

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК

Хасанов Б.Б.

*Хасанов Бахтиёр Буртханович - кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
Бухарский медицинский институт,
г. Бухара, Республика Узбекистан*

Аннотация: в работе представлен краткий обзор о структурно-функциональных особенностях пейеровых бляшек, или так называемых групповых лимфоидных узелков, являющихся частью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. Представленные последние литературные данные о структурно-функциональных зонах, их клеточных компонентах и выполняемых ими функциях.

Ключевые слова: пейеровые бляшки, М-клетки, макрофаги, пучковые клетки, лимфоциты.

С самого начала следует указать, что настоящая статья является фрагментом цикла статей о структурно-функциональных особенностях иммунных органов млекопитающих, в динамике их эмбрионального и постнатального развития [1, 2, 3, 13, 14, 72, 76], а также посвященных раскрытию патогенетических механизмов формирования хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП), которые являются сложной, но очень важной в клиническом отношении проблемой [30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39] и их влиянию на процессы лактации и становление иммунных органов потомства от самок с экспериментальным хроническим гепатитом [45, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 77].

При изучении данных литературы за последние 15-20 лет получены убедительные данные о ведущей роли иммунных нарушений в возникновении, развитии и течении ХГ и ЦП [13, 19, 48]. Согласно современным представлениям установлено, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является не только органом пищеварения, но и считается важным иммунным органом [28, 40]. Характерная особенность его функционирования связана с воздействием многочисленных антигенов внешней среды (компонентов пищи, бактерий, вирусов, паразитов), большой площадью контактов с ними (у детей около 200 м²) и необходимостью развития защитных реакций против патогенных микроорганизмов и многих неорганических веществ. Установлено, что самым большим иммунным органом человека является кишечник, где примерно 25% его слизистой оболочки состоит из иммунологически активной ткани, в которой локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток и каждый его метр содержит 10¹⁰ лимфоцитов [41, 48, 52, 53, 54]. В иммунную систему желудка и кишечника входят: а) клеточные элементы: лимфоидные клетки (В- и Т-лимфоциты) интраэпителиальные и в Lamina propria; плазматические клетки; миелоидные клетки (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, мастоциты); энтероциты; фолликулоассоциированные специализированные эпителиальные клетки (М-клетки); б) структурные элементы: пейеровы бляшки, солитарные лимфофолликулы, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы [17, 56, 58].

Как известно, 2/3 всей лимфоидной ткани организма ассоциируется с эпителиальными тканями барьерами. Другими словами, пищеварительная система в целом может рассматриваться в качестве «рекордсмена» по содержанию лимфоидных структур. Лимфоидная ткань кишечника в 1 мм³ содержит 75-150 млн лимфоидных клеток. В толщине слизистой оболочки органов пищеварения находятся многочисленные образования иммунной системы миндалины, диффузная лимфоидная ткань, одиночные и групповые лимфоидные узелки [11, 16, 67].

В стенке тонкой кишки располагаются пейеровы бляшки, или по международной гистологической номенклатуре групповые лимфоидные узелки. Они представляют собой скопления лимфатических узелков с герминативными центрами (В-зоны), расположенных над ними куполов и парафолликулярных областей (Т-зоны). Они локализируются в слизистой оболочке подслизистой основе, преимущественно в подвздошном отделе тонкого. В кишечнике Пб не имеют соединительнотканной капсулы и без четких границ переходят в окружающую диффузную лимфоидную ткань. Впервые они были описаны швейцарским анатомом и врачом Хансом Конрадом Пейером в 1647 году. Название "Пейеровы бляшки" (Пб) несмотря на "неноменклатурность" термина, прочно вошло в научную литературу [22].

Закладка лимфоидных бляшек тонкой кишки человека происходит на 14-16 неделе эмбриогенеза. В нормальных условиях окончательного развития они достигают к концу второй недели постнатального периода, после миграции лимфоцитов из тимуса. Первые бляшки появляются в подвздошной кишке. В случае врожденного отсутствия тимуса лимфатические узелки Пб лишены герминативных центров и зон малых лимфоцитов. Размер Пб у таких животных обычно меньше и труднее различимы [23, 24].

Для полноценного развития Пб необходимо также присутствие в кишечнике нормальной бактериальной микрофлоры, в связи с чем, лимфоидная ткань кишечника гнотобиотов остается недоразвитой [50, 51].

Эксперименты показали, что идентифицировать Пб у эмбрионов свиней удастся на 15 неделе беременности, у поросят Пб становятся видимыми при просмотре невооруженным глазом при рождении и состоят из мононуклеарных клеток (моноциты крови, тканевые макрофаги). У мышей и крыс при рождении фолликулы маленькие, но вскоре они увеличиваются в размерах и дифференцируются в зоны.

Располагаются Пб обычно на стороне противоположной брыжеечному краю кишки, хотя встречаются и в других местах, даже по линии прикрепления к кишке ее брыжейки [58]. Они отграничены валом кишечных ворсинок и хорошо различимы невооруженным взглядом. Первая Пб определяется в двенадцатиперстной кишке, а последняя в илеоцекальной области. У человека Пб встречается округлой, продолговатой, эллипсоидной, многоугольной и неправильной формы [15, 16].

Общее количество Пб у человека составляет от 100-300. Пб обнаружены на всем протяжении тонкой кишки, однако в большей степени они концентрируются в средней трети ($40,2 \pm 4,3$). В проксимальных и дистальных частях, соответственно $26,6 \pm 3$, и $33,4 \pm 3,1$ $P < 0,05$. По-видимому, это объясняется относительно высокой концентрацией антигенов, образующихся в этом отделе органа в процессе пищеварения [12, 13]. Размеры бляшек и число входящих в них лимфоидных узелков закономерно увеличиваются в дистальном направлении тонкой кишки. Количество лимфоидных узелков в одной Пб варьирует от 5 до 350, однако чаще встречаются бляшки, где число узелков равно 50-100. В подвздошной кишке обнаружены бляшки, включающие 980 узелков. Количество и размеры бляшек изменяются в процессе постнатального онтогенеза. Это зависит не только от породы животного, но также от возраста, пола и места обитания. Наибольшее их число наблюдается в стенке тонкой кишки у подростков 12-16 лет, в этот же период каждая отдельная бляшка имеет максимальную площадь 70 мм^2 . Наибольшая суммарная площадь Пб у подростков на всем протяжении тонкой кишки составляет - $62,5 \text{ см}^2$, в старческом возрасте эта площадь уменьшается до $25,7 \text{ см}^2$ [12, 13, 18, 70]. Общая численность Пб с возрастом также убывает в 10 и более раз, при этом на площади гистологических сдвигов в бляшках в 1,5-2 раза возрастает количество диффузной лимфоидной ткани. На месте рабочей паренхимы лимфоидных узелков появляется жировая ткань и разрастается соединительнотканная строма [20].

Сверху лимфоидный узелок Пб покрыт куполом, выходящим в просвет кишки в форме полушара, выстланный однослойным призматическим эпителием. На поверхности Пб отсутствуют ворсинки и крипты. Такое своеобразие топографии обеспечивает ладьевидное углубление над бляшкой со стороны просвета кишки что, вероятно способствует более совершенному контакту эпителия и содержимого кишки [21]. Основу лимфоидной ткани Пб составляет ретикулярная ткань, которая образована ретикулярными клетками и ретикулярными волокнами, в петлях которых располагаются лимфоциты, макрофаги, фибробласты, плазматические клетки, тканевые элементы кровеносных и вероятно лимфатических сосудов. Число ретикулярных клеток во всех зонах Пб практически одинаково. Ретикулярные клетки образуют микроокружение для лимфоцитов и макрофагов, то есть выполняют трофическую и опорную функцию. По мнению ряда авторов, ретикулярные клетки адсорбируют на своей поверхности антигены, с которыми и вступают в контакт лимфоциты и лимфоциты [71, 72, 75].

В Пб можно выделить следующие структурно-функциональные зоны:

- 1) Герминативный центр
- 2) Фолликулярную зону, окружающую герминативный центр
- 3) Межфолликулярную зону, разделяющую фолликулы друг от друга
- 4) Купол, прикрывающий фолликул сверху и выступающий в просвет кишки [24, 25, 54].

Если лимфоидную ткань Пб принять за 100%, то герминативный центр, фолликулярная и межфолликулярная зоны одинаковы и в среднем составляют 30% каждая, зона купола занимает 10% от общей площади Пб [18, 76].

В составе эпителия, покрывающего купол, выявляются каёмчатые, малодифференцированные, редко бокаловидные и эндокринные клетки. Содержание малых лимфоцитов в куполе и покрывающего его эпителии составляет около половины всех клеток в этих зонах, причем в куполе незначительно преобладают большие лимфоциты [7, 8]. Внутри эпителиальные лимфоциты практически полностью представлены малыми и большими лимфоцитами, вероятно проникающими сюда из купола для осуществления первичного контакта с антигенами кишечного содержимого. Внутриэпителиально расположены преимущественно Т-лимфоциты: хелперы и супрессоры [44]. Внутриэпителиальные лимфоциты практически не встречаются в камбиальной зоне и на верхушке куполов, между этими зонами лимфоциты располагаются в эпителии диффузно или в виде компактных групп. Необходимо отметить, что лимфоидные клетки располагаются между мембранами в инвагинациях клеточных поверхностей, соседствующих эпителиоцитов [26, 43, 75].

В связи с инфильтрацией эпителия лимфоцитами ядра эпителиальных клеток расположены на протяжении пласта неравномерно, уровень их локализации варьирует. Количество интраэпителиальных лимфоцитов колеблется от 10 до 39 на 100 эпителиальных клеток (в среднем 21) [10, 11, 50]. Купол Пб в отличие от других зон чаще содержит макрофаги, в цитоплазме которых, выявляются перевариваемые лимфоциты или их фрагменты, миелоидные структуры. Плазматические клетки также больше встречаются в зоне купола, что свидетельствует о непосредственном участии Пбл в развитии местного иммунитета [74, 75].

Кроме вышеперечисленных клеток, в эпителиальном пласте свода куполов выявляются М-клетки и пучковые или щеточные клетки, которые отсутствуют в других участках слизистой оболочки тонкой кишки микроворсинок, вероятно образующими пиноцитозные везикулы, а также по некоторым поверхностным ферментам. М-клетки относительно дефицитны по лизосомам. Бактерии и другие. Объем М-клеток на 20% меньше объема энтероцитов. Установлено также, что лимфоциты накапливаются преимущественно вблизи М-клеток куполов [18, 74]. Притом под М-клетками В-лимфоцитов накапливается больше, чем Т-клеток, М-клетки отличаются от других эпителиоцитов тонкой кишки, немногочисленными микроворсинками на

апикальной поверхности, единичными инвагинациями плазмолеммы в основании вещества, транспортируемые и везикулах, не поставляются в лизосомы для деградации, что наблюдается в энтероцитах [67].

Контактирующие с М-клетками внутриэпителиальные лимфоциты разделяют их на ядерную цитоплазму на узкие полоски, отделяющие лимфоциты от просвета кишки. Эти участки цитоплазмы лишены лизосом и заполнены небольшими канальцами и пузырьками [68, 69, 70]. М-клетки адаптированы для везикулярного транспорта широкого набора частиц (от холерного токсина до цельных бактерий и простейших) из просвета кишечника в межклеточные скопления, содержащие лимфоидные клетки [74].

Одновременно с этим, эпителий обладает способностью транспортировать интактные белковые макромолекулы в обратном направлении - из субэпителиальной области купола в просвет кишки [19, 28].

Кроме М-клеток, в эпителии Пб крыс выявлены особые пучковые клетки кувшинообразной формы [18]. Цитоплазма их более электронносветлая по сравнению с каёмчатыми клетками. Апикальная поверхность клеток узкая, содержит немногочисленные (до 10 на 1 срез клетки) микроворсинки длиной до 1,3 мкм, шириной 0,2-0,3 мкм. От мембраны верхушки каждой микроворсинки отходят параллельные микрофиламенты и микротрубочки, простирающиеся до надядерной зоны цитоплазмы. Микротрубочки не ветвятся и не анастомозируют между собой. Под микроворсинками в пучковых клетках видны инвагинации плазмолеммы и мелкие везикулы. Цитоплазма клеток бедна органеллами. Пучковые клетки Пб, по-видимому, несущие рецепторную абсорбционную и секреторную функции происходят из малодифференцированных (стволовых) клеток кишечника [18].

Лимфатические узелки Пб топографически и функционально связаны с куполами и окружены межфолликулярной лимфоидной тканью [10, 12]. Лимфоидный узелок обычно конусовидной или эллипсоидной формы имеет герминативный центр и окружающий его периферический отдел. Он обычно занимает третью часть объема Пб и является источником В-лимфоцитов, предшественников плазматических клеток ЖКТ, синтезирующих преимущественно иммуноглобулины класса А [23, 67, 69].

У новорожденных животных лимфоидные узелки лишены герминативных центров. Формирование лимфоидных узелков с герминативными центрами у новорожденных происходит с началом естественного вскармливания и микробиоциноза тонкого кишечника [31, 43, 51]. У детей, подростков и юношей площадь лимфоидных узелков с центрами размножения, заметно превышает площадь лимфоидных узелков без центра размножения. В зрелом и пожилом возрасте величины указанных площадей почти равны [24, 64]. Темпы возрастной инволюции лимфоидных структур, ее выраженность неодинаковы в разных органах. С возрастом у животных происходит увеличение длины и диаметра тонкой кишки, уменьшение количества пейеровых бляшек, а также отношение площади их поверхности к общей площади поверхности тонкой кишки, что говорит о снижении активности периферических органов иммунной защиты у крыс зрелого возраста [17, 18, 44, 66, 67].

Особенностью лимфоидных узелков является последнее расположение их клеток в каждой зоне, отделение одной зоны от другой осуществляется ретикулярными клетками. В светлом зародышевом центре клетки располагаются рыхло, а в фолликулярной зоне, окружающей светлый центр, клетки лежат более плотно друг к другу. Между отростками ретикулярных клеток в герминативном центре располагаются лимфоциты макрофаги и лимфобласты. Клетки лимфоидного ряда представлены большими, средними и малыми лимфоцитами, преобладающими являются большие и средние лимфоциты. Также в этой зоне много макрофагов, выполняющих функцию фагоцитоза и передачи антигенной информации. Переходная зона между герминативным центром и зоной малых лимфоцитов резко выражена. Фолликулярная зона является в основном зоной малых лимфоцитов, большинство из которых составляют В-лимфоциты, специализированные преимущественно на синтезе иммуноглобулина А.

Соединительнотканная перегородка, отделяющая лимфоидный узелок друг от друга развита слабо. По мере накопления лимфоцитов в перегородке границ между узелками определить трудно. Ориентиром может служить сеть кровеносных сосудов в межфолликулярной зоне [18].

Наиболее часто на гистологических срезах Пб у детей и подростков встречаются лимфоидные узелки с четкими контурами и узкой мантией, овально вытянутые по направлению к просвету кишки. У взрослых преобладающими являются лимфоидные узелки с расплывчатой границей, овально вытянутые в поперечном направлении.

Межфолликулярная зона Пб располагается в "коридорах" между отдельными лимфоидными узелками по ходу соединительнотканной перегородки. Эта зона является Т-зависимой и окончательного развития достигает в постнатальном онтогенезе. Большинство лимфоцитов межфолликулярной зоны представлены малыми, однако по направлению к центру встречаются средние лимфоциты, плазмоциты, эозинофильные гранулоциты, увеличивается число макрофагов, содержащих лизосомы и включения [17, 24, 46, 47, 48, 49, 50].

Основную часть лимфоцитов межфолликулярной зоны составляют Т-лимфоциты, преобладают популяции Т-хелперов индукторов. Важным компонентом межфолликулярной зоны являются посткапиллярные (высокоэндотелиальные) венулы, через стенку которых происходит двухсторонняя миграция лимфоцитов. Мигрируют в основном В-лимфоциты. Это связывают с селективным распознаванием В-клеточных органоспецифических детерминант располагающихся, на эндотелиальных клетках венул [12, 29].

Пб у человека и животных имеют хорошо развитую сосудистую сеть. Центральные входящие артериолы поднимаются по септальной соединительной ткани в направлении купола, и оканчивается субэпителиальной капиллярной сетью. В дальнейшем капилляры соединяются с капиллярами близлежащих крипт, после чего переходит в посткапиллярные венулы Т-зон. Кровь по капиллярам направляется от верхушки фолликула,

поступая в крипту, что дает возможность лимфоцитам осуществить контроль восстановления специализированного эпителия, улавливающего антиген.

Один из первых признаков инволюции Пб - изменение венозного и капиллярного русла; венозные сосуды расширяются, их просвет становится неравномерным, капилляры заустевают. Вслед за сосудами регрессируют герминативные центры. На их месте появляются скопления жировых клеток и грубоволокнистой соединительной ткани [23].

При антигенной стимуляции Пб возникает ряд стереотипных перестроек тканевой структуры, не зависящих от характера антигена [4, 5, 6, 42, 47]. В общем виде роль Пб в развитии гуморальных иммунных механизмов, действующих в стенке кишки и на уровне просвета, представляется следующим образом: М-клетки эпителия куполов активно захватывают из просвета кишки интактные белковые макромолекулы (антигены) и доставляют их к подлежащим лимфоидным элементам. Активированные антигеном лимфоциты через посткапиллярные вены межфолликулярных областей мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы. В лимфоцитах начинается синтез иммуноглобулина. Далее по грудному лимфатическому протоку лимфоциты поступают в кровяное русло. Через определенное время из селезенки лимфоциты мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, где они окончательно дифференцируются в плазмциты, синтезирующие специфические иммуноглобулины класса А. После выхода из плазмцитов иммуноглобулины диффундируют в кровь. Также они могут проникать через базолатеральную часть клеточных поверхностей и входить внутрь к призматических эпителиоцитов кишечных крипт, соединяясь внутри этих клеток со специфическим секретным компонентом. Иммуноглобулины в виде секреторных антител выходят на поверхность тонкой кишки. Из крови иммуноглобулин А способен захватываться, при участии такого же секреторного компонента, гепатоцитами и вместе с током желчи [15, 18, 67] поступать в просвет кишечника.

Т-лимфоциты попадают в Пб из окружающей их соединительной ткани и кровотока, далее проходят по тому же пути, что и В-лимфоциты и попадая в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, выполняют специфические для Т-лимфоцитов функции. В дальнейшем большая часть Т-лимфоцитов гибнет в кишечнике, а оставшая продолжает рециркулировать.

Имеющиеся сообщения указывают на участие интраэпителиальных Т-лимфоцитов в регуляции процессов регенерации эпителия желудка и тонкого кишечника. Так, при воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта сопровождающейся значительной альвеоляцией ткани, интраэпителиальные лимфоциты образовывали с эпителиоцитами контакты по типу нексусов, такие контакты были способны пропускать из клетки в клетку высокомолекулярные вещества [19, 70, 72].

Таким образом, накопленные в литературе сведения позволяют составить относительно целостное представление о строении Пб. Функции же в их изучены далеко не полностью. По имеющимся данным можно прийти к выводу об их важной роли в формировании предшественников антителообразующих клеток, первичной рецепции энтерально поступающих антигенов, развитии аллергии на пищевые аллергены, индукции гуморальных и местных иммунных реакций, регуляции репродукции и кооперации лимфоцитов. Следует отметить стимуляцию Т-лимфоцитами регенераторно-пролиферативных процессов в эпителии кишечной стенки, что способствует поддержке целостности и непрерывности эпителиальной выстилки кишечника [8, 16, 46, 57].

Список литературы

1. *Азимова С.Б., Хасанов Б.Б.* Токсический гепатит матери и структурно-функциональное формирование тимуса потомства в динамике раннего постнатального онтогенеза // Eurasian Journal of Academic Research, 2021. Т. 1. № 9. 426-429.
2. *Азизова Ф.Х., Хасанов Б.Б., Тулеметов С.К.* Морфологические и морфометрические особенности иммунной системы тонкой кишки при экспериментальном сальмонеллезе в раннем постнатальном онтогенезе // Проблемы биологии и медицины, 2004. Т. 4. 38.
3. *Ахматова Г.Р.* Влияние разных факторов при образовании злокачественных образований тимуса (обзор литературы) // Scientific progress, 2022. Т. 3. № 3. С. 61-66.
4. *Воронцова З.А., Свиридова О.А., Черкасова Ю.Б.* Комплексный анализ скоррелированности биоэффектов эпителио-соединительнотканых взаимодействий слизистой оболочки тощей кишки в условиях воздействия импульсов электромагнитных полей. Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина». // Журнал «Вестник новых медицинских технологий», 2014. Том. 21. №2. 37.
5. *Воронцова З.А., Шишкина В.В.* Реакция кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани в пострadiационной хронодинамике. Текст научной статьи по специальности // «Фундаментальная медицина» и «Вестник новых медицинских технологий», 2014. № 4.
6. *Грабежеев Л.А.* Динамика экспрессии сигнальных факторов клеточного обновления в пейеровых бляшках при естественном и радиационном старении.: Автореф. дис... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2011. 15 с.
7. *Григоренко Д.Е.* Динамика межклеточных взаимоотношений в структурных зонах пейеровых бляшек человека в онтогенезе // Морфологические ведомости, 2009. № 3-4. 21-24.
8. *Гусейнов С.Т.* Цитологические особенности собственной пластинки тонкой кишки у белых крыс при дегидратации и коррекции физраствором // Аллергология и иммунология, 2009. 155.

9. Дудка В.Т., Конопля А.И., Михайлова А.И., Литвинова Е.С., Польшина О.Н. Нарушения иммунной реактивности при острой токсической гепатопатии в условиях длительного воздействия постоянного магнитного поля // Аллергология и иммунология, 2009. Том 10. № 2. 287-288.
10. Зинченко С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы). ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Казань, 2014.
11. Зуфаров К.А., Юлдашев А.Ю. Ультраструктурная организация пучковых клеток эпителия тонкой кишки, 1981. 59-762.
12. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р. Пейеровы бляшки, или групповые лимфатические фолликулы. Структурные и функциональные аспекты. Ташкент: Фан, 1997. С. 232-234.
13. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р. & Хасанов Б.Б. Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток молочной железы в динамике беременности и лактации // Морфология, 2003. 124(4). 74-79.
14. Кащенко С.А., Ткачева Е.Н. Морфометрические параметры лимфоидных образований тонкой кишки крыс в возрастном аспекте // Морфология, 2009. Т-Л1. № 4. С. 25-28.
15. Морозов В.Н., Морозова Е.Н. Взаимозависимость между показателями пейеровых бляшек тонкой кишки интактных крыс // Научный результат. Серии Медицина и фармация, 2015. Т. 1. № 4. С. 54-55.
16. Морозова Е.Н. Морфофункциональная организация иммунного аппарата тонкой кишки крыс при иммуностимуляции и иммуносупрессии в эксперименте: автореф. дис. на соиск. научной степени канд. мед. наук: спец. 16. 03. 01 «Нормальная анатомия». Луганск. 2012. 20 с.
17. Мухина Ю.Г., Дубровская М.И., Кафарская Л.И. Иммунная система и микрофлора кишечника у детей. Обоснование функционального питания // Фарматека, 2006. № 2. 22-28.
18. Норматов Р.А., Марьяновская Ю.В. Лимфоидная ткань кишечника как основа иммунной системы пищеварительного тракта // Молодой ученый, 2017. № 20. 201-203.
19. Парфенов А.И., Енисеева Н.И., Мазо В.К. и др. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта // Тер. Архив, 2000. Т. 72. № 2. 64-66.
20. Петренко В.М. Развитие лимфоидной и лимфатической систем в эволюции и онтогенезе // Аллергология и иммунология, 2009. Том 10. № 2. 171.
21. Сапин М.Р. Иммунные структуры пищеварительной системы: М., Медицина, 1987.
22. Сапин М.Р. Анатомия лимфоидных (лимфатических) узелков ПАНКОМ и толстой кишки, а также червеобразного отростка у человека. Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих: труды Крымского мед. института, 1993. Т. 101. 191-194.
23. Сапин М.Р. Лимфоидные бляшки тонкой кишки // В кн.: Иммунные структуры пищеварительной системы. М., 1987. 218.
24. Сапин М.Р. Лимфоидные образования стенок полых органов у детей и подростков // Органы иммунной системы в норме и в эксперименте. М. Медицина, 1989. 41-49.
25. Сапин М.Р., Аминова Г.Т., Григоренко Д.Е. Вариабельность лимфоидных образований пищеварительного тракта у новорожденных // Морфология, 1992. Т. 102. № 3. 106-117.
26. Султанова Д.Б., Хасанов Б.Б. Influence of toxic hepatitis at period of the lactations on haematologic indexes mother's and posterity // Новый день в медицине, 2019. № 4. 419-421.
27. Тихонов Е.А. и др. Структурные изменения пейеровых бляшек у самцов крыс Вистар в постнатальном онтогенезе // Морфологические ведомости, 2014. № 1. 85-94.
28. Тухсанова Н.Э., Тешаев Ш.Ж., Мусоев Т.Я. Морфометрическое исследование лимфоидных образований тонкой кишки новорожденных крыс. Морфология, 2010. Т. 10. № 4. 195.
29. Фальчук Е.Л. Изучение барьерных свойств фолликул-ассоциированного эпителия пейеровых бляшек тонкой кишки крысы. Диссертация ... Автореф. Дис....кандидата биологических наук: Место защиты: Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, 2016. 15 с.
30. Хасанов Б.Б., Хасанова З.Ш. Влияние токсического гепатита на детородную функцию самок крыс и развитие иммунной системы потомства // Пробл. биол. и медиц., 2003. Т. 2. 65-69.
31. Хасанов Б.Б. Влияние токсического гепатита и сальмонеллезной инфекции на гематологические показатели матери в динамике лактации // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2004. (1). 139-140.
32. Хасанов, Б.Б. & Хасанова З.Ш. Влияние токсического гепатита на детородную функцию самок крыс и развитие иммунной системы потомств // Пробл. биол. и медиц., 2003. 2. 65-69.
33. Хасанов Б.Б. (2009). Структурно-функциональные особенности молочной железы в динамике беременности и лактации на фоне токсического гепатита // Врачебное дело. Киев. "Здоров'я", 2009. (7-8). 94.
34. Хасанов Б.Б., Султанова Д.Б. Влияние экстрагенитальной патологии матери на постнатальное становление печени и почек потомства // Университетская наука: взгляд в будущее, 2020. 657-659.
35. Хасанов Б.Б., Зокирова Н.Б., Тухтаев К.Р. Влияние токсического гепатита матери на структурно-функциональные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток молочной железы лактирующих крыс и тонкой кишки крысят в период молочного вскармливания // Педиатрия, 2021. Т. 4. 225-229.
36. Хасанов Б.Б. Особенности процессов лактации при экспериментальном токсическом гепатите // Re-health journal, 2022. № 2 (14). 49-54.
37. Хасанов Б.Б. Гематологические особенности при токсических гепатитах // Достижения науки и образования. № 5(85), 2022. 50-57.

38. Хасанов Б.Б. Структурно-функциональные особенности тимуса млекопитающих // Достижения науки и образования № 5 (85), 2022. 57-63.
39. Хасанов Б.Б. Структурно-функциональные особенности селезенки // Достижения науки и образования. № 5(85), 2022. 63-70.
40. Хасанов Б.Б. Современные представления о структурно-функциональных особенностях лимфатических узлов // Достижения науки и образования. № 5(85), 2022. 70-75.
41. Хасанов Б.Б., Султонова Д.Б. Роль селезенки в иммунологических нарушениях организма при хронических заболеваниях печени // Достижения науки и образования. № 5(85), 2022. 78-84.
42. Хлыстова З.С., Минина Т.А. Гистофизиология лимфоцитарно-тканевых компонентов в кишечнике плода человека // Морфология, 2006. №1. 60-62.
43. Юлдашев А.Ю., Тухтаев К.Р., Варфоломеев А.А. Клеточный состав пейеровых бляшек крысы. // Методы структурно-функционального анализа компенсаторно-приспособительных процессов: Сб. науч. трудов. Ташкент, 1986. С. 12-18.
44. Юлдашев А.Ю. и др. Функциональная морфология иммунной системы слизистых оболочек тонкой кишки. Ташкент: Янги аср авлоди, 2008. 50 с.
45. Adaptive immunity in the liver / Z. Shuai [et al.] // Cellular & Molecular Immunology, 2016. Vol. 13 (3). P. 354-368. doi:10.1038/cmi.6.4.
46. Aita K., Irie H., Tamma Y. Apoptosis in murine lymphoid organs following intraperitoneal administration of dimethylsulfoxide // ExpJmol.Pathol., 2005. Vol. 79. № 3. 265-71.
47. Akande J., Yeboah K.G., Addo R.T., Siddig A., Oettinger C.W., D'Souza M.J. Targeted delivery of antigens to the gut-associated lymphoid tissues; 2. Ex vivo evaluation of lectin-labelled albumin microspheres for targeted delivery of antigens to the M-cells of the Peyer's patches // J. Microencapsul., 2010. 27(4). 325-36.
48. Azizova F.X., Tuxtaev K.R., Khasanov B.B. Structural and functional properties of mesenteric lymph nodes under antigenic influence in early postnatal ontogeny // Uzbekistan Medical Journal, 1997. № 10-11. 14-16.
49. Khasanov Bakhtiyor Burtkhanovich. Extragenital Pathology and Immunocompetent Cells Relations of Lactating Breast Gland and Offspring Jejunum // American Journal of Internal Medicine, 2022. 10 (2). 28-33.
50. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands // JPediatr., 2010. Feb.; 156 (2 Suppl): S8-15.
51. Brandtzaeg P. The role of intestinal bifidobacteria on immune system development in young rats // JPediatr., 2010. Feb.; 156 (2 Suppl): S8-15. EarlyHumDev. 0 Jan; 86(1):51-8.
52. Camile J. J.-P. Hugot Peyer's patches: the immune sensors of the intestine // Intern. J. of Inflammation, 2010. V. 130. 1-12.
53. Falchuk E.L. Barner characteristics of rat Peyer's patches epithelium // ActaPhysiologica, 2015. 701.
54. Hering N.A., Andres S. Transforming growth factor-P a whey protein component, strengthens the intestinal barrier by upregulating claudin-4 in HT-29/B6 cells // J. Nutr., 2011. Vol. 141. № 5. 783-789.
55. Hoorweg K., Cupedo T. Development of human lymph nodes and Peyer's patches // Semin. Immunol., 2008 Jun; 20(3): 164-70.
56. IgA production requires B cell interaction with subepithelial dendritic cells in Peyer's patches / Andrea R., Jul L.A. Luuicn B.R., Amha A., Dean XhL Ja-son G. // Science 13 May, 2016: Vol. 352. Issue 6287, 4822.
57. Jiri M., Charles O.E. Peyer's Patches as the Inductive Site for IgA Responses // J.Immunol., 2008. 180 (3). 1293-1294; 10.4049 /Immunol. 1803.1293.
58. Jung C., Hugot J.-P., Barreau F. Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine // Int. J. Inflamm., 2010. Vol. 10. 1-12.
59. Junker Y., Bode H., Wahnschaffe U. et al. "Comparative analysis of mononuclear cells isolated from mucosal lymphoid follicles of the human ileum and colon" // Clinical and Experimental Immunology, 2009. Vol. 156. № 2. 45-56.
60. Khasanov B. Maternal toxic hepatitis. structural and functional, 2021.
61. Khasanov B. Maternal toxic hepatitis, structural and functional formation of the lean intestine of the offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis // The Scientific Heritage, 2021. (78-2). 33-37.
62. Khasanov Bakhtiyor Burtkhanovich. Extragenital Pathology and Immunocompetent Cells Relations of Lactating Breast Gland and Offspring Jejunum // American Journal of Internal Medicine, 2022. 10 (2). 28-33.
63. Khasanov B., Duschanova R. Formation of the thymus of the offspring in the early postnatal ontogenesis on the background of toxic hepatitis of the mother // The Scientific Heritage, 2022 (86-2). 14-18.
64. Khasanov B.B. The influence of extragenital pathology of the mother on the processes of fertility and the formation of the immune system of the offspring. German International Journal of Modern Science, 2022. DOI: 10.5281/zenodo.6954126; (37), 17-24.
65. Khasanov B.B., Azizova F.Kh., Sobirova D.R., Otajonova A.N. Toxic hepatitis of the female and the structural and functional formation of the lean intestine of of the offspring in the period breastfeeding // NeuroQuantology, 2022. 20(6). 3489-3496.
66. Khia K., Tukhtaev K.R. & Khasanov B.B. Effect of maternal toxic hepatitis on the functional characteristics of the lactation process // Likars'ka Sprava, 2004 (5-6). 68-71.
67. Kuolee R., Chen W. Expert M cell-targeted delivery of vaccines and therapeutiics // Opin Drug Deliv, 2008. Jun.; 5(6):693-702.

68. *Macala L.H., Suzuki N., Nagasawa H.* Peyer's patches: organized lymphoid structures for the induction of mucosal immune responses in the intestine // *Pathobiology*, 2002; 70(2):55-68.
69. *Markov A.G.* Molecular and functional characterization of the epithelial barrier of rat small intestinal Peyer's patches / *A.G. Markov, E.L. Falchuk. S. Amasheh* // *ActaPhysiologica*, 2015. T. 213. C. 104-104.
70. *Mechanosensing by Peyer's patch stroma regulates lymphocyte migration and mucosal antibody responses/Jonathan E. Chang, Matthew B. Buech-Ier, EliseGressier, Shannon J.Turley, Michael C. Carroll* // *Nature Immunology*, 2019. Vol. 20. 1506-1516.
71. *Reboldi A., Cyster J.G.* Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier // *Immunol Rev.*, 2016. 271:45. doi: 10.1111/imr 10.
72. *Sae-Hae Kim, Kyung-Yeol Lee, Yong - Suk Jang.* Mucosal immune system and M Cell-targeting strategies for oral mucosal vaccination // *Immune Netw.* 2 Oct; 2012 (5); 165-175.
73. *Sakhon O.S., Ross B., Gusti V., Pham A.J., Vu K. and Lo D.D.* M cell derived vesicles suggest a unique pathway for trans-epithelial antigen delivery // *Tissue Barriers*, 2015. V. 3. e1004975.
74. *Singh N., Gallagher H.C., Song R., Dhinsa J.K., Ostroff G.R., De Jesus M.* RNA isolation from Peyer's patch lymphocytes and mononuclear phagocytes to determine gene expression profiles using nanostring technology // *J Biol Methods.*, 2018; 5(3):e 95. doi: 10.14440/jbm.8.
75. *Snoeck V., Verfailhe T., Verdonck F.* The jejuna Peyer s patches are the major inductive sites of the F4-specific immune response following intestinal immunization of pigs with F4 (K88) fibriae // *IJNaecine*, 2016. Vol.24. №18. 3812-20.
76. *The influence of Peyer's patch apoptosis on intestinal mucosal immunity in burned mice* // *Bums.*, 2009; 35(5): 687-94.
77. *Tukhtaev K.R. and other.* Structural and functional relationships of immunocompetent cells of the mammary gland of lactating rats and small intestine of rat rats during breastfeeding // *Morphology*, 2003. № 6. C. 70.