



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**НОВЫЙ АЛГОРИТМ МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ИММУНОМОРФОЛОГИИ СЕЛЕЗЁНКИ**

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, рецензент НИИ СибАК,
РФ, г. Тверь*

E-mail: patowolf@yandex.ru

**NEW ALGORITHM
OF THE MORPHOMETRIC ASSESSMENT
OF FUNCTIONAL IMMUNOMORPHOLOGY OF THE SPLEEN**

Volkov Vladimir

*Candidate of medical sciences,
Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"
Russia, Tver*

АННОТАЦИЯ

Предлагается оптимальный алгоритм исследования функциональной иммуноморфологии селезёнки, опирающийся на определение на тканевом уровне пяти параметров и расчёт пяти коэффициентов. Новый подход позволяет объективно и точно оценить структурно-функциональное состояние органа как в норме, так и в условиях патологии, что отражает иммунный статус и общий уровень адаптационного потенциала организма.

ABSTRACT

The optimum algorithm of research of functional immunomorphology of a spleen relying on definition at the tissue level of five parameters and calculation of five coefficients is offered. New approach allows estimating objectively and precisely a structurally functional condition of organ both in norm,

and in the conditions of pathology, that reflects the immune status and general level of adaptation potential of an organism.

Ключевые слова: селезёнка, функциональная иммуноморфология, морфометрия, новый алгоритм исследования.

Keywords: spleen, functional immunomorphology, morphometry, new algorithm of research.

В настоящее время известно, что функцию адаптивного иммунитета, определяющую клеточный и гуморальный гомеостаз организма [13; 22], осуществляет иммунная система [35]. Её морфологическую основу составляет лимфоидная ткань, организованная в функциональные образования [17; 21; 35], самым крупным из которых является селезёнка [17; 27; 28]. Она относится к периферическим органам иммуногенеза [8; 13; 14; 17; 21; 22; 27; 28; 31; 35] и обладает многообразными функциями [4; 28; 30; 31], отличающимися видовой специфичностью [27; 28].

У человека одна из основных функций селезёнки — формирование генерализованного иммунного ответа на воздействия различных повреждающих факторов, то есть прямое участие в поддержании иммунного гомеостаза и, следовательно, необходимого уровня адаптационного потенциала организма (АПО) [4; 24; 28; 30; 31; 38; 42; 43]. Однако взаимосвязь иммунологических процессов со структурной организацией селезёнки изучена недостаточно [28; 44].

Иммунокомпетентный компартмент паренхимы селезёнки представлен её белой пульпой (БП), где формируются две основные В- и Т-зависимые зоны, то есть области локализации преимущественно В- и Т-лимфоцитов. Это соответственно лимфоидные фолликулы (ЛФ) и периартериальные лимфоидные муфты (ПАЛМ) [5; 6; 8; 9; 17; 18; 24; 25; 28—35; 39; 41; 49].

Изучению реактивных изменений селезёнки, в частности структурных элементов БП, посвящено большое число научных исследований, основанных

на изучении данного органа как человека [23; 27; 29; 33; 39; 40; 47—49], так и различных сельскохозяйственных и лабораторных живот-ных [2—4; 9; 10; 16; 19; 20; 25; 26; 34; 36; 37; 42; 45; 46; 50]. Обычно многие из них носят описательный характер, но в работах последнего времени [2—4; 17—20; 23; 24; 25; 28; 29; 40; 45; 46; 48; 49] достаточно часто используются морфометрические методы, которые позволяют объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1; 12].

Однако в исследованиях разных авторов применялись различные и порой дублирующие друг друга морфометрические критерии для оценки морфофункционального статуса селезёнки, базирующиеся на разнообразных измерениях тканевых и клеточных компонентов органа. Кроме того, проследить взаимосвязь динамики количественных параметров различных структурных компонентов ткани селезёнки по представленным «голым» цифрам зачастую не представляется возможным.

Подобное положение дел затрудняет интерпретацию полученных результатов, особенно в сравнительном плане, и не позволяет достаточно убедительно судить о происходящих в органе морфофункциональных изменениях. Поэтому настоятельно необходима унификация методов морфометрического исследования селезёнки, разработка единого алгоритма получения количественных данных и однозначного подхода к оценке их динамики как в аспекте онтогенеза, так и в различных патологических условиях существования организма. Это и послужило целью настоящей работы.

На основании анализа данных литературы, касающихся морфометрических методов изучения функциональной морфологии селезёнки, а также собственных наработок, предлагается, на наш взгляд, оптимальный алгоритм исследования, опирающийся на определение на тканевом уровне пяти параметров и расчёт стольких же коэффициентов (индексов). Использование подобного подхода к серии исследований по иммуноморфологии селезёнки в аспекте онтогенеза и при повреждающих экзогенных воздействиях

на организм, в частности обусловленных побочным действием антипсихотических препаратов, позволяет получить сравнимые количественные результаты и объективно оценить характер и степень реактивных изменений, происходящих в селезёнке как в процессе старения индивида, так и в патологических условиях.

Рассмотрим детально каждый из предложенных параметров, акцентируя внимание на интерпретации выявляемых изменений в плане иммунологического статуса организма.

Первые два показателя, дающие общее обзорное представление о соотношении тканевых элементов селезёнки, определяются методом точечного счёта [1; 12] и выражаются в процентах. К ним относятся: 1) площадь стромы ($S_{ст}$) и 2) площадь БП ($S_{бп}$).

Анализ величин указанных показателей выявляет выраженность склеротических изменений стромы ($S_{ст}$) и в общем виде степень развития иммунокомпетентного компартмента паренхимы органа ($S_{бп}$). При этом первый параметр делает излишним измерение толщины соединительнотканых трабекул, что достаточно широко используется многими авторами для оценки уровня стромальных изменений ткани селезёнки [4; 6; 19; 20; 29]. Второй показатель свидетельствует об увеличении или уменьшении количества лимфоидной ткани органа в различных ситуациях по сравнению с условной нормой (УН), то есть указывает на наличие соответственно процессов гипер- или гипоплазии лимфоидного аппарата селезёнки в целом.

Интегральным показателем, характеризующим соотношение стромы и функционально иммуноактивного компартмента паренхимы селезёнки, является коэффициент с условным названием «стромально-паренхиматозное отношение» (СПО). Условным в том смысле, что здесь в качестве «паренхимы» выступает лишь её часть, а именно — БП. СПО рассчитывается по формуле:

$$СПО = \frac{S_{ст}}{S_{бп}} \times 100$$

(1).

Указанный коэффициент удобно и целесообразно применять для сравнительной оценки степени склероза ткани селезёнки при условии одинакового подхода к определению СПО в различных морфометрических исследованиях органа как в норме, так и при патологии.

Так, всякое увеличение числителя приведённой формулы (1), то есть $S_{ст}$, приведёт к нарастанию значения СПО. Наоборот, снижение величины $S_{ст}$ вызовет уменьшение СПО. С другой стороны, наблюдается обратное соотношение СПО и $S_{бп}$: при увеличении $S_{бп}$ происходит снижение СПО, а при уменьшении — нарастание.

Если одновременно изменяются оба исходных параметра ($S_{ст}$ и $S_{бп}$), то здесь возможны два варианта колебаний СПО. Во-первых, при однонаправленном процессе, то есть одновременном нарастании или убывании $S_{ст}$ и $S_{бп}$, значение СПО может мало отличаться от УН. Всё будет зависеть от выраженности изменения каждого параметра. При равномерном (пропорциональном) характере изменений обоих указанных показателей величина СПО примерно равна УН. Преобладание темпов сдвига какого-либо из исходных параметров вызывает отклонение СПО от УН в ту или иную сторону в зависимости от того, какой из показателей изменится в большей степени. Если это числитель ($S_{ст}$), то СПО превысит УН (при одновременном нарастании $S_{ст}$ и $S_{бп}$) или, наоборот, окажется меньше (если оба параметра снижаются).

Если в большей степени изменяется знаменатель дроби ($S_{бп}$), наблюдается обратное явление: СПО будет несколько выше УН при опережающем снижении $S_{бп}$ или ниже УН при преимущественном повышении величины $S_{бп}$.

Во-вторых, при разнонаправленном процессе, когда $S_{ст}$ увеличивается, а $S_{бп}$ уменьшается (или наоборот), СПО окажется значительно выше (или значительно ниже) УН.

При значениях СПО, близких к УН, оценку состояния лимфоидного аппарата селезёнки следует проводить, исходя из абсолютных величин $S_{ст}$ и $S_{бп}$, сравнивая их с УН.

Следующая группа показателей более детально характеризует морфофункциональное состояние БП, что отражает уровень иммунного статуса организма и, следовательно, мощность АПО.

Первым из них является диаметр ЛФ ($D_{лф}$), который даёт количественную характеристику каждого конкретного ЛФ в отдельности, объективно и адекватно отражая его размеры, то есть количество сгруппированной в нём лимфоидной ткани, что говорит о степени гипер- или гипотрофии данной тканевой структуры по сравнению с УН.

Здесь следует заметить, что многие исследователи в качестве критерия размера различных структурных элементов ткани селезёнки использовали величины их площади [3; 4; 25], а не диаметра. Это нецелесообразно, так как в основе расчёта площади лежит значение диаметра того или иного образования соответствующей геометрической формы. Поэтому употребление именно такого морфометрического показателя, как диаметр, вполне адекватно и точно отражает морфофункциональное состояние различных тканевых структур селезёнки. При этом значительно упрощается процедура исследовательского процесса, касающаяся не столько самих измерений, сколько проведения последующих ненужных расчётов.

Таким образом, показатели $S_{бп}$ и $D_{лф}$ с разных позиций характеризуют количественную сторону состояния ЛФ селезёнки и поэтому тесно взаимосвязаны между собой. Интегрально эту связь отражает предложенный нами фолликулярный коэффициент (ФК), показывающий общий объём функционирующего лимфоидного аппарата селезёнки. Указанный индекс вычисляется по формуле:

$$\Phi K = \frac{S_{\text{бп}} \times D_{\text{лф}}}{20}$$

(2)

Знаменатель в формуле (2) взят произвольно с целью получения удобных для использования конечных цифровых величин (не слишком больших).

Здесь важно подчеркнуть, что **ФК** является величиной достаточно условной. Применение этого показателя целесообразно и репрезентативно только в сравнительном с УН плане для оценки уровня функциональной активности лимфоидного аппарата селезёнки при различных патологических состояниях.

Так, всякое увеличение какого-либо из показателей, входящих в формулу (**S_{бп}** или **D_{лф}**), приведёт к росту **ФК**, и наоборот. Если одновременно изменяются оба исходных параметра, то здесь возможны два варианта колебаний **ФК**.

При однонаправленном процессе, то есть одновременном нарастании (или убывании) **S_{бп}** и **D_{лф}**, значение **ФК** окажется значительно выше (или значительно ниже) УН. При разнонаправленном процессе, когда один показатель увеличивается, а другой уменьшается, **ФК** может мало отличаться от УН либо относительно незначительно отклоняться в ту или иную сторону в зависимости от того, какой из параметров изменится в большей степени.

Указанные отклонения **ФК** от УН, с учётом направленности изменений **S_{бп}** и **D_{лф}**, показывают, какой из патологических процессов превалирует: гипер-/гипоплазия БП в целом или гипер-/гипотрофия отдельных ЛФ.

Кроме значений **D_{лф}**, определённую информацию о функциональном состоянии ЛФ даёт также такой показатель, как диаметр их герминативных центров (**D_{гц}**), как известно, служащих местом пролиферации В-лимфоцитов и их дифференцировки в плазматические клетки [4; 8; 19; 20; 25; 28—31; 45; 46]. При этом целесообразно определять второй предлагаемый нами

коэффициент — так называемый герминативно-фолликулярный индекс (**ГФИ**), рассчитываемый по формуле:

$$ГФИ = \frac{D_{цл}}{D_{мф}} \times 100$$

(3).

Этот индекс объективно отражает степень развития светлых центров, что ассоциируется с выраженностью иммунного ответа гуморального типа [22]. При этом следует отметить, что **ГФИ** так же, как **СПО** и **ФК**, является величиной условной, поэтому данный индекс применим только в сравнительном плане для оценки уровня указанного иммунного ответа по сравнению с УН. Варианты изменений **ГФИ** аналогичны таковым у показателя **СПО**.

Таким образом, описанные количественные показатели и коэффициенты показывают уровень развития В-клеточной популяции БП селезёнки, что, как известно, отражает напряжённость процесса гуморального иммунитета в организме [22].

С другой стороны, Т-лимфоциты, как упоминалось ранее, локализуются, главным образом, в пределах ПАЛМ. Поэтому для количественной характеристики Т-клеточного лимфоидного компонента БП достаточно определить такой параметр, как ширина ПАЛМ (**L_{лм}**), объективно отражающий степень выраженности иммунного ответа клеточного типа [22].

Причём представляется целесообразным подсчитать ещё один предлагаемый нами индекс — так называемый лимфоидный коэффициент (**ЛК**). Его вычисление производится по формуле:

$$ЛК = \frac{D_{мф}}{L_{лм}}$$

(4).

ЛК показывает соотношение объёмов зон локализации В- и Т-лимфоцитов, что объективно характеризует выраженность и соотношение иммунных ответов

гуморального и клеточного типов соответственно. И этот индекс, как и предыдущие, применим лишь в сравнительном плане с УН. При этом изменения **ЛК** в зависимости от колебаний величин **D_{лф}** и **L_{пм}** аналогичны описанным для **СПО** и **ГФИ**.

Наконец, представляет несомненный интерес состояние микроциркуляции в БП селезёнки. Наиболее адекватным показателем для этого, на наш взгляд, является индекс Керногана (**ИК**), представляющий собой отношение толщины стенки артерии к радиусу её просвета [15]. Практически более удобно вычислять **ИК** по элементарно преобразованной формуле:

$$ИК = \frac{2L}{D}$$

(5),

где (применительно к селезёнке) **L** — толщина стенки центральной артерии ЛФ, а **D** — её внутренний диаметр.

Данный коэффициент, отражающий степень пропускной способности микрососудов [15], достаточно информативен и широко используется при изучении процесса тканевой микроциркуляции, в частности при различной кардиальной патологии [7; 15]. В отношении исследования кровообращения в селезёнке определение **ИК** предлагается впервые.

Для его вычисления измеряются соответствующие структуры, анализировать изменения которых, как это делают некоторые исследователи [19; 20; 23; 29; 47], нецелесообразно и излишне. Предлагаемый подход с использованием **ИК** более адекватен и даёт объективную и вполне исчерпывающую интегральную информацию по изучаемому вопросу.

Практически изменения **ИК** возможны лишь в сторону увеличения, так как различные патологические процессы приводят обычно либо к утолщению стенки сосуда, либо к сужению его просвета. Соответствующие изменения числителя (увеличение) или знаменателя (уменьшение) дроби в формуле (4) ведут к нарастанию значений **ИК**.

При одновременной разнонаправленной динамике указанных изменений сдвиг величины **ИК** по сравнению с УН будет максимальным.

Таким образом, предлагаемый морфометрический подход к изучению функциональной иммуноморфологии селезёнки позволяет объективно и точно оценить структурно-функциональное состояние органа как в норме, так и в условиях патологии, что отражает иммунный статус и общий уровень АПО.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Адаптивные иммуноморфологические изменения селезёнки белых крыс при воздействии низких концентраций шестивалентного хрома / Т.А. Адайбаев, М.К. Изтлеуов, С.А. Ажаев [и др.] // Современные проблемы теоретической и клинической морфологии: материалы науч.-практ. конф. (Алматы, 3 декабря 2011 г.). [Электронный ресурс]. — URL: <http://flatik.ru/> (дата обращения: 05.05.2015).
3. Андреева С.Д. Характеристика лимфоидных структур селезёнки свиней // Междунар. журн. прикладных и фундамент. исслед. — 2013. — № 4. — С. 97—98.
4. Башина С.И. Новое в методике исследования селезёнки свиньи крупной белой породы // Вестн. Брянской гос. сельхоз. акад. — 2013. — № 2. — С. 28—29.
5. Быков В.Л. Частная гистология человека. — СПб.: Сотис, 1999. — 300 с.
6. Возрастные изменения гистологических показателей селезёнки кролика // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. — 2013. — № 6 (155). — С. 18—20.
7. Волков В.П. Морфометрический подход к оценке кардиальной патологии // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XIX междунар. заоч. науч.-практ. конф. (03 июня 2013 г.). — Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 13—19.

8. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / 6-е изд., перераб. и доп. / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский [и др.]. — 2012. — 800 с.
9. Григоренко Д.Е., Сапин М.Р., Ерофеева М.Л. Лимфоидная ткань селезёнки мышей после облучения ускоренными ионами углерода // Морфология. — 1998. — Т. 114, № 5. — С. 80—84.
10. Григоренко Д.Е., Сапин М.Р., Федоренко Б.С. Влияние бездейтериевой лёгкой воды на состояние лимфоидной ткани селезёнки у мышей в постлучевой период // Вестн. нов. мед. технологий. — 2010. — Т. XVII, № 1. — С. 9—11.
11. Груздева О.Н. Морфологические изменения селезёнки под влиянием физических нагрузок и иммунокоррекции: экспериментально-морфологическое исследование: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб, 2000. — 24 с.
12. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
13. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: рук-во для врачей. — СПб.: Питер, 2001. — 576 с.
14. Иммунный комплекс органов. Красный костный мозг. [Электронный ресурс]. — URL: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/116.html> (дата обращения: 05.05.2015).
15. Казаков В.А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2011. — 27 с.
16. Кащенко С.А. Строение селезёнки крыс старческого возраста после тимэктомии // Укр. мед. альм. — 2004. — Т. 7, № 2. — С. 79—81.
17. Кащенко С.А., Золотаревская М.В. Изменения морфометрических показателей белой пульпы селезёнки крыс под воздействием иммуностропных препаратов // Укр. мед. альм. — 2011. — Т. 14, № 5. — С. 74—77.

18. Кащенко С.А., Золотаревская М.В. Морфометрические показатели селезёнки крыс после введения циклофосфана // Укр. морф. альм. — 2011. — Т. 9, № 2. — С. 31—33.
19. Клименкова И.В. Особенности топографии и морфологии периферических органов иммунной системы // Ветеринарная медицина XXI века. Инновации, обмен опытом и перспективы развития: материалы междунар. науч.-практ. конф. / под ред. А.А. Волкова. — Саратов: ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ», 2012. — С. 157—159.
20. Клименкова И.В., Луппова И.М. Морфологическая характеристика селезёнки гусей // Ветеринарная медицина XXI века. Инновации, обмен опытом и перспективы развития: материалы междунар. науч.-практ. конф. / под ред. А.А. Волкова. — Саратов: ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ», 2012. — С. 159—161.
21. Клиническая иммунология и аллергология / пер. с англ. / под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 806 с.
22. Клиническая иммунология и аллергология / пер. с нем. — 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1990. — Т. 1. — 528 с.
23. Недугов Г.В. Математическое моделирование пренатального морфогенеза гистоструктур фетальной селезёнки в целях определения гестационного возраста // Пробл. экспертизы в медицине. — 2003. — Т. 03, № 11—3. — С. 15—17.
24. Макалиш Т.П. Морфофункциональные особенности селезёнки при воздействии на организм факторов различного генеза // Таврический мед.-биол. вестн. — 2013. — Т. 16, № 1, Ч. 1. — С. 265—269.
25. Маннапова Р.Т., Рапиев Р.А. Морфофункциональные реакции лимфоидных органов под влиянием необработанного янтаря // Усп. совр. естествознания. — 2013. — № 4. — С. 47—50.

26. Марасулов А.А. Морфология органов и тканей иммунной системы у кроликов в возрастном аспекте: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Бишкек, 2011. — 26 с.
27. Морфофункциональная характеристика селезёнки человека / В.Б. Зайцев, Н.С. Федоровская, Д.А. Дьяконов [и др.] // Морфология. — 2013. — № 3. — С. 27—31.
28. Морфофункциональные характеристики селезёнки человека / В.Б. Зайцев, Н.С. Федоровская, Д.А. Дьяконов [и др.] // Вятский мед. вестн. — 2011. — № 3—4. — С. 3—6.
29. Орловская А.В. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений в селезёнке при наркотической интоксикации: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 170 с.
30. Селезёнка: онтогенез и старение / Е.П. Кузнецова, Н.С. Линькова, А.В. Дудков [и др.] // Геронтология. — 2013. — № 2. [Электронный ресурс]. — URL: gerontology.esrae.ru/ru/2-16 (дата обращения: 26.05.2015).
31. Селезенка. Развитие селезенки. Строение селезёнки. [Электронный ресурс]. — URL: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/119.html> (дата обращения: 05.05.2015).
32. Смирнова Т.С., Ягмуров О.Д. Строение и функции селезёнки // Морфология. — 1993. — Т. 104, № 5—6. — С. 142—159.
33. Стаценко Е.А. Современные представления об анатомии селезёнки человека // Укр. мед. альм. — 2009. — Т. 12, № 3. — С. 229—232.
34. Фёдоров В.Х., Шубина Т.П., Чопорова Н.В. Возрастная морфология тимуса и селезёнки у свиней мясных типов // Вет. патол. — 2010. — № 4. — С. 111—115.
35. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2011. — 624 с.
36. Шефер Е.Г. Постстрессовая иммуноморфология периферических лимфоидных органов в возрастном аспекте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2011. — 22 с.

37. Шефер Е.Г., Дегтярь Ю.В., Краюшкин А.И. Постстрессовая иммуноморфология селезёнки в раннем постнатальном онтогенезе // *Международ. журн. прикладных и фундамент. исслед.* — 2010. — № 11 — С. 47—48.
38. Экспрессия Toll-подобных рецепторов в селезенке и лимфатических узлах при мукозальных методах иммунизации / Н.К. Ахматова, Н.Б. Егорова, Э.А. Ахматов [и др.] // *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* — 2010. — № 1. — С. 50—54.
39. Antigen receptor-induced apoptosis of human germinal center B cells is targeted to a centrocytic subset / G. Billian, P. Mondierc, M. Bcrard [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 1997. — V. 27, N. 2. — P. 405—414.
40. Comparative study of spleen pathology in drug abusers with thrombocytopenia related to human immunodeficiency virus infection and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. A morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study / M. Marti, E. Feliu, E. Campo [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1993. — V. 100, N. 6. — P. 633—642.
41. Interleukin 7-engineered stromal cells: a new approach for hastening naive T-cell recruitment / M. Di Ianni, B. Del Papa, M. De Ioanni [et al.] // *Hum. Gen. Ther.* — 2005. — V. 16, N. 6. — P. 752—764.
42. Lowe1 K.C., Bentley P.K. Retention of perfluorochemicals in rat liver and spleen // *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.* — 1992. — V. 20, N. 2—4. — P. 1029—1031.
43. Lymphatic system: morphofunctional consideration / G. Sullustio, C. Giangregorio, L. Cannas [et al.] // *Rays.* — 2000. — V. 25, N. 4. — P. 419—427.
44. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — V. 5. — P. 606—616.
45. Morphological and morphometric studies of the splenic antitumor immune response, elicited by liposome-covered soluble p53 kDa antigen, in chemically-induced rat colon cancer / H. Ben-Hur, E. Plonsky, P. Gurevich [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 1999. — V. 3, N. 5. — P. 545—549.

46. Morphometric alterations of the rat spleen following formaldehyde exposure / M.J. Golalipour, H. Kord, S. Ghafari [et al.] // *Folia Morphol. (Warsz)*. — 2008. — V. 67, N. 1. — P. 19—23.
47. Morphometric study of the spleen in chronic Chagas' disease / S.A. Pereira, D.B. Rodrigues, E.C. Castro [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2002. — V. 66, N. 4. — P. 401—403.
48. Pathology of lymphoid organs in low birth weight infants subjected to antigen-related diseases: a morphological and morphometric study / P. Gurevich, H. Ben-Hur, B. Czernobilsky [et al.] // *Pathology*. — 1995. — V. 27, N. 2. — P. 121—126.
49. Stereologic analysis of tissue compartments of gunshot-injured and blunt-injured spleen / N.M. Milićević, J.B. Trbojević-Stanković, C.B. Drachenberg [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* — 2010. — V. 16, N. 1. — P. 69—73.
50. Structural alterations in rabbit spleen after bendiocarb administration / E. Petrovova, P. Massanyi, M. Capcarova [et al.] // *J. Environ. Sci. Health. B.* — 2011. — V. 46, N. 8. — P. 788—792.

References:

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry. Moscow, Meditsina Publ., 1990. 384 p. (In Russian).
2. Adaibaev T.A., Iztleuov M.K., Azhaev S.A. Adaptive immune morphological changes of spleen white rats when exposed to low concentrations of hexavalent chromium. *Sovremennye problemy teoreticheskoi i klinicheskoi morfologii: materialy nauch.-prakt. konf. (Almaty, 3 dekabria 2011g.)*. [Modern problems of theoretical and clinical morphology: scientific and practical materials of conf. (Almaty, December 3, 2011).]. Available at: <http://flatik.ru/> (accessed: 05 May 2015).
3. Andreeva S.D. Characteristics of lymphoid structures of the spleen of pigs. *Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundament. issled.* [International journal of applied and fundamental research], 2013, no. 4, pp. 97—98 (In Russian).

4. Bashina S.I. New methods of research in the spleen large white pigs. *Vestn. Bryanskoi gos. sel'khoz. akad.* [Newsletter of Bryansk State Agricultural Academy], 2013, no. 2, pp. 28—29 (In Russian).
5. Bykov V.L. Private histology of a person. St. Petersburg, Sotis Publ., 1999. 300 p. (In Russian).
6. Age-related changes in hematological parameters of rabbit spleen. *Vestn. Orenburgskogo gos. un-ta.* [Newsletter of Orenburg State University], 2013, no. 6 (155), pp. 18—20 (In Russian).
7. Volkov V.P. Morphometric approach to the assessment of cardiac pathology. *Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po materialam XIX mezhdunar. zaoch. nauch.-prakt. konf. (03 iunია 2013 g.).* [Modern medicine: current issues: collection of articles on materials of XIX Intern scientific and practical. conf. (June 3, 2013)], Novosibirsk, SibAK Publ., 2013. pp. 13—19 (In Russian).
8. Afanas'ev Iu.I., Iurina N.A., Kotovskii E.F. Histology, embryology, cytology. 2012. 800 p. (In Russian).
9. Grigorenko D.E., Sapin M.R., Erofeeva M.L. Lymphoid tissue of the spleen of mice after irradiation with accelerated carbon ions. *Morfologiya.* [Morphology], 1998, vol. 114, no. 5, pp. 80—84 (In Russian).
10. Grigorenko D.E., Sapin M.R., Fedorenko B.S. Influence of deuterium light without water on the state of the lymphoid tissue of the spleen of mice in the post-radiation period. *Vestn. nov. med. tekhnologii.* [Newsletter of new medical technologies], 2010, vol. XVII, no. 1, pp. 9—11 (In Russian).
11. Gruzdeva O.N. Morphological changes of the spleen under the influence of physical activity and immune: an experimental morphological study. Cand. biol. sci. diss. St. Petersburg, 2000. 24 p. (In Russian).
12. Gutsol A.A., Kondrat'ev B.Iu. Practical morphometry of organs and tissues. Tomsk, Tomsk University Publ., 1988. 136 p. (In Russian).
13. Zmushko E.I., Belozarov E.S., Mitin Iu.A. Clinical immunology: manual for physicians. St. Petersburg, 2001. 576 p. (In Russian).

14. Immune complex organs. Red bone marrow. Available at: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/116.html> (accessed: 05 May 2015).
15. Kazakov V.A. Tissue, cellular and molecular aspects of postoperative left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy. Dr. med. sci. diss. Tomsk, 2011. 27 p. (In Russian).
16. Kashchenko S.A. The structure of the rat spleen senile after thymectomy. *Ukr. med. al'm.* [Ukrainian medical almanac], 2004, vol. 7, no. 2, pp. 79—81 (In Russian).
17. Kashchenko S.A., Zolotarevskaja M.V. Changes in morphometric parameters of the white pulp of the spleen of rats under the influence of immune preparations. *Ukr. med. al'm.* [Ukrainian medical almanac], 2011, vol. 14, no. 5, pp. 74—77 (In Russian).
18. Kashchenko S.A., Zolotarevskaja M.V. The morphometric parameters of the spleen of rats after administration of cyclophosphamide. *Ukr. morf. al'm.* [Ukrainian morphological almanac], 2011, vol. 9, no. 2, pp. 31—33 (In Russian).
19. Klimenkova I.V. Features of the topography and morphology of the peripheral organs of the immune system. *Veterinarnaia meditsina XXI veka. Innovatsii, obmen opytom i perspektivy razvitiia: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Veterinary medicine of the XXI century. Innovations, the exchange of experiences and perspectives of development: materials of intern. scientific and practical conf.], Saratov, FSBEI HPE "Saratov SAU" Publ., 2012. pp. 157—159 (In Russian).
20. Klimenkova I.V., Luppova I.M. Morphological characteristics of the spleen geese *Veterinarnaia meditsina XXI veka. Innovatsii, obmen opytom i perspektivy razvitiia: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Veterinary medicine of the XXI century. Innovations, the exchange of experiences and perspectives of development: materials of intern. scientific and practical conf.], Saratov, FSBEI HPE "Saratov SAU" Publ., 2012. pp. 159—161 (In Russian).

21. Lolora-m. G., Fishera T., Adel'mana D. Clinical immunology and allergology. Moscow, Praktika Publ., 2000. 806 p. (In Russian).
22. Iegera L. Clinical immunology and allergology. Moscow, Meditsina Publ., 1990, vol. 1, 528 p. (In Russian).
23. Nedugov G.V. Mathematical modeling of prenatal morphogenesis of histo - structures fetal spleen to determine the gestational age. *Probl. ekspertizy v meditsine*. [Problems of expertise in medicine], 2003, vol. 03, no. 11—3, pp. 15—17 (In Russian).
24. Makalish T.P. Morphological and functional characteristics of the spleen under the influence of factors on the body of various origins. *Tavrisheskii med.-biol. vestn.* [Tauride med.-biol. newsletter], 2013, vol. 16, no. 1, part 1, pp. 265—269 (In Russian).
25. Mannapova R.T., Rapiev R.A. Morpho-functional responses of lymphoid organs under the influence of raw amber. *Usp. sovr. estestvoznaniia*. [The success of modern science], 2013, no. 4, pp. 47—50 (In Russian).
26. Marasulov A.A. The morphology of the organs and tissues of the immune system in age aspect rabbits. Cand. biol. sci. diss. Bishkek, 2011. 26 p. (In Russian).
27. Zaitsev V.B., Fedorovskaia N.S., D'iakonov D.A. Morphofunctional characteristic of the human's spleen. *Morfologiya*. [Morphology], 2013, no. 3, pp. 27—31 (In Russian).
28. Zaitsev V.B., Fedorovskaia N.S., D'iakonov D.A. Morphofunctional characteristic of the human's spleen. *Viatskii med. vestn.* [Vyatsky medical newsletter], 2011, no. 3—4, pp. 3—6 (In Russian).
29. Orlovskaya A.V. Forensic evaluation of morphological changes in the spleen when drug intoxication. Cand. med. sci. diss. Moscow, 2004. 170 p. (In Russian).
30. Kuznetsova E.P., Lin'kova N.S., Dudkov A.V. Spleen: ontogeny and aging. *Gerontologiya*. [Gerontology], 2013, no. 2. Available at: gerontology.esrae.ru/ru/2-16 (accessed: 26 May 2015).

31. spleen. The development of the spleen. The structure of the spleen. Available at: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/119.html> (accessed: 05 May 2015).
32. Smirnova T.S., Iagmurov O.D. Structure and function of the spleen. *Morfologiya*. [Morphology], 1993, vol. 104, no. 5—6, pp. 142—159 (In Russian).
33. Statsenko E.A. Modern ideas about the anatomy of the human spleen. *Ukr. med. al'm.* [Ukrainian medical almanac], 2009, vol. 12, no. 3, pp. 229—232 (In Russian).
34. Fedorov V.Kh., Shubina T.P., Choporova N.V. Age morphology of the thymus and spleen of pigs meat types. *Vet. patol.* [Veterinary pathology], 2010, no. 4, pp. 111—115 (In Russian).
35. Khaitov R.M., Iarilin A.A., Pinegin B.V. Immunology: atlas. Moscow, GEOTAR—Media Publ., 2011. 624 p. (In Russian).
36. Shefer E.G. Poststress immunomorphology peripheral lymphoid organs in the age aspect. Cand. med. sci. diss. Volgograd, 2011. 22 p. (In Russian).
37. Shefer E.G., Degtiar' Iu.V., Kraiushkin A.I. Poststress immunomorphology spleen in early postnatal ontogenesis. *Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundament. issled.* [International journal of applied and fundamental research], 2010, vol. 11, pp. 47—48 (In Russian).
38. Akhmatova N.K., Egorova N.B., Akhmatov E.A. Expression of Toll-like receptors in the spleen and lymph nodes in the methods of mucosal immunization. *Zhurn. mikrobiol. epidemiol. immunobiol.* [Journal of microbiology, epidemiology and immunology], 2010, no. 1, pp. 50—54 (In Russian).
39. Billian G., Mondierc P., Bcrard M. Antigen receptor-induced apoptosis of human germinal center B cells is targeted to a centrocytic subset. *Eur. J. Immunol.*, 1997, vol. 27, no. 2, pp. 405—414.
40. Marti M., Feliu E., Campo E. Comparative study of spleen pathology in drug abusers wit thrombocytopenia related to human immunodeficiency virus infection and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. A morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1993, vol. 100, no. 6, pp. 633—642.

41. Di Ianni M., Del Papa B., De Ioanni M. Interleukin 7-engineered stromal cells: a new approach for hastening naive T-cell recruitment. *Hum. Gen. Ther.*, 2005, vol. 16, no. 6, pp. 752—764.
42. Lowe1 K.C., Bentley P.K. Retention of perfluorochemicals in rat liver and spleen. *Biomater. Artif. Cells Immobilization Biotechnol.*, 1992, vol. 20, no. 2—4, pp. 1029—1031.
43. Sullustio G., Giangregorio C., Cannas L. Lymphatic system: morphofunctional consideration. *Rays*, 2000, vol. 25, no. 4, pp. 419—427.
44. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, vol. 5, pp. 606—616.
45. Ben-Hur H., Plonsky E., Gurevich P. Morphological and morphometric studies of the splenic antitumor immune response, elicited by liposome-covered soluble p53 kDa antigen, in chemically-induced rat colon cancer. *Int. J. Mol. Med.*, 1999, vol. 3, no. 5, pp. 545—549.
46. Gotalipour M.J., Kord H., Ghafari S. Morphometric alterations of the rat spleen following formaldehyde exposure. *Folia Morphol. (Warsz)*, 2008, vol. 67, no. 1, pp. 19—23.
47. Pereira S.A., Rodrigues D.B., Castro E.C. Morphometric study of the spleen in chronic Chagas' disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2002, vol. 66, no. 4, pp. 401—403.
48. Gurevich P., Ben-Hur H., Czernobilsky B. Pathology of lymphoid organs in low birth weight infants subjected to antigen-related diseases: a morphological and morphometric study. *Pathology*, 1995, vol. 27, no. 2, pp. 121—126.
49. Milićević N.M., Trbojević-Stanković J.B., Drachenberg C.B. Stereologic analysis of tissue compartments of gunshot-injured and blunt-injured spleen. *Pathol. Oncol. Res.*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 69—73.
50. Petrovova E., Massanyi P., Capcarova M. Structural alterations in rabbit spleen after bendiocarb administration. *J. Environ. Sci. Health. B.*, 2011, vol. 46, no. 8, pp. 788—792.