

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Хасанов Б.Б.¹, Султонова Д.Б.²

¹Хасанов Бахтиёр Буртханович - кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии;

²Султонова Дилдор Бахиулловна - ассистент,
кафедра биологической химии,

Бухарский медицинский институт,
г. Бухара, Республика Узбекистан

Аннотация: в обзоре представлены современные данные о структурно-функциональных особенностях становления селезенки млекопитающих в онтогенезе. Освещены вопросы основного предназначения селезенки в организме млекопитающих, клеточные компоненты заселяющие красную и белую пульпы селезенки, их ультраструктурные особенности и функциональные особенности в динамике раннего постнатального онтогенеза.

Ключевые слова: селезенка, онтогенез, белая и красная пульпа, лимфоциты, ретикулярные клетки, интердигитирующие клетки, дендритические клетки, макрофаги.

Известно, что иммунная система объединяет органы и ткани, которые осуществляют защитные реакции организма и создают иммунитет — невосприимчивость организма к веществам, обладающим чужеродными антигенными свойствами [3]. Развившись на основе системы кроветворения, она впитала в себя все достижения эволюции многоклеточных организмов и составила наряду с метаболической, эндокринной, условно-рефлекторной четвертую форму отражения живой материи и четвертую регулируемую систему позвоночных [8]. Органы иммунной системы в соответствии со своей функцией и ролью в развитии иммунитета делятся на центральные, где происходит дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, и периферические, где осуществляется сложный морфофункциональный комплекс по организации иммунного ответа после антигенного воздействия [3, 4, 8].

В результате многочисленных исследований доказано, что нормальное развитие ребенка зависит, начиная от процесса зачатия, т.е. от генофонда Х и У хромосом обоих родителей, то в дальнейшем напрямую связано от состояния организма матери в период беременности и грудного вскармливания. То есть, рост и развитие будущего новорожденного в эмбриональный и плодный периоды развития зависит от полноценного функционирования системы мать – плацента – плод, то после рождения эта схема меняется на мать – молочная железа – новорожденный. Следовательно, адаптация развивающегося потомства, к факторам внешней среды, начинается еще в эмбриональном периоде развития, где к нему через плаценту наряду с необходимыми питательными веществами начинают поступать иммуноглобулины, гормоны и биоактивные вещества. И все-таки, человек, как и многие виды млекопитающих, приносит незрелорожденное потомство, формирование и функционирование жизнеобеспечивающих систем, в том числе и иммунной, которого, происходит далее в период грудного, вскармливания. Чтобы компенсировать эту иммунологическую незрелость, присущую периоду плода и новорожденного, а также первым месяцам жизни, природа разработала механизмы адаптивной защиты, обеспечиваемые матерью, представленные трансплацентарной передачей антител, факторов противоинфекционной резистентности в околоплодных водах, и после рождения, в молозиве и молоке [11, 12, 46]. Но вся эта система стройных генетически детерминированных процессов, присущая физиологическому течению беременности, перестаёт работать в случае влияния неблагоприятных факторов, инфекционного воздействия, экстрагенитальной патологии матери. В частности установлено, что воздействие алкоголя и хронического гепатита беременных оказывает неблагоприятное воздействие на потомство – задерживает его физическое развитие, снижает иммунную резистентность организма [1, 2, 9, 10, 14, 15], тормозит становление у него структурных и цитохимических свойств желудка, кишечника, почек [18, 19, 31, 32, 33]. Однако, вместе с тем, многие вопросы, становления органов иммунной системы в динамике раннего постнатального онтогенеза все еще остаются малоизученными, это относится и к селезенке периферическому органу иммунной системы, оказывающего, наряду с другими органами иммунной системы, большое влияние на рост развитие младенца.

В последнее время, одной из основных задач современной иммуноморфологии является исследование структурно-функциональных взаимоотношений органов и системы. Селезенка является одним из важных органов иммунной системы, которая играет значительную роль в формировании иммунитета у млекопитающих [3, 4, 6, 7]. В последние годы селезенка служит объектом пристального внимания большинства исследователей. Ряд работ освещает структурные закономерности становления селезенки в пренатальном онтогенезе человека и мышей [4, 7]. Вместе с тем, большинство из них, наряду с содержанием ценных сведений о становлении структурно-функциональных зон селезенки в эмбриональном периоде, не затрагивает вопросы становления селезенки в эмбриональном периоде, не затрагивает вопросы становления и адаптивных реакций селезенки в постнатальном онтогенезе [3]. Имеющиеся в этом плане работы проведены в основном у мышей и плодах человека, тогда как структурно-функциональные особенности

постнатального становления селезенки широко распространенных лабораторных крыс остаются недостаточно выясненными [16].

Анализ литературных данных показывает, что эмбриональное развитие селезенки у млекопитающих, наряду с общими принципами, имеет и некоторые видовые различия. В частности, в процессе становления селезенки плода человека в эмбриогенезе выделяют 2 стадии: преспленичный и спленичный [20, 24]. Преспленичная стадия характеризуется дифференцировкой панкреатической и селезеночной складок из дорсального мезогастрия без внедрения эпителиальных и энтодермальных элементов.

По данным некоторых авторов, у плода человека селезенка определяется на 4 неделе эмбрионального развития в виде скопления компактно расположенных мезенхимных клеток и оформленного зачатка, расположенного в стенке желудка [25]. Количественные соотношения Т- и В-лимфоцитов в селезенке человека стабилизируются на 21 неделе эмбриогенеза и в последующем сохраняются практически на этом уровне [23].

Согласно исследованиям других авторов, в процессе эмбрионального развития вилочковой железы, селезенки и лимфатических узлов различаются 3 стадии: - стадия плотного зачатка; - стадия разрыхления стромы; - стадия заселения стромы лимфоидными клетками [23, 24]. Созревание и гистохимическая активизация стромальных клеток наблюдается на 2 стадии и предшествует процессу заселения органов лимфоидными клетками. Стромальные клетки микроокружения будущих Т-зон формируются раньше, чем В-зависимых участков [4, 26].

Селезенка ряда млекопитающих, в том числе и человека, функционирует как универсальный кроветворный орган в период эмбрионального развития, где протекают процессы миелопоэза и лимфоцитопоэза, достигающие своего максимума в середине эмбрионального развития. В последующем процессы миелопоэза угасают, и к моменту рождения селезенка функционирует как орган лимфоцитопоэза [4, 40, 41]. Главным органом эритропоэза в эмбриональном периоде у мышей является печень, которая функционирует до 16 суток беременности [27].

Результаты исследования других авторов показали, что в эмбриональном развитии селезенки плода человека различаются три стадии: - прегемопоэтическая, в которой отмечается наличие моноклеарных клеток; - стадия миелоидного гемопоэза; - стадия заселения лимфоцитов вокруг артерий и формирование белой пульпы. Следует отметить, что в отличие от крыс, у мышей формирование белой пульпы отмечается в эмбриональном периоде [27, 28]. Белая пульпа плода человека также формируется во внутриутробном периоде эмбрионального развития [30, 31]. У 26-недельного плода наблюдается образование лимфатических узелков с периартериальной лимфоидной манжеткой и окружающий её фолликул [47].

Таким образом, эмбриональное развитие селезенки человека и некоторых млекопитающих характеризуется формированием белой пульпы, временные параметры которого связаны с видовыми особенностями организма [48].

Важная роль в формировании лимфоидной ткани селезенки принадлежит нелимфоидным клеткам микроокружения, к которым относятся интердигитирующие и фолликулярно-дендритические клетки. В настоящее время достаточно полно установлено, что фолликулярно-дендритические клетки являются клеточным компонентом стромы В-зависимых зон лимфоидных органов, а интердигитирующие - служат клетками микроокружения для Т-лимфоцитов. По мнению большинства авторов, роль дендритических клеток заключается в захватывании и удержании на своих поверхностях иммунных комплексов с последующей передачей антигенов Т- и В-лимфоцитам [21, 34, 35]. Они характеризуются наличием на своей поверхности рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и C3-компоненту комплемента, а также способностью прилипать к стеклу и пластику. Все еще остается дискуссионным вопрос о происхождении этих клеток в процессе онтогенеза. По данным одних авторов, дендритическая клетка происходит из ретикулярных клеток. Другие же предполагают, что эти клетки принадлежат к моноцитарно-макрофагальным клеточным линиям, на основании существования антигенного сходства между макрофагами и дендритическими клетками [22, 24, 38].

При изучении белой пульпы селезенки мышей в онтогенезе в некоторых случаях Veerman A. et al. не выявили фолликулярно-дендритические клетки в первичных фолликулах. Позже Groscurth P. описали преддендритическую клетку, встречающуюся до развития фолликула [5, 29]. В отличие от фолликулярно-дендритических клеток преддендритические имели более короткие отростки.

Согласно данным других авторов, интердигитирующие клетки белой пульпы селезенки плода человека появляются на 14 неделе беременности и характеризуются как протеин позитивные клетки на фермент аденозинтрифосфатазу. Они располагаются преимущественно в периартериальной зоне. Фолликулярно-дендритические клетки выявляются в основном внутри фолликула [30]. Эти клетки появляются позже вместе с формированием фолликула, на 26 неделе беременности. Эти клетки характеризуются неправильной, богатые эухроматином и длинными ветвящимися отростками, лежащими между лимфоцитами. Отростки двух соседних клеток контактируют между собой с помощью интердигитаций.

Для изучения функционального значения «дендритных» клеток многие исследователи применяют пероксидаза-хрен-антипероксидазный (ПАП) комплекс. При внутривенном введении ПАП комплекса 3-недельным крысам, спустя 2 часа после инъекции отмечено появление его в первичных фолликулах в виде темно-коричневых гранул [23]. На основании этого авторы считают, что дендритические клетки участвуют в транспорте иммунных комплексов в сторону фолликула.

Изложенное позволяет заключить, что “дендритические” клетки появляются до того, как формируются лимфатические узелки в селезенке и тем самым создавая основу клеточного микроокружения для будущих Т- и В-зависимых зон органа. Происхождение этих клеток все еще до конца не выяснено. В постнатальном периоде количество дендритических клеток с формированием зародышевых центров лимфатических узелков увеличивается, и они становятся гетерогенными [13, 16, 21, 22, 24].

В настоящее время опубликовано значительное число работ, посвященных исследованию селезенки в постнатальном онтогенезе [40, 41, 42].

В работах ряда авторов приведены результаты изучения соотношения красной и белой пульпы в возрастном аспекте [4, 24]. Наибольшее развитие белой пульпы селезенки отмечаются у новорожденных детей от 1 года до 5 лет, которые имеют тенденцию к увеличению до 15 лет. С возрастом происходит постепенное увеличение содержания соединительно-тканых элементов в строме органа [4, 43]. Аналогичные результаты получены также и другими авторами, где отмечается, что максимальной функциональной активности селезенка достигает с 1,5-2 годам жизни, а начиная с половозрелого возраста в органе наблюдаются инволютивные изменения [44, 45].

Кроме того установлено, что соотношение красной и белой пульпы имеет видовые и возрастные особенности. При исследовании селезенки различных млекопитающих выявлено, что это соотношение у различных видов обусловлено особенностями функциональных значений органа. Авторы различают 2 типа селезенки: обменный и депонирующий. Селезенка обменного типа, к которому относится селезенка человека характеризуется развитостью и превалированием белой пульпы над красной. Селезенка депонирующего типа характеризуется превалированием красной пульпы над белой. К такому типу относятся селезенки кошки, собаки, лошади и других животных. По данным отдельных авторов у белых крыс отношение белой пульпы к красной составляет 1:6, что позволяет отнести селезенку крыс к обменному типу [4].

Изучению клеточного состава селезенки в постнатальном онтогенезе также посвящено значительное число работ. По данным М.Р.Сапина и др., [6, 8] в периартериальной и маргинальной зоне селезенки юношей в основном находятся малые и средние лимфоциты, плазматические и ретикулярные клетки, макрофаги, а также единичные большие лимфоциты, бласты и клетки с фигурами митозов. Увеличение в юношеском возрасте числа малых лимфоцитов в периартериальной и маргинальной зонах при одновременном уменьшении содержания в них средних лимфоцитов в какой-то мере связано с несколько большим объемом циркулирующей крови в этом возрасте. Изменения количества малых и средних лимфоцитов в периартериальной и маргинальной зонах в пожилом и старческом возрасте авторы связывают с возрастными особенностями организма.

Аналогичные исследования, проведенные на крысах, показали, что у 14 суточных крысят белая пульпа уже представлена двумя зонами. Периартериальная зона содержит в основном малые лимфоциты, а в маргинальной зоне локализуются преимущественно средние лимфоциты. Между этими двумя зонами находятся фосфатаза-позитивные клетки, которых Marchall назвал маргинальными металлофилами. На 21 сутки после рождения (19-23 дни) в селезенке определяются первичные фолликулы, в которых еще отсутствуют герминативные центры. Последние формируются только к 35-38 суткам постнатальной жизни и содержат большинство бластных клеток и макрофагов [23, 24, 26].

Герминативные центры представляют собой светлые центры лимфатических узелков, состоящие в основном из бластов, больших и средних В-лимфоцитов, большинство из которых имеет поверхностный антиген IgD и отличается высокой плотностью рецепторов к агглютинину арахиса, что характерно также и для В-клеток памяти [48, 49]. Наряду с В-лимфоцитами различной степени зрелости в герминативных центрах обнаруживаются единичные Т-клетки с поверхностными маркерами хелперов [44, 45]. Кроме того, среди лимфобластов диффузно расположены вышеуказанные клетки нелимфоидного ряда – фолликулярно-дендритические клетки, составляющие характерное только для герминативных центров стромальное микроокружение [47].

Таким образом, постнатальное становление структурно-функциональных зон белой пульпы селезенки является сложным, последовательным процессом и зависит от нескольких факторов. Кроме того, у разных видов животных белая пульпа формируется в разные сроки, что зависит от функциональной направленности органа.

Вопрос о происхождении и функциональной особенности макрофагов селезенки является одним из важных и далеко невыясненным. По своему происхождению и функциональным особенностям макрофаги отличаются от других фагоцитов [4, 16, 21].

Общими признаками, характерными для клеток системы мононуклеарных клеток являются: развитие из одного источника; фагоцитоз и пиноцитоз; прилипание к стеклу и пластику; способность представлять антигены к Т- и В-лимфоцитам, переводя их в более иммуногенную форму; способность выработки различных энзимов и биологически активных веществ, влияющих на функциональную активность лимфоцитов. Благодаря тому, что на поверхности этих клеток имеются рецепторы к Fc-фрагменту и C3-компоненту комплемента, макрофаги лимфоидных органов, в отличие от других фагоцитов, способны к иммунному фагоцитозу [39, 42, 43].

Макрофаги селезенки неправильной формы с многочисленными выростами содержат ядро чаще подковообразной формы, имеют ядрышко, хроматин в небольшом количестве конденсирован у ядерной

мембраны. Нередко встречаются многоядерные клетки, количество ядер которых достигает 10-12 в плоскости среза [4, 40, 41].

Многие авторы [41, 42] на основании ультраструктурных особенностей предлагает различать следующие три разновидности макрофагов лимфоидных органов:

- макрофаги с хорошо выраженным лизосомальным аппаратом, в которых данный аппарат представлен первичными лизосомами, имеющими относительно небольшие размеры и гомогенное содержимое. Эти макрофаги обладают активностью кислой фосфатазы, пероксидазы и высокой активностью α -нафтилэстеразы [4, 40].

- макрофаги с хорошо развитой эндоплазматической сетью, которая представлена длинными канальцами, связанными с большим количеством рибосом. Эти макрофаги содержат также первичные лизосомы и отростки этих макрофагов контактируют с большим числом лимфоцитов. Макрофаги с такой морфологией преимущественно расположены в периартериальных зонах белой пульпы селезенки;

- макрофаги характеризуются наличием в своей цитоплазме большого количества трубчатых образований и тонких цитоплазматических отростков. Они характеризуются высокой активностью АТФ-азы, 5-нуклеотидазы и низкой активностью кислой фосфатазы и неспецифических эстераз [4, 40, 41, 42]. Такие макрофаги локализованы, в основном, в светлых центрах лимфоидных узелков селезенки.

Таким образом, при изучении литературных данных удалось установить, что в селезенке определяются несколько типов макрофагов, различающихся по своим ультраструктурным и цитофункциональным особенностям. Макрофаги с более развитым лизосомальным аппаратом относятся к фагоцитирующему типу, с более развитой эндоплазматической сетью – к секретирующим макрофагам периартериальных зон, а макрофаги третьей группы являются дендритическими клетками, расположенных в светлых центрах лимфатических узелков селезенки.

Список литературы

1. *Азимова С. Б.* и др. Токсический гепатит матери и структурно-функциональное формирование тимуса потомства в динамике раннего постнатального онтогенеза // *Eurasian Journal of Academic Research*. 2021. 1(9). С. 426-429.
2. *Ахматова Г.Р.* Влияние разных факторов при образовании злокачественных образований тимуса (обзор литературы) // *Scientific progress*. 2022. Т. 3. №. 3. С. 61-66.
3. *Бурместер Г.Р., Пецуцто А.* Наглядная иммунология. М.: Бином, Лаборатория знаний, 2009. С. 134.
4. *Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р.* Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты). Ташкент: Фан, 1987. 184 с., 48 с. ил.
5. *Обернихин С.С.* и др. Динамика морфофункциональных изменений органов иммунной системы мышей Valb/c при экспериментальном гепатите. *Бюлл. exper. биол.* 2006.141: 4: С. 451-454.
6. *Сапин М.Р.* Иммунные структуры пищеварительной системы. М. Медицина. 1987.
7. *Сапин М.Р., Никитюк Д.Б.* Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: Джангар, 2000. – 184 с.
8. *Селезнев С.Б.* Морфологические аспекты эволюции органов иммунной системы позвоночных // *Вестник РУДН*. 2001. № 6. С. 72.
9. *Султанова Д.Б.* Токсический гепатит матери и становление селезенки потомства в период грудного вскармливания // *Scientific progress*. 2022. Т. 3. №. 2. С. 665-671.
10. *Тухтаев К.Р., Азимова Ф.Х., Хасанов Б.Б.* Токсическое воздействие и структурно-функциональные особенности пейеровых бляшек // *Проблемы биологии и медицины*, 2004. Т. 38. С. 107-108.
11. *Хасанов Б.Б.* Морфология молочной железы при беременности и лактации // Бухара. Типография "Sadrididin Salim Vuxoriy" при Бухарском государственном университете, 2022. С. 120.
12. *Яглова Н.В., Obernichin С.С.* Влияние активации иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на постнатальный морфогенез органов иммунной системы потомства // *Проблемы репродукции*. 2013. №1. С. 73-77.
13. *Achtman A.H., Khan M., MacLennan I.C., and Langhorne J.* Plasmodium chabaudi chabaudi infection in mice induces strong B cell responses and striking but temporary changes in splenic cell distribution. *J Immunol*. 171: С. 317–324. 2003. [Medline] [CrossRef]
14. *Azimova S.B.* Morpho-functional characteristics of thymus under exposure to various environmental factors // *In E-Conference Globe*. 2021. С. 175-178.
15. *Azimova S.* The influence of mother's extragenital pathology on the formation of thymus of the processing in the early postnatal ontogenesis. *The Scientific Heritage*. 2021. (81-2), С. 44-46.
16. *Cesta M.F.* Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol*. 34: С. 455–465. 2006. [Medline] [CrossRef]
17. *Dontas I.A., Tsolakis A.I., Khaldi L., Patra E., and Lyritis G.P.* Malocclusion in aging Wistar rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 49: P. 22–26. 2010. [Medline]
18. *Davronovich D.R., Akhmatova G.R., Shokirov B.S.* Dynamics of the immune status of women in the treatment of human papilloma virus (Hpv) of the cervix // *JournalNX*. 2020. Т. 6. №. 06. P. 733-735.
19. *Furqatovich, U.S.* Cognitive impairment under the heart failure // *International Journal of Philosophical Studies and Social Sciences*. 2022. 2(2), P. 167-171.

20. George A. Parker and others. Histologic features of postnatal development of immune system organs in the sprague-dawley rat // *Toxicologic Pathology*. 2015. 43: P. 794-815.
21. Guo F., Weih D., Meier E., and Weih F. Constitutive alternative NF-kappaB signaling promotes marginal zone B-cell development but disrupts the marginal sinus and induces HEV-like structures in the spleen. *Blood*. 110: P. 2381–2389. 2007. [Medline] [CrossRef]
22. Haley P. Histomorphology of the immune system: a basic step in assessing immunotoxicity. In: *Immunotoxicology Strategies for Pharmaceutical Safety Assessment*. DJ Herzyk, and JL Bussiere (eds). Wiley and Sons, Hoboken. P. 27–44. 2008.
23. Haley P. The Immune System of Pigs: Structure and Function. In: *The Minipig in Biomedical Research*. PA McAnulty, AD Dayan, NC Ganderup, and K Hastings (eds). CRC Press, Boca Raton. 2012.
24. Haley Patrick J. The lymphoid system: a review of species differences // *Toxicol Pathol* 2017; 30: P. 111–123.
25. Haley P.J. Lymphoid System, Chapter 14. In: *Toxicologic Pathology, Nonclinical Safety Assessment*. PS Sahota, JA Popp, JE Hardisty, and C Gopinath (eds). CRC Press. Boca Raton. 2013.
26. Han J., van Krieken J.M., and te Velde J. Spleen, Chapter 29. In *Histology for Pathologists second edition*, ed. S.S. Sternberg. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997.
27. Henson K., Elliott G., and Travlos G.S. Chapter 13, Hematopoietic System. In: *Toxicologic Pathology, Nonclinical Safety Assessment*. PS Sahota, JA Popp, JE Hardisty, and C Gopinath (eds). CRC Press, Boca Raton. 2012.
28. Histopathology of bone marrow. *Toxicol Pathol*. 34: P. 566–598. 2006. [Medline] [CrossRef] Haley 123.
29. Jakubovský J. & Porubský J. 1995. Functional morphology of spleen. *Bratisl. Lek. Listy* 96: P. 637–641.
30. Kapitonova M.Yu., Ryabikina A.I., Nesterova A.A. Development of spleen during early postnatal ontogenesis // Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Иммунная система, Вестник ВолГМУ. 2007 (24) P. 59.
31. Khasanova M.T. Histopathological changes in structure of kidney under the consumption of energydrinks in rats // *International Journal of Philosophical Studies and Social Sciences*. 2022. 2(2), P. 167-171.
32. Khasanova M.T. Damage of Energy Drinks on Morphological Structures of Rat’s Pancreas // *Spanish Journal of Innovation and Integrity*. 2022. Vol 5. P. 217, 220.
33. Khia K., Tukhtaev K.R. et al. Effect of maternal toxic hepatitis on the functional characteristics of the lactation process // *Likars' ka Sprava*, 2004 (5-6). 68-71.
34. Losco P. Normal development, growth, and aging of the spleen. In: *Pathobiology of the Aging Rat*, vol 1, U Mohr, DL Dungworth, and CC Capen (eds). ILSI Press, Washington, DC. 75–94. 1992.
35. Martin F., and Kearney J.F. B-cell subsets and the mature preimmune repertoire. Marginal zone and B1 B cells as part of a “natural immune memory”. *Immunol Rev*. 175: P. 70–79. 2000. [Medline] [CrossRef]
36. Mebius R.E., and Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol*. 5: 606–616. 2005. [Medline] [CrossRef]
37. Mebius R.E., Nolte M.A., and Kraal G. Development and function of the splenic marginal zone. *Crit Rev Immunol*. 24: P. 449–464. 2004. [Medline] [CrossRef]
38. Normal structure, function, and histology of the bone marrow. *Toxicol Pathol*. 34: P. 548–565. 2006. [Medline] [CrossRef]
39. Pillai S., and Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol*. 9: P. 767–777. 2009. [Medline] [CrossRef]
40. Polák Š. & Varga I. 2006. Functional morphology of human spleen in relation to blood microcirculation – a review of literature with original microphotographs. *Slov. Antropol*. 9 (2): 59–66.
41. Polák Š., Gálfiová P. & Varga I. Ultrastructure of human spleen in transmission and scanning electron microscope // *Biologia* 64/2: 402—408, 2009 Section Zoology. DOI: 10.2478/s11756-009-0046-2
42. Schmidt E.E., MacDonald I.C., and Groom A.C. Comparative aspects of splenic microcirculatory pathways in mammals: the region bordering the white pulp. *Scanning Microsc*. 7: P. 613–628. 1993. [Medline]
43. Sminia T., Janse E.M., and Plesch BEC. Ontogeny of Peyer’s patches of the rat. *Anat Rec*. 207: P. 309–316. 1983. [Medline] [CrossRef]
44. Stromberg P.C. Changes in the Hematologic System. In: *Pathobiology of the Aging Rat*, vol. 1. U Mohr, DL Dungworth, and CC Capen (eds). ILSI Press, Washington DC. P. 15–24. 1992.
45. Suttie A.W. Histopathology of the spleen. *Toxicol Pathol*. 34: P. 466–503. 2006. [Medline] [CrossRef]
46. 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.
47. Van Rees E.P., Sminia T., and Dijkstra C.D. Structure and development of the lymphoid organs. In: *Pathobiology of the Aging Mouse*. vol. 1. U Mohr, DL Dungworth, CC Capen, WW Caldron, JP Sundberg, and JM Ward (eds). ILSI Press.
48. Voloshin V.N. and others. Morphology of the spleen in adult albino rats after whole-body exposure to low-level of toluene // *International Journal of Anatomy and Research, Int J Anat Res* 2014, Vol 2(2): P. 421-30. ISSN 2321- 4287
49. Ward J.M., Mann P.C., Morshima H., and Firth C.H. Thymus, spleen and lymph nodes. In: *Pathology of the mouse*. RR Maronpot, and IL Vienna (eds). Cache River Press. St Louis. 1999. Washington D.C. P. 173–187.

