

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-91-97

УДК 616.411–06:612.017

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2021



Функциональная морфология иммунных структур селезенки при действии повреждающих факторов

Н. Т. Алексеева^{1*}, А. Г. Кварацхелия¹, Д. А. Соколов¹, А. А. Бахмет², М. В. Попов¹, Г. Г. Вердиян², С. В. Клочкова^{3, 4}

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁴ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», Москва, Россия

В последние годы существенно вырос интерес к изучению морфофункциональных особенностей органов иммунной системы. Иммунная система вносит существенный вклад в процессы гомеостаза и поддержания здоровья организма. Иммунитет определяет состояние устойчивости организма к инфекционным факторам. При этом, особый интерес представляет селезенка как иммунный орган, поскольку иммунная система человека и животных является одной из наиболее чувствительных систем организма, быстро реагирующей на любые воздействия. В статье представлен обзор литературы, посвященный современным представлениям о морфофункциональной организации селезенки в связи с выполняемыми функциями, а также влиянию повреждающих факторов на изменения морфофункциональных показателей компонентов селезенки.

Ключевые слова: иммунитет, селезенка, белая пульпа, красная пульпа, повреждающие факторы, стресс

Functional Morphology of the Immune Structures of the Spleen Under the Influence of Damaging Factors

© N. T. Alexeeva^{1*}, A. G. Kvaratskheliya¹, D. A. Sokolov¹, A. A. Bakhmet², M. V. Popov¹, G. G. Verdiyanyan², S. V. Klochkova^{3, 4}, 2021

¹N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

²First I. M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁴Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Rehabilitation and Sports Medicine, Moscow, Russia

In recent years, interest in the study of the morphological and functional characteristics of the organs of the immune system has grown significantly. The immune system makes a significant contribution to the processes of homeostasis and maintaining the health of the organism. Immunity determines the state of the body's resistance to infectious factors. At the same time, the spleen is of particular interest as an immune organ, since the immune system of humans and animals is one of the most sensitive systems of the body, which quickly reacts to any influences. The article presents a literature review devoted to modern concepts of the morphofunctional organization of the spleen in connection with the functions performed, as well as the influence of damaging factors on changes in the morphofunctional parameters of the components of the spleen.

Key words: immunity, spleen, white pulp, red pulp, damaging factors, stress

*Автор для переписки:

Алексеева Наталья Тимофеевна
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, Воронеж,
394036, Российская Федерация

*Corresponding author:

Nataliya Alexeeva
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russian Federation
E-mail: alexeevant@list.ru

селезенка как иммунный орган, поскольку иммунная система человека и животных является одной из наиболее чувствительных систем организма, быстро реагирующей на любые воздействия [4, 13, 44]. Селезенка, являясь ключевым органом периферического отдела иммунной системы, выполняет три основные функции: выведение из кровотока поврежденных, старых, неполноценных клеток крови и циркулирующих микроорганизмов, инициирует иммунные ответы на антигены (в виде образования антител к полисахаридным антигенам), и обеспечивает экстремедуллярный гемопоэз в плодном периоде или после рождения в условиях дефицита медуллярного

Иммунная система вносит существенный вклад в поддержание здоровья человека. Данными многочисленных исследований доказано, что иммунитет определяет состояние устойчивости организма к инфекционным факторам. Особый интерес представляет селе-

гемопозза [10, 23, 28, 41]. Таким образом, селезенка играет значительную роль не только как орган фетального гемопозза, но и как место секвестрации и деструкции клеток [1, 24].

Макроскопическая структура селезенки определяется строением ее сосудистого русла, прежде всего характером ветвления артерий [2]. Особенности гистофизиологии селезенки связаны с ее уникальным кровоснабжением. В ворота селезенки входит селезеночная артерия, которая разветвляется на трабекулярные артерии. Адвентициальная оболочка артерий рыхло соединена с тканью трабекул. Средняя оболочка четко визуализируется на срезе трабекулярной артерии благодаря мышечным пучкам, направляющимся по спирали в составе ее стенки [28]. От трабекулярных артерий отходят пульпарные артерии, от каждой из которых начинаются радиально направленные артериолы, заканчивающиеся капиллярами в толще периартериальных лимфоидных муфт (ПАЛМ) и в лимфоидных узелках, в красной пульпе и в краевой зоне, отделяющей периартериальные лимфоидные муфты и лимфоидные узелки от красной пульпы [2, 33]. В селезенке различают капиллярное русло лимфоидных узелков, пульпы и синусов [9, 32]. Эти три области тока крови дают возможность селезенке выполнять одновременно многочисленные функции. Богатая капиллярная сеть лимфоидных узелков снабжает лимфоидную ткань кровью, что позволяет ей выполнять функции защиты организма. Артериальные капилляры прямо открываются в синусы [37].

Выполнению функции макрофагов способствует замедленный кровоток в синусах. Мелкие вены собирают кровь от элементов белой и красной пульпы и, соединяясь с венами, дренирующими венозные синусы, образуют трабекулярные вены, которые, сливаясь в области ворот, формируют селезеночную вену [15, 47]. Считается, что микроциркуляция в селезенке создает закрытый тип циркуляции крови, что позволяет выполнять селезенке уникальную функцию активного биологического фильтра [7, 57].

Слой эндотелиоцитов веретенообразной формы формируют стенки венозных синусов. Со стороны тяжей венозные синусы поддерживаются прерывистым мембраноподобным материалом, состоящим из кольцеобразно расположенных ретикулярных волокон, которые ориентированы перпендикулярно длинной оси синуса и покрыты снаружи цитоплазматической ретикулярных клеток [51]. Благодаря наличию фенестр в стенке венозных синусов, клетки крови могут как проникать в них, так и выходить из синусов [57].

Иммунные образования селезенки имеют более сложное анатомическое строение, по сравнению с таковым у других периферических органах иммунной системы [18,

21, 37]. Клеточные и неклеточные компоненты крови подвергаются в селезенке иммунному контролю [27]. Компоненты крови, которые оказываются генетически поврежденными, не соответствующими иммунному состоянию организма распознаются и удаляются из кровеносного русла. В красной пульпе (которую иногда называют «кладбищем эритроцитов») происходит их деструкция [25, 26].

Селезенка, являясь самым крупным органом периферической части иммунной системы, имеет ряд отличительных особенностей по сравнению с лимфоидной тканью других органов иммуногенеза. Важнейшими частями селезенки являются белая и красная пульпа, которые выполняют ряд обязательных и вспомогательных функций [3, 6, 37, 42].

Суммарная доля белой пульпы селезенки, согласно И. Барта (1976), достигает 1.4 части всей лимфоидной ткани организма. На гистологических срезах мышей белая пульпа занимает от 37.1% до 46.0% площади паренхимы органа, в среднем составляя $41.3\% \pm 1.9\%$, тогда как площадь красной пульпы варьирует от 45.2% до 54.4% и составляет, в среднем $49.6 \pm 2.0\%$. Площадь периартериальных лимфоидных муфт на срезах селезенки у мышей колеблется от 22.8% до 31.2% от всей площади белой пульпы селезенки (в среднем $27.0 \pm 1.8\%$) [8].

При изучении лимфоидных узелков, расположенных во всех отделах белой пульпы, принято различать четыре зоны: переартериальную, центр размножения, мантийную и краевую, или маргинальную. У человека лимфоидные узелки находятся на различных расстояниях от начала лимфоидной муфты. Узелки определяются как в зоне выхода артерии из трабекулы, так и вплоть до последних порядков их ветвления. Типичной зоной расположения лимфоидных узелков в селезенке у человека являются места деления артерий белой пульпы [16, 48]. М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген (1996) показали, что лимфоидные узелки могут находиться не только на одной, но и на нескольких ветвях разделившейся артерии (группами по 2–4 узелка). Лимфоидные узелки селезенки могут содержать центры размножения или же не иметь таковых [9].

Главной функцией центров размножения лимфоидных узелков является антиген зависимые пролиферации и дифференцировка В-лимфоцитов [39]. В них происходит генерация клеток, секретирующих иммуноглобулины и клетки памяти [29, 35, 43].

Исследование клеточного состава структур белой пульпы селезенки крыс на световом и электронно-оптическом уровнях показало [56], что в центральной части ПАЛМ располагаются, в основном, Т-лимфоциты, которые представлены следующими популяциями: Т-хелперами, Т-супрессорами, Т-киллерами. Большинство Т-лимфоцитов в ПАЛМ – это

Т-хелперы, а в краевой зоне и тяжах красной пульпы преобладают Т-киллеры.

Красная пульпа селезенки выполняет функцию удаления из кровотока чужеродных веществ [12, 20, 30]. Она состоит из мякотных тяжей селезенки, ретикулярная строма которых заполнена клетками крови, и системы синусов, которые расположены между этими тяжами. Венозные синусы выстланы эндотелиоцитами. Базальная мембрана эндотелия венозных синусов имеет крупные поры (2–6 мкм), часть которых совпадает с межклеточными щелями эндотелиоцитов, образуя прямое сообщение между просветом синусов и окружающей тканью [49–51].

В селезенке Т-клетки пассивно высвобождаются в кровоток из артериол в области красной пульпы и маргинальной зоны [34].

Селезеночные тяжи красной пульпы расположены в промежутках между венозными синусами и представлены сетью ретикулярных волокон и форменными элементами крови: эритроцитами, гранулоцитами, мегакариоцитами, макрофагами и лимфоцитами [40]. Поврежденные клетки, а также незрелые эритроциты задерживаются в селезеночных тяжах, разрушаются и фагоцитируются. Разрушению поврежденных клеток, оставшихся в тяжах красной пульпы, способствует низкий уровень рН среды, низкое содержание глюкозы и гидролитические ферменты макрофагов [57]. Клеточный состав лимфоидных скоплений красной пульпы селезенки у человека подвержен значительным изменениям в зависимости от возраста, вида антигенного воздействия и от стрессового фактора [5, 14, 53]. Красная пульпа селезенки является очень динамичным отделом, который интенсивно обменивается клетками с другими структурами органа.

На границе белой и красной пульпы, отделяя их друг от друга, располагается маргинальная зона селезенки, которая связана с миелоидным гемопоэзом. Маргинальная зона представляет собой самый большой структурный элемент белой пульпы и служит местом проникновения лимфоидных клеток и антигенов в белую пульпу и, следовательно, основным местом формирования иммунного ответа [18, 35, 48]. Маргинальная зона отделена от периферической части ПАЛМ циркулярным слоем ретикулярных волокон и клеток, так называемым «циркумференциальным ретикуломом» [22]. Циркумференциальный ретикулом предназначен для двусторонней миграции клеток лимфоидного ряда из краевой зоны в глубокую часть ПАЛМ [31].

У грызунов маргинальная зона селезенки является самой обширной, в ней находится почти столько же лимфоцитов, сколько во всех вместе взятых зонах селезенки. Лимфоциты в массе своей средние, с округлыми бледными ядрами, которые содержат одно

или два ядрышка, и значительным количеством пиронинофильной цитоплазмы. Глубокие отделы ПАЛМ и лимфоидные узелки полностью покрыты маргинальной зоной [38], и между ними четко выражен краевой синус [46, 47]. У человека маргинальная зона селезенки располагается только вокруг лимфоидных узелков, а вокруг ПАЛМ практически отсутствует. При этом в селезенке человека есть перифолликулярная зона (ПЗ) – дополнительная область, расположенная между маргинальной зоной и красной пульпой. В перифолликулярной зоне содержатся фенотипически разнообразные клетки, которые можно считать и частью лимфоидных узелков, и частью красной пульпы. Макрофаги в ПЗ образуют муфты вокруг капилляров. В селезенке крыс данные капиллярные муфты отсутствуют. У человека макрофаги присутствуют также в красной пульпе. Маргинальная зона селезенки у человека не содержит макрофагов и маргинального синуса. По данным исследований, у человека именно ПЗ является тем отделом, где антигены и рециркулирующие лимфоциты заходят в орган [41].

Исследованиями доказано, что стресс является важным фактором, влияющим на самочувствие человека, и способствует возникновению и прогрессированию различных заболеваний, в том числе связанных с иммунной системой. Решающую роль в этих процессах играет активация основных элементов нейроэндокринной стресс-системы – гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы (ГГНС) и симпато-адрено-медуллярной системы и их медиаторов. Длительный или повторяющийся иммобилизационный стресс может вызывать или усиливать воспалительные процессы [36, 55] и, таким образом, может способствовать возникновению воспалительных заболеваний [19]. Многие исследования показали, что воздействие различных стрессоров изменяет количество или активность популяций иммунных клеток в селезенке. Хронический стресс уменьшает количество Т-киллеров, однако другими авторами показано увеличение количества Т-киллеров после повторного иммобилизационного стресса. Длительный стресс сдвигает баланс Т-хелперов различных фенотипов, активируя развитие клеток, которые участвуют в инициации и прогрессировании многих заболеваний, включая аутоиммунные нарушения. Изменения в популяциях иммуноцитов после длительного стресса могут в дальнейшем привести к хроническому воспалению и накоплению воспалительных клеток со сниженной чувствительностью к нейроэндокринным медиаторам, что, вероятно, связано с развитием хронических заболеваний [19]. Эти изменения инициируются стрессом, способствующим высвобождению катехоламинов и активации нескольких подтипов адренергических

рецепторов в иммунных клетках, оказывающих влияние на их функциональную активность [45].

Селезенка является крупнейшим периферическим лимфоидным органом, управляющим иммунным ответом при физиологических и патологических состояниях. Различные иммуномодулирующие факторы могут взаимодействовать и приводить к более объемлющим воздействиям на иммунные функции, в связи с этим авторами было исследовано влияние повторяющегося стресса в сочетании с иммуносупрессором (ИС) (рапамицином) на нейроиммунно-эндокринные изменения в селезенке, как органе, в котором нейроэндокринная система взаимодействует с компонентами врожденного и приобретенного иммунитета [45]. Показано, что повторное воздействие иммобилизационного стресса находится в корреляции с повторным лечением ИС. Иммобилизационный стресс вызывал повышение маркеров Т-киллеров, а также подавление Т-хелперов. ИС предотвращал стресс-индуцированный рост Т-киллеров и их активацию, усиливал экспрессию, восстанавливал или стимулировал экспрессию Т-хелпер-ассоциированных генов. Более того, ИС влиял на реакцию симпатoadренальной системы и повышал активность ГГНС. Это свидетельствует о том, что во время стресса ИС контролирует активность иммунной системы не только напрямую, регулируя продолжительность жизни и активность иммунных клеток, но и косвенно, модулирует нейроэндокринную реакцию на стресс, которая может способствовать тонкой настройке иммунной системы. В целом, эти результаты необходимо учитывать, особенно у пациентов, получающих лечение ИС, страдающих хроническим стрессом.

В литературе также встречаются данные о других внешних воздействиях, которые влияют на изменение морфофункционального состояния селезенки.

Стремительный рост технологий и их внедрение во все сферы жизни людей диктует необходимость тщательного изучения влияния различных химических веществ на здоровье человека. Исследованы структурные изменения, происходящие в селезенке половозрелых крыс, экспериментально индуцированных ксенобиотиком. Выявлены микроскопические особенности селезенки под воздействием лапроксидов. В эксперименте были обнаружены органометрические изменения селезенки крысы после введения триглицидового эфира полиоксипропилентриола (ТЭППТ). Показана реактивность селезенки в ответ на индуцированный ксенобиотик. Достоверно изменялись площадь белой пульпы селезенки с $17.87 \pm 1.04\%$ до $27.37 \pm 1.71\%$, диаметр лимфатических фолликулов – с 426.59 ± 11.18 мкм до 382.31 ± 11.73 мкм, ширина

мантийной зоны – с 45.73 ± 1.08 мкм до 37.18 ± 2.29 мкм, ширина краевой зоны – с 81.32 ± 1.79 мкм до 74.63 ± 2.08 мкм, ширина периартериальной зоны – от 88.73 ± 2.69 мкм до 97.24 ± 2.61 мкм. Полученные данные демонстрируют морфологические изменения селезенки, в частности изменения линейных размеров и веса селезенки вследствие воздействия ТЭППТ [17].

Авторами [54] изучено строение селезенки 110 белых крыс-самцов (10 интактных, 50 контрольных, 50 экспериментальных) при хронической интоксикации тетраборатом натрия и в периоде после интоксикации – 7, 14, 30 и 60 дней. Данное воздействие приводило к увеличению относительной массы селезенки по сравнению с массой тела, т.е. происходило увеличение весового коэффициента селезенки. Установлено увеличение относительной площади всех функциональных зон (периартериальной зоны, зародышевого центра, мантийной и краевой зон) белой пульпы. Выявлено снижение показателя соотношения площади красной и белой пульпы в результате увеличения площади белой пульпы в ответ на хроническую интоксикацию организма. В постинтоксикационный период, в результате снижения иммунного напряжения происходит снижение массы тела и уменьшение площади белой пульпы и площади ее функциональных зон [54].

При воздействии электрического тока структурная организация паренхимы селезенки в области ворот и краевой зоны не показала изменений, однако, отмечались полнокровие синусоидов и очаговые кровоизлияния в строме. Реактивные изменения лимфоидной ткани селезенки проявлялись в виде расширенных светлых центров В-зависимых зон [11].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы показал, что как стресс, так и другие повреждающие факторы приводят к морфофункциональным изменениям в селезенке на органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Реакция иммунных структур заключается в перераспределении соотношения лимфоцитарно-макрофагальных элементов паренхимы органа и изменениях структуры микрососудов в ответ на воздействие фактора. Характер и степень выраженности изменений зависят от интенсивности воздействия фактора и времени после его отмены. Накопленные к настоящему времени в научной литературе данные о морфофункциональных преобразованиях структурных компонентов селезенки диктуют необходимость расширения исследований влияния факторов среды на крупнейший периферический лимфоидный орган, которым является селезенка, управляющая

иммунным ответом при физиологических и патологических состояниях.

Список литературы / References

1. Алакаева И.Б., Непокучицкая Н.В., Самсыгина Г.А., Высоцкая Т.А. Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него врожденных инфекций. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009;87(4):122–4 [Alakaeva IB, Nepokul'chitskaya NV, Samsyigina GA, Vysotskaya TA. Osobennosti gemopoeza vo vnutriutrobnom periode i vliyanie na nego vrozhdennykh infektsii. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2009;87(4):122–4] (in Russian).
2. Вишневецкая Т.Я., Ильгеев С.Т. Селезенка собаки и ее артерии. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2004;4(4):150–1 [Vishnevskaya TYa, Ilgeyev ST. Canine spleen and its arteries. *Izvestia Orenburg State Agrarian University's.* 2004;4(4):150–1] (in Russian).
3. Евлахова Л.А., Чава С.В., Акыева Н.К. Структурные особенности белой пульпы селезенки у мышей после радиационного воздействия низкой интенсивности. Морфологические ведомости. 2013;(2):98–100 [Evlakhova LA, Chava SV, Akiyeva NK. Structural peculiarities of white pulp of the spleen in mice after radiation exposure of low intensity. *Morphological Newsletter.* 2013;(2):98–100] (in Russian).
4. Ильина Л.Ю., Козлов В.А., Сапожников С.П., Гераев Р.А. Реакция лимфоидной ткани селезенки белых мышей на амилоидогенез. Acta Medica Eurasica. 2020;(3):30–6 [Ilyina LYu, Kozlov VA, Sapozhnikov SP, Geraev RA. Reaction of the lymphoid splenic tissue in white mice on amyloidogenesis. *Acta medica Eurasica.* 2020 Sep 25;(3):30–6 (in Russian). doi: 10.47026/2413-4864-2020-3-30-36
5. Капитонова М.Ю., Краюшкин А.И., Рябикина А.И., Демидович И.Л., Шараевская М.В., Нестерова А.А. Возрастная гистофизиология белой пульпы в раннем постнатальном онтогенезе. Успехи современного естествознания. 2008;12(1):80–1 [Kapitonova MYu, Krayushkin AI, Ryabikina AI, Demidovich IL, Sharaevskaya MV, Nesterova AA. Vozrastnaya gistofiziologiya beloi pul'py v rannem postnatal'nom ontogeneze. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2008;12(1):80–1] (in Russian).
6. Кварацхелия А.Г., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016;5(3):77–83 [Kvaratskheliya AG, Klochkova SV, Nikityuk DB, Alexeeva NT. Morphological Characteristics of the Thymus and Spleen Under Different Factors of Origin. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2016;5(3):77–83] (in Russian). doi: 10.18499/2225-7357-2016-5-3-77-83.
7. Любаева Е.В., Маркова В.И., Ваньков В.А., Севрюгина Г.А. Система гемоциркуляции в селезенке человека: открытая или закрытая? Морфологические ведомости. 2018;26(1):38–41 [Lyubaeva E, Markova V, Van'kov V, Sevryugina G. The blood circulation system in human spleen: is it open or closed? *Morphological Newsletter.* 2018 Mar 31;26(1):38–41] (in Russian). doi: 10.20340/mv-mn.18(26).01.38-41.
8. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит-М.: АПП Джангар; 2000 [Sapin MR, Nikityuk DB. *Immunnaya sistema, stress i immunodefitsit-M.: APP Dzhangar;* 2000] (in Russian).
9. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М. 1996 [Sapin M.R., Etingen L.E. *Immunnaya sistema cheloveka.* M. 1996] (in Russian).
10. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н. Возрастные особенности кроветворной и иммунной систем у детей и подростков. Методика исследования и семиотика нарушений: учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ; 2020 [Tkachuk EA, Martynovich NN. *Vozrastnye osobennosti krovetvornoy i immunnnoy sistem u detei i podrostkov. Metodika issledovaniya i semiotika narushenii: uchebnoe posobie dlya studentov.* Irkutsk: IGMU; 2020] (in Russian).
11. Убайдуллаева В.У., Фаязов А.Ж., Туляганов Д.Б., Вerveкина Т.А., Камилев У.Р. Морфологические изменения во внутренних органах у лабораторных животных в эксперименте при электрогравме. Вестник экстренной медицины. 2019;12(1):54–61 [Ubaydullaeva VU, Fayazov AJ, Tulyaganov DB, Vervekina TA, Kamilev UR. *Morphological changes of internal organs in electrical trauma in laboratory animal models. The Bulletin Of Emergency Medicine.* 2019;12(1):54–61] (in Russian).
12. Федоровская Н.С., Железнов Л.М., Зайцев В.Б., Дьяконов Д.А., Коледаева Е.В. Морфометрическая характеристика гистоархитектоники селезенки человека. Морфология. 2020;157(1):41–7 [Fedorovskaya NS, Zheleznov LM, Zaitsev VB, D'yakonov DA, Koledaeva EV. *Morphometric characteristic of histoarchitectonics of the human spleen. Morphology.* 2020 Mar 26;157(1):41–7] doi: 10.34922/AE.2020.157.1.007.
13. Чава С.В., Буклис Ю.В. Структурные характеристики иммунных образований селезенки мышей после воздействия радиационного фактора низкой интенсивности. Морфологические ведомости. 2011;(4):65–8 [Chava SV, Buklis JV. *Structural characteristics of immune formations of the mice spleen after low intensive radiated actions. Morphological Newsletter.* 2011;(4):65–8] (in Russian).
14. Алфonsoва Е.В. Функциональная морфология соединительной ткани стромы селезенки в аспекте старения. AdvGerontol. 2012;25(3):415–21.
15. Almenar S, Rios-Navarro C, Ortega M, Molina P, Ferrandez-Izquierdo A, Ruiz-Sauri A. Anatomy, immunohistochemistry, and numerical distribution of human splenic microvessels. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger.* 2019 Jul;224:161–71. doi: 10.1016/j.aanat.2019.05.004
16. Asaro RJ, Cabrales P. Red Blood Cells: Tethering, Vesiculation, and Disease in Micro-Vascular Flow. *Diagnostics (Basel).* 2021 May 27;11(6):971. doi: 10.3390/diagnostics11060971
17. Avilova O, Marakushin D, Nakonechna O, Gargin V. Microscopic features of the spleen under the influence of Laproxides. *Georgian Med News.* 2018 Feb;(Issue):163-7.
18. Bajénoff M, Narni-Mancinelli E, Brau F, Lauvau G. Visualizing Early Splenic Memory CD8+ T Cells Reactivation against Intracellular Bacteria in

- the Mouse. Fritz JH, editor. PLoS ONE. 2010 Jul 12;5(7):e11524.
19. *Bellinger DL, Lorton D.* Autonomic regulation of cellular immune function. *Auton Neurosci.* 2014 May;182:15-41. doi: 10.1016/j.autneu.2014.01.006.
 20. *Bellomo A, Mondor I, Spinelli L, Laqueyrie M, Stewart BJ, et al.* Reticular Fibroblasts Expressing the Transcription Factor WT1 Define a Stromal Niche that Maintains and Replenishes Splenic Red Pulp Macrophages. *Immunity.* 2020 Jul 14;53(1):127-142.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.008.
 21. *Bing SJ, Kim MJ, Park E, Ahn G, Kim DS, Ko RK, et al.* 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl- β -D-glucose Protects Splenocytes against Radiation-Induced Apoptosis in Murine Splenocytes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2010;33(7):1122-7. doi: 10.1248/bpb.33.1122.
 22. *Blue J, Weiss L.* Species variation in the structure and function of the marginal zone--an electron microscope study of cat spleen. *Am J Anat.* 1981 Jun;161(2):169-87. doi: 10.1002/aja.1001610204.
 23. *Cesta MF.* Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):455-65. doi: 10.1080/01926230600867743.
 24. *Chadburn A.* The spleen: anatomy and anatomical function. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1 Suppl 1):13-21. doi: 10.1016/S0037-1963(00)90113-6.
 25. *Choe J, Li L, Zhang X, Gregory CD, Choi YS.* Distinct role of follicular dendritic cells and T cells in the proliferation, differentiation, and apoptosis of a centroblast cell line, L3055. *J Immunol.* 2000 Jan 1;164(1):56-63. doi: 10.4049/jimmunol.164.1.56.
 26. *Desanti GE, Cumano A, Golub R.* Identification of CD4int progenitors in mouse fetal spleen, a source of resident lymphoid cells. *J Leukoc Biol.* 2008 May;83(5):1145-54. doi: 10.1189/jlb.1107755.
 27. *Everds NE, Reindel J, Werner J, Craven WA.* Variability of Spleen and Mesenteric Lymph Node in Control Cynomolgus Monkeys (*Macaca fascicularis*) from Nonclinical Safety Studies: A Retrospective Assessment. *Toxicologic Pathology.* 2018 Dec 18;47(1):53-72. doi: 10.1177/0192623318809073.
 28. *Faller A.* Splenic architecture reflected in the connective tissue structure of the human spleen. *Experientia.* 1985 Feb 15;41(2):164-7. doi: 10.1007/BF02002609.
 29. *Fu YX, Huang G, Wang Y, Chaplin DD.* Lymphotoxin-alpha-dependent spleen microenvironment supports the generation of memory B cells and is required for their subsequent antigen-induced activation. *J Immunol.* 2000 Mar 1;164(5):2508-14. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2508.
 30. *Fujiyama S, Nakahashi-Oda C, Abe F, Wang Y, Sato K, Shibuya A.* Identification and isolation of splenic tissue-resident macrophage subpopulations by flow cytometry. *Int Immunol.* 2019 Feb 6;31(1):51-56. doi: 10.1093/intimm/dxy064.
 31. *Guisado Vasco P, Villar Rodríguez JL, Ibañez Martínez J, González Cámpora R, Galera Davidsson H.* Immunohistochemical organization patterns of the follicular dendritic cells, myofibroblasts and macrophages in the human spleen--new considerations on the pathological diagnosis of splenectomy pieces. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009 Dec 10;3(2):189-202.
 32. *Hayasaka H, Taniguchi K, Fukai S, Miyasaka M.* Neogenesis and development of the high endothelial venules that mediate lymphocyte trafficking. *Cancer Science.* 2010 Jul 23;101(11):2302-8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01687.x
 33. *Heusermann U.* Morphologie und Funktion der menschlichen Milz. Enzymhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen der lienalen Lymphgefäße, Nerven und Bindegewebsstrukturen [Morphology and function of the human spleen. Enzyme histochemical and electron microscopy studies of the splenic lymphatic vessels, nerves and connective tissue structures]. *Veroff Pathol.* 1988;129:1-165. German.
 34. *Kim CH, Liu Q.* Periarterial stroma cells guide T cells from the red to the white pulp in the spleen. *Cell Mol Immunol.* 2020 Oct;17(10):1019-1021. doi: 10.1038/s41423-020-0506-8.
 35. *Kraal G, Mebius R.* New insights into the cell biology of the marginal zone of the spleen. *Int Rev Cytol.* 2006;250:175-215. doi: 10.1016/S0074-7696(06)50005-1.
 36. *Laukova M, Vargovic P, Rokytova I, Manz G, Kvetnansky R.* Repeated Stress Exaggerates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in the Rat Spleen. *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Jan;38(1):195-208. doi: 10.1007/s10571-017-0546-5. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28884416.
 37. *Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC.* Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol.* 2019 Mar 1;4(33):eaau6085. doi: 10.1126/sciimmunol.aau6085.
 38. *MacLennan IC, Liu YJ, Oldfield S, Zhang J, Lane PJ.* The evolution of B-cell clones. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1990;159:37-63. doi: 10.1007/978-3-642-75244-5_3.
 39. *Maddaly R, Pai G, Balaji S, Sivaramkrishnan P, Srinivasan L, Sunder SS, Paul SF.* Receptors and signaling mechanisms for B-lymphocyte activation, proliferation and differentiation--insights from both in vivo and in vitro approaches. *FEBS Lett.* 2010 Dec 15;584(24):4883-94. doi: 10.1016/j.febslet.2010.08.022.
 40. *Martinez-Pomares L, Hanitsch LG, Stillion R, Keshav S, Gordon S.* Expression of mannose receptor and ligands for its cysteine-rich domain in venous sinuses of human spleen. *Lab Invest.* 2005 Oct;85(10):1238-49. doi: 10.1038/labinvest.3700327.
 41. *Mebius RE, Kraal G.* Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* 2005 Aug;5(8):606-16. doi: 10.1038/nri1669.
 42. *Pizzi M, Chaviano F, Ruge M, Orazi A.* A lucky mistake: the splenic glands of Marcello Malpighi. *Hum Pathol.* 2018 Feb;72:191-195. doi: 10.1016/j.humpath.2017.11.007.
 43. *Riedel R, Addo R, Ferreira-Gomes M, Heinz GA, Heinrich F, Kummer J, et al.* Discrete populations of isotype-switched memory B lymphocytes are maintained in murine spleen and bone marrow. *Nature Communications.* 2020 May 22;11(1). doi: 10.1038/s41467-020-16464-6.
 44. *Riva MA, Ferraina F, Paleari A, Lenti MV, Di Sabatino A.* From sadness to stiffness: the spleen's progress. *Intern Emerg Med.* 2019 Aug;14(5):739-743. doi: 10.1007/s11739-019-02115-2.
 45. *Rokytova I, Mravec B, Laukova M, Vargovic P.* Effect of rapamycin on repeated immobilization stress-induced immune alterations in the rat spleen. *J Neuroimmunol.* 2020 Jun

- 25;346:577309.
doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577309. Epub ahead of print. PMID: 32645638.
46. Sasou S. The perifollicular zone of the spleen as a distributor and filter of blood components. *J Clin Exp Hematop.* 2021 Mar 18;61(1):58-60. doi: 10.3960/jslrt.20038.
 47. Steiniger B, Barth P, Herbst B, Hartnell A, Crocker PR. The species-specific structure of microanatomical compartments in the human spleen: strongly sialoadhesin-positive macrophages occur in the perifollicular zone, but not in the marginal zone. *Immunology.* 1997 Oct;92(2):307-16. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00328.x.
 48. Steiniger BS. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology.* 2015 Jul;145(3):334-46. doi: 10.1111/imm.12469.
 49. Sun Y, Blink SE, Chen JH, Fu YX. Regulation of follicular dendritic cell networks by activated T cells: the role of CD137 signaling. *J Immunol.* 2005 Jul 15;175(2):884-90. doi: 10.4049/jimmunol.175.2.884.
 50. Tarlinton D, Light A, Metcalf D, Harvey RP, Robb L. Architectural defects in the spleens of Nkx2-3-deficient mice are intrinsic and associated with defects in both B cell maturation and T cell-dependent immune responses. *J Immunol.* 2003 Apr 15;170(8):4002-10. doi: 10.4049/jimmunol.170.8.4002.
 51. Thoman ML. The pattern of T lymphocyte differentiation is altered during thymic involution. *Mech Ageing Dev.* 1995 Aug 8;82(2-3):155-70. doi: 10.1016/0047-6374(95)01597-s.
 52. Timens W, Poppema S. Lymphocyte compartments in human spleen. An immunohistologic study in normal spleens and uninvolved spleens in Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1985 Sep;120(3):443-54. PMID: 3898859.
 53. Turner VM, Mabbott NA. Influence of ageing on the microarchitecture of the spleen and lymph nodes. *Biogerontology.* 2017 Oct;18(5):723-738. doi: 10.1007/s10522-017-9707-7.
 54. Umbetov T, Berdalinova A, Koishybayev A, Umbetova K, Sultanova G. Structure of the spleen at chronic intoxication of the organism by sodium tetraborate and after intoxication. *Georgian Med News.* 2016 May;(254):81-7.
 55. Vamvakopoulos NC, Fukuhara K, Patchev V, Chrousos GP. Effect of single and repeated immobilization stress on the heat shock protein 70/90 system of the rat: glucocorticoid-independent, reversible reduction of Hsp90 in the liver and spleen. *Neuroendocrinology.* 1993 Jun;57(6):1057-65. doi: 10.1159/000126471.
 56. Veerman AJ, van Ewijk W. White pulp compartments in the spleen of rats and mice. A light and electron microscopic study of lymphoid and non-lymphoid celltypes in T- and B-areas. *Cell Tissue Res.* 1975;156(4):417-41. doi: 10.1007/BF00225103.
 57. Weiss L. The red pulp of the spleen: structural basis of blood flow. *ClinHaematol.* 1983 Jun;12(2):375-93. PMID: 6352110

Поступила в редакцию 30.06.2021
Принята в печать 23.08.2021

Received 30.06.2021
Accepted 23.08.2021

Для цитирования: Алексеева Н.Т., Кварацхелия А.Г., Соколов Д.А., Бахмет А.А., Попов М.В., Вердиян Г.Г., Клочкова С.В. Функциональная морфология иммунных структур селезенки при действии повреждающих факторов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(3): 91–97. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-91-97
For citation: Alexeeva N.T., Kvaratskheliya A.G., Sokolov D.A., Bakhmet A.A., Popov M.V., Verdiyan G.G., Klochkova S.V. Functional Morphology of the Immune Structures of the Spleen Under the Influence of Damaging Factors. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021; 10(3): 91–97. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-3-91-97