

УДК 611.846.4:612.6

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС: ЯРКАЯ МОРФОЛОГИЯ, НЕЯСНАЯ ПРИРОДА

© 2014 г. О. С. Ганчарова, В. Н. Манских

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
факультет биоинженерии и биоинформатики,
119991 Москва, Ленинские горы, 1, строение 73
E-mail: olgancharova@gmail.com

Поступила в редакцию 25.12.13 г.
Окончательный вариант получен 28.04.14 г.

Слезный аппарат крыс включает несколько желез, центральное место среди которых занимает экзорбитальная (внеглазничная) слезная железа. С возрастом ее паренхима и строма претерпевают значительные морфологические изменения. Трансформация паренхимы включает метаплазию части ее ацинусов в структуры, напоминающие ацинусы железы Гарднера (гардеризацию), накопление протоков железы (“дуктуляризацию”), а также морфологическую дисплазию — цитомегалию, кариомегалию, клеточный и ядерный полиморфизм в другой части концевых отделов железы. Все эти трансформации носят гормонзависимый характер и проявляются в зависимости от пола, чаще встречаясь у самцов. На финальных стадиях возрастных изменений ткань слезной железы самцов морфологически симулирует неоплазму, представляя собой уникальный случай изолированного проявления неопластической морфологии без прочих свойств опухолевой ткани, что позволяет рассматривать слезные железы крыс как интересный и нетривиальный объект для изучения тканевой и клеточной атипии. В строме желез крыс с возрастом наблюдаются лимфоцитарная инфильтрация и фиброз, сходные с аналогичными процессами, происходящими при старении слезного аппарата человека и обуславливающими, по-видимому, патогенез синдрома старческого “сухого глаза”. В этой связи спонтанные изменения в слезной железе крыс, преимущественно самцов, могут служить моделью заболеваний слезного аппарата глаза человека.

Ключевые слова: слезная железа, возрастные изменения, метаплазия, дисплазия, гардеризация, половой диморфизм, модель сухого глаза.

DOI: 10.7868/S047514501405005X

ВВЕДЕНИЕ

Слезный аппарат грызунов разного возраста, в особенности крыс, является сравнительно хорошо изученным объектом. С конца XIX века слезная железа крыс находилась под пристальным вниманием исследователей (Loewenthal, 1894; Kultschitzky, 1911), что позволило получить достаточно подробную информацию о ее сравнительной анатомии, гистологии и онтогенезе, в том числе и о возрастных гистологических изменениях у животных разного пола. Напротив, слезный аппарат человека является одним из самых малоизученных органных комплексов (Шерстюк и др., 2009). В то же время заболевания, связанные с изменениями в слезной железе, включая синдром сухого глаза (Wang et al., 2005), безусловно, представляют собой острую проблему современной офтальмологии. В связи с этим, имеется множество работ, посвященных моделированию

поражений слезной железы на лабораторных мышах и крысах (Barabino, 2005). Многие способы получения сниженного потока слезы и пересыхания роговицы связаны с механическим или стимулируемым гуморально сужением протока слезной железы, хирургическим удалением слезных желез и т.д. (Schrader et al., 2008). Такие подходы могут быть полезны для исследования изменений роговицы в условиях недостатка слезы, но не для понимания процессов, происходящих в сенильной слезной железе. В этой связи имеется недостаток в адекватных моделях спонтанных возрастных изменений слезной железы и, следовательно, интерес к возрастным изменениям слезного аппарата у лабораторных животных.

Парадоксально, что при обилии оригинальных исследований, до сих пор не опубликовано обобщающих работ, посвященных особенностям постнатального онтогенеза слезного аппарата

грызунов. Однако, прежде чем рассматривать возрастные изменения слезной железы крыс, следует коротко изложить ее нормальную анатомию и гистологию, поскольку эти данные детализованы в основном в старой литературе и труднодоступны современному исследователю.

Грызуны, в том числе крысы, имеют две парные слезные железы — более скромных размеров *интраорбитальную (инфраорбитальную)*, находящуюся немного ниже глазницы и более крупную *экзорбитальную*, расположенную вне глазницы вентральнее и чуть впереди от слухового прохода (Babaeva, 1964; Kharitonova, 1966). Протоки этих желез прежде, чем открыться общим отверстием в конъюнктивальный мешок в наружном углу глаза, сливаются вместе (Sakai, 1989). Обе слезные железы крыс происходят из одного зачатка, выполняют одну и ту же функцию и имеют сходное гистологическое строение по типу серозных тубулоальвеолярных желез. Кроме того, обе демонстрируют сходный спектр возрастных изменений морфологии (Loewenthal, 1894; Teir, 1949). Подавляющее большинство исследователей из двух слезных желез крыс выбирает в качестве объекта изучения экзорбитальную в силу ее крупных размеров и удобного расположения (Teir, 1953). Эта железа из-за своей локализации (в удалении от глазницы и недалеко от околоушной слюнной железы) известна под следующими названиями: железа внеглазничная, экзорбитальная, экстраорбитальная, наружная орбитальная; *glandula praepatotidea* и др. По имени автора, одним из первых описавшего эту железу (Loewenthal, 1900), в англоязычной литературе она иногда фигурирует как железа Левенталя (Loewenthal gland), хотя приоритет ее открытия оспаривался Н.К. Кульчицким (Kultschitzky, 1911).

Основные изменения в экзорбитальной слезной железе крыс происходят после наступления полового созревания и являются одними из самых ярких возрастных трансформаций, видимых на светооптическом уровне у этих животных в норме. Такие изменения в той или иной степени возникают у всех лабораторных крыс и свойственны животным самых разных линий: Wistar (Walker, 1958), Sprague-Dawley (McInness, 2012), BN и F344 (Lipman et al., 1999) и др. Лион и соавторы (Lyon et al., 1959), а также Уолкер (Walker, 1958) сообщают, что заметные возрастные изменения встречаются в железах лабораторных, но не диких крыс; вероятно, развитие трансформаций связано с определенным генотипом лабораторных животных.

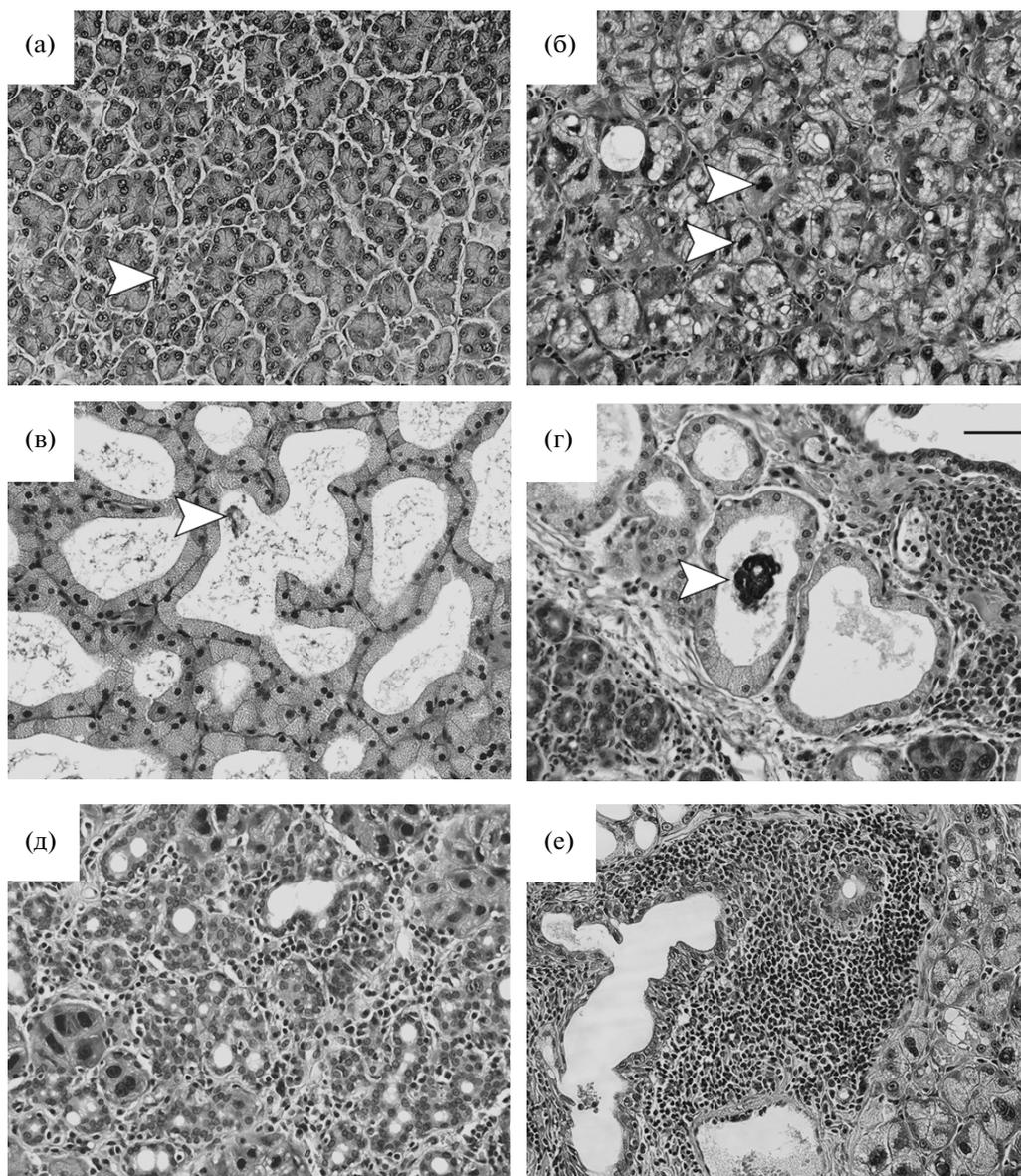
Все изменения, протекающие в слезной железе, в зависимости от компартмента, где они локализованы, можно разделить на паренхиматозные

(происходящие в ее ацинусах и протоках) и стромальные (происходящие в соединительнотканном интерстиции железы).

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРЕНХИМЕ СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гистологически экзорбитальная слезная железа крыс является типичной тубулоальвеолярной железой с преобладанием серозных ацинусов с узким просветом; ткань ее на 80% состоит из секреторных клеток концевых отделов (Schechter et al., 2010) (рисунок, а). Эти клетки осуществляют синтез и секрецию компонентов слезной пленки (воды, белков и электролитов). В первый месяц жизни крысы абсолютная и относительная масса железы значительно увеличивается за счет роста и деления клеток паренхимы (Babaeva, 1966). Ациноциты в течение первых 1–3 месяцев жизни имеют небольшой размер, относительно одинаковую пирамидальную форму и поляризованный характер, их апикальные части обращены в узкий просвет ацинуса. Впоследствии начинаются возрастные изменения, протекающие с неодинаковой скоростью и интенсивностью.

Уолкер (Walker, 1958) провел подробный морфологический анализ большого числа образцов паренхимы слезной железы от крыс разного возраста и подразделил их на три типа. Эта классификация остается вполне актуальной. Первый тип изменений (тип А по Уолкеру) — превращение ациноцитов в полиморфные, атипичные, часто полиплоидные клетки (рисунок, б); второй тип — появление участков паренхимы, заполненных структурами, выглядящими точно как протоки железы, но собранными в большом количестве в одном месте (тип В по Уолкеру) (рисунок, д), и, наконец, третий тип — появление эктопических ацинусов железы Гардера (тип С по Уолкеру) (рисунок, г). Мы будем обозначать эти типы, соответственно, дисплазией, “дуктуляризацией” и метаплазией (гардеризацией) паренхимы. Есть указания на то, что эти три типа изменений независимы, и один трансформированный участок не превращается в другой (Benson, 1964). Соотношение и представительство площадей этих участков крайне вариабельно даже в одной и той же железе. Первый и, в особенности, третий типы трансформаций исследованы гораздо полнее по сравнению со вторым; ниже эти типы будут рассмотрены в порядке их изученности. Существуют единичные упоминания и о других формах возрастных изменений, кроме выделенных Уолкером, к примеру, о появлении в ациноцитах коричневого пигмента неизвестной природы (Benson, 1964).



Морфологические варианты возрастных изменений в экзорбитальной слезной железе крыс линии Вистар. а — слезная железа молодого животного (3 мес.). Стрелкой показан интралобулярный проток; б — диспластические изменения в паренхиме слезной железы животного в возрасте 24 мес. Стрелками указаны патологические митозы; в — железа Гардера. Стрелкой указан агрегат порфирина в просвете концевого отдела; г — гардеризация паренхимы слезной железы животного в возрасте 24 мес. Стрелкой указан агрегат порфирина в просвете метапластического ацинуса; д — “дуктуляризация” паренхимы железы крысы в возрасте 24 мес.; е — лимфо-гистио-плазмоцитарная инфильтрация стромы железы животного в возрасте 24 мес. Масштабная линейка на г 50 мкм. Увеличение $\times 400$, окрашивание гематоксилином и эозином.

Метаплазия (гардеризация, тип С по Уолкеру)

Помимо инфраорбитальной и экзорбитальной желез серозного типа, орбита крысы снабжена железой Гардера, вырабатывающей липидный секрет и порфирины (Eltony, 2009; Reis et al., 2005) (рисунок, в). Подобное железистое образование встречается у большинства наземных позвоночных, за исключением многих приматов (в т.ч. че-

ловека), наземных хищников и рукокрылых (Raupе, 1994). Гардерова и слезная железы грызунов развиваются из разных зачатков (Makarenkova et al., 2000, Цыбульский и др., 2011), протоки обоих образований открываются в разных углах глаза (Sakai, 1989). Слезные железы грызунов резко отличаются от железы Гардера по макро- и микроморфологии и типу секрета (Sakai, 1981). С возрастом часть ацинусов экзорбитальной желе-

зы крыс превращается в структуры, построенные идентично концевым отделам железы Гардера – в ацинусы с широким просветом, окруженным клетками с небольшими округлыми ядрами и богатой мелкими липидными каплями цитоплазмой (Sashima et al., 1989; Krinke, 2000; Ferrara et al., 2004; McInness, 2012; Weir, Collins, 2013) (рисунок, г). Этот феномен получил название **гардеризации** (гардерианизации, гардеровской метаплазии), встречается он не только у крыс, но и у мышей (Frith, Ward, 1988; Mohr et al., 1996; McInnes, 2012), чья слезная железа, тем не менее, изучена по сравнению с крысиной, довольно слабо. Отдельные авторы (Ferrara et al., 2004) понимают под гардеризацией возникновение липидных капель в клетках слезной железы, что не согласуется с принятым большинством исследователей определением гардеризации как метапластического процесса. Эктопические гардеровские ацинусы не только содержат большое количество липидных капель, как нормальные концевые отделы железы Гардера, но и сходны с ними по морфологии и по ответу на различные стимулы (Soujard, Soujard, 1975; Percy et al., 1989). Однако, существуют работы, игнорирующие сходство новообразованных ацинусов с гардеровскими концевыми отделами и указывающие на наличие в них позитивной гистохимической реакции на муцин (Drapet et al., 1998, 1999). Далеко зашедшая гардеровская метаплазия вызывает изменения в макроскопической морфологии железы – на коричневом фоне ее ткани начинают появляться светлые (бело-желтые) фокусы, соответствующие участкам гардеризации (Teir, 1949). Время появления гардеризации в онтогенезе дискутабельно, наиболее ранние изменения возникают уже у трехнедельных животных обоих полов (Sashima et al., 1989), в то время как максимально выраженная степень метаплазии наблюдается у самцов крыс старше года (Walker, 1958). Механизм возникновения эктопических гардеровских ацинусов связан с вовлечением недифференцированного пула предшественников паренхиматозных клеток железы, находящихся в ее протоках (Sashima et al., 1989). После возникновения эктопические гардеровские клетки могут продолжать делиться, увеличивая площадь метапластических ацинусов (Teir, 1949).

Биологический смысл гардеровской метаплазии сравнительно мало обсуждается в литературе. Бенсон (Benson, 1964) полагает, что возникновение гардеровских ацинусов служит примером **прозоплазии** (прозопластической метаплазии), т.е. трансформации с образованием ткани более высокой степени дифференцировки. Некоторые авторы (Albert et al., 1986; Liu et al., 1987; Chieffi

et al., 1996) рассматривают гардеризацию как доказательство фило- и онтогенетической общности слезной и гардеровой желез у млекопитающих. Существует несколько фактов, свидетельствующих в пользу гипотезы о компенсаторной роли гардеризации. Создание слезной пленки – процесс, в котором у крыс участвует большой набор органов, в том числе обе крупные слезные железы и железа Гардера. Эти железы, по-видимому, обладают взаимной гистологической и функциональной пластичностью, примером которой служит гардеризация. Кроме того, есть единичные сообщения о способности ацинусов гардеровых желез грызунов и лагоморфов к метаплазии в ацинусы слезной железы (Sakai, 1981; Weir, Collins, 2013) – своеобразной “лакримализации”. Помимо этого, известно, что у мышей с врожденной агенезией экзорбитальной слезной железы во взрослом состоянии наблюдается компенсаторная гипертрофия железы Гардера (Truslove, 1956). Наконец, было показано, что при удалении желез Гардера у молодых крыс в слезной железе появлялись признаки синтеза порфирина, который в норме производится гардеровой железой (Walker, 1958). Все эти наблюдения свидетельствуют, во-первых, о высокой способности к взаимному превращению структур слезной и гардеровой желез и, во-вторых, о функциональной зависимости всех элементов слезного аппарата и существовании между ними обратных связей, регулирующих направления дифференцировки. В этой связи возрастная гардеризация слезной железы может быть компенсацией понижающейся у грызунов с возрастом активности желез Гардера (Payne, 1990). Однако, нам не удалось найти работ, в которых параллельно исследовались возрастные изменения в слезных и гардеровых железах, хотя такие наблюдения позволили бы высказаться более определенно насчет компенсаторной природы гардеризации.

Дисплазия (тип А по Уолкеру)

Этот тип возрастных изменений ацинусов слезной железы чрезвычайно своеобразный и загадочный и никогда не наблюдается в других железах грызунов. С возрастом не подвергшиеся гардеровской метаплазии участки начинают демонстрировать нарушение ацинарной структуры, цитомегалию, изменение размеров ядер в широких пределах (ядерный полиморфизм) вплоть до кариомегалии, возникновение двуядерных клеток, разнообразные изменения тинкториальных свойств, появление внутриядерных и цитоплазматических включений (Loewenthal, 1900; Walker, 1958), аномальных форм деления клеток (рису-

нок, б). Клетки и их ядра достигают гигантских размеров, границы ядер могут принимать неправильную форму; некоторые авторы даже сравнивали морфологию появляющихся с возрастом гигантских ациноцитов железы с мегакариоцитами (Teir, 1949). Все эти изменения выражены в основном у самцов крыс. Морфогенез ядерных трансформаций частично изучен, в основе его лежат изменения нормального хода клеточного цикла и полиплоидизация. Наиболее активно клетки железы делятся в течение первых трех недель постнатального развития, а после наступления трехмесячного возраста митозы в них практически не наблюдаются (Teir, 1953; Walker, 1958). Ациноциты крыс в возрасте 1–3 месяца в большинстве своем диплоидны либо тетраплоидны. Далее ядра клеток увеличиваются в размере, наращивая плоидность; это свойство ациноцитов андрогензависимо. Большинство ядер ациноцитов годовалых самцов крыс октоплоидно, а около десяти процентов – гексаплоидно. Слезные железы самок даже в возрасте старше года демонстрируют относительно одинаковые ди- и тетраплоидные ядра (Benson, 1964; Paulini, Mohr, 1975).

Ультроструктурные изменения цитоплазмы касаются в основном секреторного аппарата клетки. Ациноциты старых крыс (24 мес.) демонстрируют значительное снижение объема, занимаемого комплексом Гольджи, а также расширение и дегенерацию гранулярного эндоплазматического ретикула (Draper et al., 2003).

Резким изменениям подвергается и общая морфология секреторных отделов. У старых животных часто нарушается ее правильный ацинарный паттерн, свойственный железам молодых крыс.

Биологическое значение трансформаций типа А почти не обсуждается в литературе (Batista et al., 2012). Интересно, что некоторые исследователи (Lyon et al., 1959; Meier, 1960; Huang et al., 1996) принимали описанные возрастные изменения в слезной железе самцов крыс за заболевание, а именно, за цитомегаловирусную инфекцию, хотя вирус выделить не удалось (Lindsey et al., 1991). В руководстве по фоновой патологии лабораторных животных под редакцией МакАйнс (McInnes, 2012) такие трансформации обозначают как гипертрофию и сближают с возрастной гипертрофией клеток околоушной слюнной железы. Стоит, однако, заметить, что в околоушной железе никогда не наблюдается никаких из описанных признаков, кроме умеренного увеличения размеров ядер. По нашему мнению, наиболее подходящим является отнесение возрастных изменений к классу **дисплазий**, под которыми понимают морфологическое “уродство” эпителиальных тканей,

часто предшествующее развитию опухолей (неоплазий). Действительно, спонтанные изменения в эпителиальных клетках железы – появление гигантских, полиплоидных, полиморфных, с измененными тинкториальными свойствами и нарушенной полярностью клеток – вполне соответствуют диагностическим критериям атипичных диспластических и раковых клеток (Струков, Серов, 1995). Это сходство особенно подчеркивается прямыми указаниями, что на поздних стадиях возрастных изменений ткань слезной железы симулирует неопластическую морфологию (Lyon et al., 1959). Интересно, что единственный описанный в литературе случай карциномы экзорбитальной слезной железы крысы (Heath et al., 2000) демонстрирует даже меньший полиморфизм и атипичность клеток, чем нормальная сенильная железа! Существенно, что изменения, неотличимые от возрастных, описаны при канцерогенных воздействиях на слезную железу молодых животных (Teir, 1953; Benson, 1964). Важно заметить, что возрастные изменения в железе самцов крыс, несмотря на крайнее сходство с неоплазией, не сопровождаются увеличением массы железы (Walker, 1958). С точки зрения патоморфологии изменения напоминают рак *in situ*, причем этот “рак” никогда не демонстрирует опухолевой прогрессии, инвазивного роста и метастазирования. Еще более парадоксальным является то, что слезная железа грызунов относится к органам, в которых опухоли крайне редки (Tucker, 1997; Heath et al., 2000).

Таким образом, процессы, протекающие с возрастом в слезной железе крыс, в особенности самцов, представляют собой уникальный случай изолированного проявления типично неопластической морфологии без прочих свойств опухолевой ткани. Все вышесказанное позволяет рассматривать экзорбитальную железу крыс как интересный и нетривиальный объект для изучения тканевой и клеточной атипичности и их зависимости от клеточных и молекулярных событий в паренхиме и строме железы, а также от гормонального фона.

“Дуктуляризация” (тип В по Уолкеру)

Все, что известно об этом типе изменений, сводится к описанной Уолкером (Walker, 1958) морфологической картине появления с возрастом в железе участков, образованных почти исключительно структурами типа интралобулярных протоков (рисунок, д). Ни в одной более поздней работе “дуктуляризация” не упоминается; морфогенез, механизм и биологическое значение данного явления остаются неизученными.

*Половой диморфизм возрастных изменений
в паренхиме слезной железы*

Разница между слезными железами на морфологическом и биохимическом уровнях известна у самцов и самок многих животных, включая человека и грызунов (Cornell-Bell et al., 1985). Экзорбитальная слезная железа крыс обладает половым диморфизмом в отношении большого числа признаков: активности ферментов (Bromberg et al., 1993), реакции на токсические воздействия (Kelly et al., 1978) и др. Все возрастные изменения в ней также проявляются в жесткой зависимости от пола. Половой диморфизм возрастных изменений в слезной железе изучен сравнительно хорошо (Sullivan et al., 1998; Ricciardi et al., 2002). Экзорбитальная железа новорожденных самцов и самок морфологически неразличима; межполовые различия в ней начинают проявляться в течение первых трех месяцев жизни. Скорость накопления и выраженность диспластических и метапластических возрастных изменений слезной железы самцов и самок разительно отличается. Диспластические изменения в основном свойственны железам самцов, проявляясь у самок только в самых мягких своих формах (Benson, 1964; McInnes, 2012). Степень метаплазии (гардеризации) паренхимы также в значительной мере зависит от пола животного. Гардеровские ацинусы появляются в слезной железе крыс обоих полов в первый месяц постнатального онтогенеза, а после наступления половой зрелости гардеризация у самцов продолжает развиваться, в то время как у самок эктопические участки железы Гардера подвергаются обратному развитию и исчезают (Sashima et al., 1989), видимо, под действием соответствующих половых гормонов. Активно исследовалось влияние различных половых стероидов на ткань экзорбитальной железы грызунов (Cavallero, Morera, 1960; Cavallero, Ofner, 1967); показано, что она высокочувствительна к андрогенам (Cavallero, 1967), к примеру, воздействие тестостерона вызывает изменение экспрессии тысяч генов в ее паренхиматозных клетках (Sullivan et al., 2009). Кастрация самцов крыс (Cavallero, 1967; Cavallero, Ofner, 1967; Luciano, 1967; Paulini, Mohr, 1975), а также влияние антиандрогенов (Hahn, 1969) приводят к морфологической “феминизации” внеглазничной железы, т.е. к сглаживанию картины возрастных изменений. Двусторонняя овариэктомия взрослых (6–7 мес.) самок крыс влечет гардеризацию практически всего объема слезных желез через 12 нед. после операции, в то время как заместительная терапия эстрогенами предотвращает подобные изменения (Fadia et al., 2009).

Изменения в слезных железах у крыс настолько гормонзависимы, что эти железы образно бы-

ли названы “вторыми половыми железами” (Paulini, Mohr, 1975). Возможно, слезные железы могут принимать косвенное участие в половом поведении крыс (Hahn, 1969), учитывая недавнее сообщение о способности слезных желез мышей выделять феромоноподобный пептид, регулирующий половое поведение (Ferrero et al., 2013).

Важно заметить, что описанные половые зависимости строго соблюдаются у большинства, но не всех, линий лабораторных крыс. У других животных отношения между полом и возрастными изменениями могут быть иными. Так, например, железам диких крыс половой диморфизм не свойственен вовсе (Walker, 1958). У мышей гардеровская метаплазия встречается несколько чаще у самок, нежели у самцов (McInnes, 2012), так же, как и у линии крыс F344 (Lipman et al., 1999).

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРОМЕ СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клеточная инфильтрация

Строма (интерстиций) слезной железы крыс построена из рыхлой волокнистой соединительной ткани, расположенной вокруг концевых отделов, и занимает у молодых крыс относительно небольшой объем. Она содержит нервные окончания, регулирующие выделение слезы, и обеспечивает нишу для резидентных иммунных клеток и воспалительного инфильтрата. В межацинарных пространствах железы всегда можно наблюдать плазмоциты – нормальный компонент ее стромы, входящий в секреторную иммунную систему глаза; эти клетки вырабатывают секреторируемые антитела типа IgA, служащие важным компонентом слезы (Schechter et al., 2010). После наступления полового созревания количество таких клеток и, соответственно, секреторируемых ими антител, постепенно падает (Ebersole et al., 1988; Sullivan, Allansmith, 1988), а в строме слезной железы накапливается диффузный или мультифокальный воспалительный инфильтрат (рисунки, е). Он состоит, прежде всего, из лимфоцитов разных субпопуляций (Luciano, 1967; Gudmundsson et al., 1988), а также макрофагов и лаброцитов (Williams et al., 1994). К 24 мес. практически все здоровые, не пораженные вирусными или бактериальными инфекциями самцы крыс демонстрируют выраженную лимфоцито-макрофагально-тучноклеточную инфильтрацию интерстиция железы, расцениваемую многими авторами как воспалительную (Williams et al., 1994; Draper et al., 1998). Тяжесть воспаления в железе, по-видимому, зависит от уровня половых гормонов (Gudmundsson et al., 1988; Fadia et al., 2009).

Фиброз

Фиброз обычно служит исходом персистирующего хронического воспаления, в том числе и возникающего с возрастом в слезных железах крыс. Избыточное развитие коллагена является малоизученным компонентом возрастных изменений слезного аппарата у этих животных. Показано, что годовалые крысы демонстрируют периацинарный фиброз средней степени тяжести (Kawashima et al., 2010), кроме того, с возрастом утолщается наружная соединительнотканная капсула железы (Williams et al., 1994; Draper et al., 1998). Подобные изменения являются гормонзависимыми и чаще встречаются у интактных самцов, либо развиваются у лишенных яичников самок (Fadia et al., 2009).

Таким образом, с возрастом в слезной железе крыс возникает хронический продуктивный интерстициальный дакриоаденит с явлениями фиброза, вероятно, способный влиять на продукцию слезы. Подобные изменения появляются с возрастом в слезных железах человека (Damato et al., 1984), и рассматриваются как немаловажный компонент патогенеза синдрома “сухого глаза”. В этой связи возрастные изменения, свойственные слезной железе крыс, могут служить модельными для понимания проблемы “сухого глаза”.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За почти 120 лет, прошедшие со времени открытия экзорбитальной слезной железы у крыс, не было создано ни одного систематического обзора многогранной проблемы возрастных изменений в ней. Как показывает проведенный нами анализ этого вопроса, спонтанно возникающие в ходе онтогенеза метапластические и диспластические изменения во внеглазничной железе крыс интересны с точки зрения исследования онтогенетических и функциональных соотношений между компонентами слезного аппарата животных, а также тканевой и клеточной атипии. Помимо этого, возрастные инфильтративные изменения стромы железы крыс аналогичны таковым у человека, в связи с чем они могут представлять ценность в качестве модели синдрома “сухого глаза”. Из описанных в 1958 г. Уолкером возрастных трансформаций только гардеризация (тип С) оказалась сколько-нибудь объясненной, тогда как механизм и смысл грандиозных диспластических изменений в слезной железе (тип А) остается неясным, а изменения по типу В, обозначенные нами как “дуктуляризация”, больше никем не исследовались. Не удалось найти работ, исследующих закономерности, в силу которых одни участки железы с возрастом изменяются по диспласти-

ческому, другие — по метапластическому типу. Также остается неясной роль цитомегаловирусной инфекции в развитии морфологических изменений слезной железы: существует мнение, что они частично могут быть вызваны избирательным инфицированием желез невыявленным цитомегаловирусом. С точки зрения современной науки, проявляющей неослабевающий интерес к механизму старения и возрастных изменений тканей млекопитающих и человека, а также к клеточной пластичности, процессы, происходящие с возрастом во внеглазничной железе крыс и мышей, представляются уникальными, а их изучение — весьма актуальным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 1995, 688 с.
- Цыбульский А.Г., Горская Т.В., Аллямова Л.М. и др. Начальные этапы развития слюнных и слезных желез белой крысы // *Фундаментальные исследования*. 2011. Т. 9. № 3. С. 550–552.
- Шерстюк О.А., Свиницкая Н.Л., Дейнега Т.Ф. и др. Современные представления о морфологии и функции больших и малых слезных желез человека // *Мир медицины и биологии*. 2009. Т. 5. № 4. С. 171–175.
- Albert D.M., Frayer W.C., Black H.E. et al. The harderian gland: its tumors and its relevance to humans // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1986. V. 84. P. 321–341.
- Babaeva A.G. Postnatal development of the submaxillary salivary and external orbital lacrimal glands of white rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1966. V. 61. № 5. P. 590–592.
- Babaeva A.G. The topography of the salivary and lacrimal glands of the rat // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1964. V. 54. № 6. P. 1419–1419.
- Barabino S. Animal models of dry eye // *Arch. Soc. Esp. Ophthalmologia*. 2005. V. 80. № 12. P. 693–694; 695–696.
- Batista T.M., Tomiyoshi L.M., Dias A.C. et al. Age-dependent changes in rat lacrimal gland anti-oxidant and vesicular related protein expression profiles // *Mol. Vis.* 2012. V. 18. P. 194–202.
- Benson W.R. Acceleration of aging changes in the exorbital lacrimal gland of the female rat // *Am. J. Pathol.* 1964. V. 45. № 4. P. 587–597.
- Bromberg B.B., Welch M.H., Beuerman R.W. et al. Histochemical distribution of carbonic anhydrase in rat and rabbit lacrimal gland // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993. V. 34. № 2, P. 339–348.
- Cavallero C. Relative effectiveness of various steroids in an androgen assay using the exorbital lacrimal gland of the castrated rat. I. Delta-4-3-ketones and delta-5-3-beta-hydroxysteroids // *Acta Endocrinol.* 1967. V. 55. № 1. P. 119–130.
- Cavallero C., Morera P. Effect of testosterone on the nuclear volume of exorbital lacrimal glands of the white rat

- (glandula lacrimalis praeparotidea) // *Experientia*. 1960. V. 16. № 6. P. 285–286.
- Cavallero C., Ofner P.* Relative effectiveness of various steroids in an androgen assay using the exorbital lacrimal gland of the castrated rat. II. C 19-steroids of the 5- α -androstane series // *Acta Endocrinol.* 1967. V. 55. № 1. P. 131–135.
- Chieffi G., Baccari G.C., Di Matteo L. et al.* Cell biology of the Harderian gland // *Int. Rev. Cytol.* 1996. V. 168. P. 1–80.
- Cornell-Bell A.H., Sullivan D.A., Allansmith M.R.* Gender-related differences in the morphology of the lacrimal gland // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985. V. 26. № 8. P. 1170–1175.
- Coujard M., Coujard R.* Effect of superior cervical ganglionectomy on Harder (rat and rabbit) and Loewenthal (rat) glands // *C R Seances Soc. Biol. Fil.* 1975. V. 169. № 1. P. 26–29.
- Damato B.E., Allan D., Murray S.B. et al.* Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease // *Br. J. Ophthalmol.* 1984. V. 68. № 9. P. 674–680.
- Draper C.E., Adeghate E., Lawrence P.A. et al.* Age-related changes in morphology and secretory responses of male rat lacrimal gland // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998. V. 69. № 2–3. P. 173–183.
- Draper C.E., Adeghate E.A., Singh J. et al.* Evidence to suggest morphological and physiological alterations of lacrimal gland acini with ageing // *Exp. Eye Res.* 1999. V. 68. № 3. P. 265–276.
- Draper C.E., Singh J., Adeghate E.* Effects of age on morphology, protein synthesis and secretagogue-evoked secretory responses in the rat lacrimal gland // *Mol. Cell. Biochem.* 2003. V. 248. № 1–2. P. 7–16.
- Ebersole J.L., Steffen M.J., Pappo J.* Secretory immune responses in ageing rats. II. Phenotype distribution of lymphocytes in secretory and lymphoid tissues // *Immunology*. 1988. V. 64. № 2. P. 289–294.
- Eltony S.A.M.* A Comparative study of the harderian gland in the female rat and female rabbit (a histological, histochemical, scanning electron microscopic and morphometric study) // *Egypt. J. Histol.* 2009. V. 32. № 1. P. 46–65.
- Fadia K.A., Abdel-Rahman A.E.-G., Eman A.A.F. et al.* The role of hormone replacement therapy on structural integrity of lacrimal gland in ovariectomized albino rats (histological and immunohistochemical study) // *Egypt. J. Histol.* 2009. V. 32. № 1. P. 66–80.
- Ferrara D., Monteforte R., Baccari G.C. et al.* Androgen and estrogen receptors expression in the rat exorbital lacrimal gland in relation to “harderianization” // *J. Exp. Zool. Comp. Exp. Biol.* 2004. V. 301. № 4. P. 297–306.
- Ferrero D.M., Moeller L.M., Osakada T. et al.* A juvenile mouse pheromone inhibits sexual behaviour through the vomeronasal system // *Nature*. 2013. V. 502. № 7471. P. 368–371.
- Frith C.H., Ward J.M.* Color Atlas of Neoplastic and Non-neoplastic Lesions in Aging Mice. New York: Elsevier, 1988. 109 p.
- Gudmundsson O.G., Bjornsson J., Olafsdottir K. et al.* T cell populations in the lacrimal gland during aging // *Acta Ophthalmol.* 1988. V. 66. № 5. P. 490–497.
- Hahn J.D.* Effect of cyproterone acetate on sexual dimorphism of the exorbital lacrimal gland in rats // *J. Endocrinol.* 1969. V. 45. № 3. P. 421–424.
- Heath J.E., Rahemtullah F., Fine W.D.* Case report: carcinoma of the extraorbital lacrimal gland in a female Fischer 344 rat // *Toxicol. Pathol.* 2000. V. 28. № 6. P. 824–826.
- Huang Z., Lambert R.W., Wickham L.A. et al.* Analysis of cytomegalovirus infection and replication in acinar epithelial cells of the rat lacrimal gland // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996. V. 37. № 6. P. 1174–1186.
- Kawashima M., Kawakita T., Okada N. et al.* Calorie restriction: A new therapeutic intervention for age-related dry eye disease in rats // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2010. V. 397. № 4. P. 724–728.
- Kelly R.B., Oliver C., Hand A.R.* The effects of vinblastine on acinar cells of the exorbital lacrimal gland of the rat // *Cell. Tissue Res.* 1978. V. 195. № 2. P. 227–237.
- Kharitonova V.L.* The anatomy of the lachrymal glands of the rat // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1966. V. 61. № 3. P. 329–330.
- Krinke G.* The Laboratory Rat. San Diego: Academic Press, 2000. 756 p.
- Kultschitzky N.* Biologische Notizen // *Archiv F. Mikr. Anat.* 1911. Bd. 78. № 1. S. 232–244.
- Lindsey J.R., Boorman G.A., Collins M.J. et al.* Infectious Diseases of Mice and Rats. Washington, D.C.: National Academy Press, 1991. 415 p.
- Lipman R.D., Dallal G.E., Bronson R.T.* Effects of genotype and diet on age-related lesions in ad libitum fed and calorie-restricted F344, BN, and BNF3F1 rats // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1999. V. 54. № 11. P. B478–491.
- Liu S.H., Sakai F., Prendergast R.A. et al.* Experimental autoimmune dacryoadenitis. II. Harderian gland disease in the rat // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987. V. 28. № 2. P. 276–280.
- Loewenthal N.* Drüsenstudien II. Die Gl. inf raorbitalis und eine besondere der Parotis anliegende Drüse bei der weissen Ratte // *Archiv f. mikr. Anat.* 1900. Bd. 56. № 3. S. 535–552.
- Loewenthal N.* Zur Kenntnis der Glandula infraorbitalis einiger Säugetiere // *Anat. Anz.* 1894. Bd. 10. S. 123–130.
- Luciano L.* Die Feinstruktur der Tränen-drüse der Ratte und ihr Geschlechtsdimorphismus // *Z. Zellforsch. Microsk. Anat. Histochem.* 1967. Bd. 76. № 1. S. 1–20.
- Lyon H.W., Christian J.J., Miller C.W.* Cytomegalic inclusion disease of lacrimal glands in male laboratory rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1959. V. 101. № 1. P. 164–166.

- Makarenkova H.P., Ito M., Govindarajan V. et al.* FGF10 is an inducer and Pax6 a competence factor for lacrimal gland development // *Development*. 2000. V. 127. № 12. P. 2563–2572.
- McInness E.F.* Background Lesions in Laboratory Animals: A Color Atlas. Edinburgh: Saunders Elsevier, 2012. 130 P.
- Meier H.* Spontaneous cytomegalic inclusion body disease involving lacrimal glands of caesarian-derived (so-called) pathogen-free rats // *Nature*. 1960. V. 188. № 4749. P. 506–507.
- Mohr U., Dungworth D.L., Capen C.C. et al.* Pathobiology of the Aging Mouse: Nervous System, Special Senses (Eye and Ear), Digestive System, Integumentary System and Mammary Gland, and Musculoskeletal System. Washington, D.C.: ILSI Press, 1996. 505 P.
- Paulini K., Mohr W.* Hormone-dependent polyploidy in the glandula orbitalis externa and glandula infraorbitalis of animals of different age // *Beitr. Pathol.* 1975. V. 156. № 1. P. 65–74.
- Payne A.P.* The harderian gland: a tercentennial review // *J. Anat.* 1994. V. 185 (Pt 1). P. 1–49.
- Payne A.P.* The harderian gland: Its biology and role in porphyrin synthesis // *Mol. Aspect. Med.* 1990. V. 11. № 1–2. P. 145–152.
- Percy D.H., Wojcinski Z.W., Schunk M.K.* Sequential changes in the harderian and exorbital lacrimal glands in Wistar rats infected with sialodacryoadenitis virus // *Vet. Pathol.* 1989. V. 26. № 3. P. 238–245.
- Reis E.R.D., Nicola E.M.D., Nicola J.H.* Harderian gland of wistar rats revised as a protoporphyrin IX producer // *Brazilian journal of morphological sciences*. 2005. V. 22. № 1. P. 43–51.
- Ricciardi M.P., Gesi M., Giannessi E. et al.* Comparative analysis of senescent exorbital lacrimal glands in male and female albino rats // *J. Submicr Cytol. Pathol.* 2002. V. 34. № 2. P. 167–175.
- Sakai T.* Major ocular glands (harderian gland and lacrimal gland) of the musk shrew (*Suncus murinus*) with a review on the comparative anatomy and histology of the mammalian lacrimal glands // *J. Morphol.* 1989. V. 201. № 1. P. 39–57.
- Sakai T.* The mammalian Harderian gland: morphology, biochemistry, function and phylogeny // *Arch. Histol. Jpn.* 1981. V. 44. № 4. P. 299–333.
- Sashima M., Hatakeyama S., Satoh M. et al.* Harderianization is another sexual dimorphism of rat exorbital lacrimal gland // *Acta Anat.* 1989. V. 135. № 4. P. 303–306.
- Schechter J.E., Warren D.W., Mircheff A.K.* A lacrimal gland is a lacrimal gland, but rodent's and rabbit's are not human // *Ocul. Surf.* 2010. V. 8. № 3. P. 111–134.
- Schrader S., Mircheff A.K., Geerling G.* Animal models of dry eye // *Dev. Ophthalmol.* 2008. V. 41. P. 298–312.
- Sullivan D.A., Allansmith M.R.* The effect of aging on the secretory immune system of the eye // *Immunology*. 1988. V. 63. № 3. P. 403–410.
- Sullivan D.A., Jensen R.V., Suzuki T. et al.* Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? // *Mol. Vis.* 2009. V. 15. №. P. 1553–1572.
- Sullivan D.A., Wickham L.A., Rocha E.M. et al.* Influence of gender, sex steroid hormones, and the hypothalamic-pituitary axis on the structure and function of the lacrimal gland // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. V. 438. P. 11–42.
- Teir H.* Experimental alterations of cell size and mitotic activity in the outer orbital gland of the white rat. VI. Influence of single dose roentgen irradiation // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1953. V. 32. № 3. P. 337–347.
- Teir H.* On the sizes of the nuclei in the glandula infraorbitalis of the white rat // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1949. V. 26. № 4. P. 620–635.
- Truslove G.* The anatomy and development of the fidget mouse // *J. Genet.* 1956. V. 54. № 1. P. 64–86.
- Tucker M.J.* Diseases of the Wistar Rat. London: Taylor & Francis, 1997. 254 p.
- Walker R.* Age changes in the rat's exorbital lacrimal gland // *Anat. Rec.* 1958. V. 132. № 1. P. 49–69.
- Wang H.F., Fukuda M., Shimomura Y.* Diagnosis of dry eye // *Semin. Ophthalmol.* 2005. V. 20. № 2. P. 53–62.
- Weir A.B., Collins M.* Assessing Ocular Toxicology in Laboratory Animals (Molecular and Integrative Toxicology). New York: Humana Press, 2013. 319 p.
- Williams R.M., Singh J., Sharkey K.A.* Innervation and mast cells of the rat exorbital lacrimal gland: the effects of age // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1994. V. 47. № 1–2. P. 95–108.

Age-Related Changes in the Rat Lacrimal Gland: Specific Morphology and Unknown Nature

O. S. Gancharova and V. N. Manskikh

Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

e-mail: olgancharova@gmail.com

Received December 25, 2013; in final form, April 28, 2014

Abstract—The rat lacrimal apparatus includes several glands; among them, the exorbital gland plays the central role. Its parenchyma and stroma undergo prominent morphologic changes with age. The parenchymal transformation includes metaplasia of some of its acini and their turning into Harderian gland-like structures (harderization), accumulation of gland ducts (“ductularization”), and morphologic dysplasia—cytomegaly,

karyomegaly, and cell and nuclear polymorphism in the other part of acini. All these transformations are hormone-dependent and sex-specific: they often appear in males. On the final stages of age-related transformations, the lacrimal gland tissue is morphologically similar to the neoplasm and has neoplastic morphology but no other features of a tumor. Therefore, the rat lacrimal gland is an interesting object to study tissue and cell atypia. In the rat glandular stroma, lymphocytic infiltration and fibrosis appear with age; these changes are similar to processes taking place in human lacrimal apparatus involved in the pathogenesis of senile dry eye syndrome. The spontaneous changes in the rat lacrimal gland, predominantly in male rats, can be used as a model of the human lacrimal apparatus disorders.

Keywords: Lacrimal gland, age-related changes, metaplasia, dysplasia, harderization, sexual dimorphism, model of dry eye syndrome