о снижении в них интенсивности энергетических процессов. Митохондрии в половых клетках выполняют множество функций: участвуют в инициации апоптоза дефектных герминативных клеток, обеспечении подвижности сперматозоидов, а контролируемая выработка ими активных радикалов необходима для адекватного протекания капацитации и акросомальной реакции [13]. Дефекты ультраструктуры митохондрий ассоциированы с нарушением функционирования сперматозоидов [13]. Альтерация митохондрий сопряжена с чрезмерной продукцией активных радикалов – потенциальных индукторов вакуолизации цитоплазмы. Повреждение мембраны и ферментных систем гранулярного ЭПР является причиной нарушения фолдинга и деградации белков, что приводит к расширению люмена его цистерн [14, 15].

Сперматиды и сперматоциты являются наиболее чувствительными сперматогенными клетками к изменениям, вызванным многократной ампутацией резцов. В части сперматогенных клеток ультраструктурные изменения принимают необратимый

характер: наличие герминативных клеток с признаками деструкции (2–3-я нед), отсутствие сперматозоидов (2-я нед) в извитых семенных канальцах указывают на невозможность адекватного течения фазы созревания и формирования сперматогенеза у крыс в ранние сроки после достижения гипертрофии больших слюнных желез путем многократной ампутации резцов. Определяемые в цитоплазме sustentоцитов на 2–4-й нед эксперимента фаголизосомы, вероятно, представляют собой результат поглощения фрагментов разрушенных сперматогенных клеток.

Наблюдаемые в ответ на многократную ампутацию резцов ультраструктурные изменения sustentоцитов и сперматогенных клеток схожи с таковыми, развивающимися после сиалоаденэктомии [3]. Так как многократная ампутация резцов приводит к гипертрофии ацинусов, по уменьшению количества и угнетению функциональной активности клеток протоков поднижнечелюстных желез [9] можно предположить, что именно гранулярные извитые трубки поднижнечелюстных желез являются источниками факторов, оказывающих наибольшее влияние на сперматогенный эпителий. Угнетение синтетической и секреторной активности клеток гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желез приводит к развитию ультраструктурных изменений клеток в составе извитых семенных канальцев. Эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста α и β и другие биологически активные факторы эпителиоцитов протоков поднижнечелюстных желез могут оказывать непосредственное или опосредованное sustentоцитами и интерстициальными эндокриноцитами семенника влияние на герминативные клетки. Стоит отметить потенциальную возможность эндокринного действия больших слюнных желез на сперматогенез опосредованно через центральные и периферические эндокринные железы. Биологически активные вещества гранулярных извитых трубок поднижнечелюстных желез крыс продуцируются и большими слюнными железами человека. Выяснение эндокринных взаимодействий слюнных и половых желез человека является перспективной задачей.

Изменение морфологии и функционального статуса эпителиоцитов ацинусов и протоков больших слюнных желез крыс в ответ на многократную ампутацию резцов носит преходящий характер [9]. Этим объясняется постепенное снижение выраженности морфологических изменений сперматогенного эпителия и полная нормализация ультраструктуры sustentоцитов и герминативных клеток к 6-й нед эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами показано, что многократная ампутация резцов вызывает преходящие ультраструктурные изменения sustentоцитов и сперматогенных клеток половозрелых крыс, аналогичные наблюдаемым в результате сиалоаденэктомии. Эндокринные факторы, вносящие наибольший вклад в регуляцию сперматогенеза у крыс, вырабатываются клетками гранулярных извитых трубок. Вещества, продуцируемые эпителиоцитами ацинусов больших слюнных желез крыс, вероятно, оказывают менее мощное воздействие на сперматогенный эпителий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perez P., Rowzee A.M., Zheng C., Adriaansen J., Baum B.J. Salivary epithelial cells: an unassuming target site for gene therapeutics. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010; 42 (6): 773–777. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.02.012.
2. Сукманский О.И. Биологически активные вещества слюнных желез. Киев: Здоровье, 1991: 112.
3. Иванова В.В., Мильто И.В., Суходоло И.В., Усов В.Ю. Влияние сиалоаденэктомии на становление сперматогенеза у крыс: ультраструктурная характеристика сперматогенного эпителия и клеток Лейдига. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018; 166 (12): 773–777.
4. Афанасьев В.В., Калинин С.Ю., Винокурова О.Ю., Ордашев Х.А., Дамадаев М.М. Состояние слюнных желез у больных гипогонадизмом. *Российский стоматологический журнал.* 2017; 21 (3): 137–140. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-3-137-140.
5. Wells H., Zackin S.J., Goldhaber P., Munson P.L. Increase in weight of the submandibular salivary glands of rats following periodic amputation of the erupted portion of the incisor teeth. *Am. J. Physiol.* 1959; 196: 827–830. DOI: 10.1152/ajplegacy.1959.196.4.827.
6. Sun M.G., Williams J., Munoz-Pinedo C., Perkins G.A., Brown J.M., Ellisman M.H., Green D.R., Frey T.G. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9 (9): 1057–1065. DOI: 10.1038/ncb1630.
7. Rougeot C., Rosinski-Chupin I., Mathison R. Rodent submandibular gland peptide hormones and other biologically active peptides. *Peptides.* 2000; 21 (3): 443–455. DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00158-3.
8. Mori M., Sumitomo S., Shrestha P., Tanaka S., Takai Y., Shikimori M. Multifunctional roles of growth factors or biologically active peptides in salivary glands and saliva. *Oral Medicine & Pathology.* 2008; 12 (4): 115–123. DOI: 10.3353/omp.12.115.
9. Иванова В.В., Мильто И.В., Суходоло И.В. Морфофункциональное состояние эпителиоцитов поднижнечелюстных слюнных желез на фоне многократной ампутации резцов у половозрелых крыс. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (1): 53–58. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-53-58.
10. Creasy D.M. Pathogenesis of male reproductive toxic-

- ty. *Toxicol. Pathol.* 2001; 29 (1): 64–76. DOI: 10.1080/019262301301418865.
11. Creasy D., Bube A., de Rijk E., Kandori H., Kuwahara M., Masson R., Nolte T., Reams R., Regan K., Rehm S., Rogerson P., Whitney K. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse male reproductive system. *Toxicol. Pathol.* 2012; 40 (6): 40–121. DOI: 10.1177/0192623312454337.
 12. Franca L.R., Hess R.A., Dufour J.M., Hofmann M.C., Griswold M.D. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology.* 2016; 4 (2): 189–212. DOI: 10.1111/andr.12165.
 13. Amaral A., Lourenco B., Marques M., Ramalho-Santos J. Mitochondria functionality and sperm quality. *Reproduction.* 2013; 146 (5): 163–174. DOI: 10.1530/REP-13-0178.
 14. Lemus L., Goder V. Regulation of endoplasmic reticulum associated protein degradation (ERAD) by ubiquitin. *Cells.* 2014; 3 (3): 824–847. DOI: 10.3390/cells3030824.
 15. Shubin A.V., Demidyuk I.V., Komissarov A.A., Rafieva L.M., Kostrov S.V. Cytoplasmic vacuolization in cell death and survival. *Oncotarget.* 2016; 7 (34): 55863–55898. DOI: 10.18632/oncotarget.10150.

Вклад авторов

Иванова В.В. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Тихонов Д.И., Серебрякова О.Н. – анализ и интерпретация данных. Мильто И.В. – разработка концепции и дизайна исследования. Геренг Е.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Плешко Р.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников ЦКП «Нанотех» Института физики прочности и материаловедения (г. Томск), а также группу микроскопических исследований Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Сведения об авторах

Иванова Вера Владимировна, ассистент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2530-1112.

Тихонов Дмитрий Игоревич, студент VI курса, СибГМУ, г. Томск.

Мильто Иван Васильевич, д-р биол. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск; зав. отделом молекулярной и клеточной радиобиологии, Северский биофизический научный центр, Томская обл., г. Северск. ORCID 0000-0002-9764-4392.

Серебрякова Ольга Николаевна, врач, отделение клинической лабораторной диагностики, Норильская городская больница № 2, г. Норильск.

Геренг Елена Андреевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7226-0328.

Плешко Раиса Ивановна, д-р медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8845-2086.

(✉) **Иванова Вера Владимировна**, e-mail: ivvera92@rambler.ru.

Поступила в редакцию 02.04.2019

Подписана в печать 25.12.2019