

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ПОЛІСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

О. Ф. Дунаєвська., Л. П. Горальський., І. М. Сокульський

**МАРКЕРНІ ОЗНАКИ СЕЛЕЗІНКИ ТВАРИН В
ОНТО- І ФІЛОГЕНЕЗИ**

МОНОГРАФІЯ

**Житомир
2020**

УДК: 619:636:591.441

М. 26

*Рекомендовано до друку Вченою радою
Поліського національного університету
(протокол № 5 від 24.11.2020 р.)*

Рецензенти:

Мельник О.П., доктор ветеринарних наук, професор (Національний університет біоресурсів і природокористування України);

Панікар І.І., доктор ветеринарних наук, професор (Одеський державний аграрний університет);

Соколюк В.М., доктор ветеринарних наук, професор (Поліський національний університет).

М 26 Маркерні ознаки селезінки тварин в онто- і філогенезі :
Монографія / О. Ф. Дунаєвська., Л. П., Горальський, І. М.
Сокульський. Житомир : Поліський університет. 2020. **216 с.**

ISBN 978-617-7684-09-0

У монографії встановлені закономірностей анатомії, гістохімічної архітекτονіки селезінки у порівняльному ряді представників усіх класів хребетних тварин з урахуванням закономірностей формування морфологічних ознак (маркерів) та розроблені тест-системи органу в нормі на органному, тканинному і клітинному рівнях структурної організації із застосуванням анатомічних, гістологічних, електронномікроскопічних, імуно-, гістохімічних та морфометричних методів.

Монографія призначена для фахівців ветеринарної медицини, науковців-морфологів та студентів факультетів ветеринарної медицини.

ISBN 978-617-7684-09-0

© Дунаєвська О. Ф.

Горальський Л. П.

Сокульський І. М.

© Поліський університет, 2020

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. Селезінка як орган імуногенезу.....	8
1.1. Загальна характеристика і значення органів кровотворення та імунного захисту.....	8
1.2. Філогенез та онтогенез селезінки.....	10
1.3. Морфофункціональна характеристика селезінки.....	17
1.3.1. Функції селезінки.....	17
1.3.2. Анатомічні особливості селезінки.....	21
1.3.3. Мікроскопічна будова селезінки.....	27
1.3.3.1. Біла пульпа селезінки.....	33
1.3.3.2. Червона пульпа селезінки.....	43
1.3.3.3. Клітинний, хімічний склад та біологічно активні речовини селезінки.....	47
1.3.3.4. Кровообіг у селезінці.....	56
1.3.3.5. Регуляція функціонування селезінки.....	59
1.3.3.6. Інволюція селезінки.....	64
1.3.4. Використання селезінки в біології, медицині, ветеринарії.....	65
1.3.5. Селезінка як біомаркер впливу чинників різного походження.....	68
РОЗДІЛ 2. Алгоритм розробки біомаркерних показників.....	83
РОЗДІЛ 3. Маркерні ознаки селезінки тварин.	89
Список використаних джерел.....	153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АМ** – абсолютна маса
ЛВ – лімфоїдний (-і) вузлик (-и)
БП – біла пульпа
ІІ – інтерлейкіни
ІС – імунна система
ІК – індекс Керногана
ІРС – індекс розвитку селезінки
ІРІ – імунорегуляторний індекс
ПАЛП – периартеріальні лімфоїдні піхви
ВМ – відносна маса
СЦ – світлий центр
МЗ – маргінальна зона
МанЗ – мантийна зона
ПаЗ – периартеріальна зона
ДК – дендритні клітини
ЛК – лімфоїдний коефіцієнт
ГФІ – гермінтативно-фолікулярний індекс
ОСА – опорно-скоротливий апарат
ВП – відносна площа
ВРХ – велика рогата худоба
ЧП – червона пульпа
СD – кластер диференціації
СD4+ – Т-хелперні лімфоцити
СD8+ – Т-цитотоксичні клітини і нормальні Т-кілери
СD19+ – В-лімфоцити ранніх етапів розвитку
СD20+ – зрілі В-лімфоцити

m – похибка середнього арифметичного

n – кількість дослідних тварин

M – середнє арифметичне

p – достовірність

шт. на ум. од. пл. – штук на умовну одиницю площі

ВСТУП

Функціональна активність всіх органів і систем, у тому числі й компонентів імунної системи, залежить від її структурної організації та визначається місцем знаходження тварин у філогенетичному ряді й умовами перебування їх у зовнішньому середовищі [1, 2, 3]. Тому у комплексі адаптаційно-компенсаторних перетворень структур у макроеволюційному плані, значний інтерес становить дослідження органів кровотворення та імунного захисту Хребетних [4]. Найінформативнішими морфологічними критеріями життєздатності організму у людини і тварин є показники структурно-функціонального статусу органів кровотворення та імунного захисту, до яких належить і селезінка [5, 6].

Тому актуальною проблемою імуноморфології є дослідження закономірностей індивідуального й історичного розвитку, будови та функціонування органів імуногенезу [7, 8, 9]. Встановлено, що селезінка є ланкою важливої й чутливої системи, яка відповідає на будь-яке внутрішнє подразнення або дію зовнішнього чинника [10-15], є складовою серцево-судинної системи [16, 17], виконує депонувальну функцію, видаляє з кровоносного русла старі й ушкоджені еритроцити та утилізує їх [6]. Селезінка, як орган кровотворення та імунного захисту, за своєю структурою відрізняється від решти органів цієї групи, це один з найважливіших вторинних органів

імуногенезу [18, 19]. У той же час, незважаючи на значну роль селезінки як поліфункціонального органа організму людини й тварин, її морфологія вивчена недостатньо і стосується лише окремих видів свійських [20-28] та лабораторних [29-36] тварин. До того ж, малодослідженими залишаються особливості структурно-функціональної організації онто- та філогенетичного розвитку селезінки у хребетних тварин. Актуальними залишаються анатомічні дослідження селезінки [37-40], в тому числі морфометричні [41-42], результати яких широко впроваджуються в медичну, зокрема, хірургічну, практику [43-49].

РОЗДІЛ 1

СЕЛЕЗІНКА ЯК ОРГАН ІМУНОГЕНЕЗУ

Детально з'ясувати будову органів кровотворення та імунного захисту, а потім об'єднати їх в імунну систему (ІС) вдалося лише у 80–90-х роках ХХ століття [7, 50].

1.1. Загальна характеристика і значення органів кровотворення та імунного захисту

Органи гемопоезу та імунного захисту, згідно з морфологічною класифікацією, поділяють на центральні й периферичні. До центральних органів відносять червоний кістковий мозок, тимус, а у птахів ще й клоакальну сумку. Периферичними органами кровотворення є лімфатичні вузли, селезінка та лімфоїдні утвори органів травлення (мигдалики, пайєрові бляшки), а у птахів – шкіра та легені [10, 50, 51].

У центральних органах кровотворення утворюються клітини крові, а в периферичних лімфоцити під впливом антигенної стимуляції диференціюються у ефекторні клітини, які зумовлюють імунітет [51, 52].

Основу органів кровотворення утворює ретикулярна (червоний кістковий мозок, лімфатичні вузли, селезінка, лімфоїдні утворення) або епітеліальна (тимус, клоакальна сумка) тканини. Ці тканини формують спеціальне мікрооточення, в якому можливі

утворення клітин крові та диференціація лімфоцитів у ефекторні клітини. В ретикулярній і епітеліальній тканинах центральних органів міститься багато лімфоцитів, тому їх називають лімфоїдною тканиною [53, 54].

ІС є складовою частиною єдиної гомеостатичної нервово-ендокринно-імунної системи [16, 52, 55]. Вона відповідає за збереження генетичного гомеостазу організму. Подібно до органів чуття, ІС є своєрідним сканером інформації, що надходить в організм, а разом з центральною нервовою системою має властивість доповнювати генетично детерміновану програму його поведінки, незважаючи на те, що її аналітична діяльність відбувається поза рамками нашої свідомості.

Тому не випадково ІС, разом з нервовою та ендокринною, належить до найважливішої регуляторної системи організму: в умовах норми, і особливо в умовах розвитку патологічних процесів, всі три системи працюють синхронно, кооперативно, сприяючи розвитку загального адаптаційного синдрому або вибору толерантної стратегії адаптації, мобілізуючи ресурси організму для ліквідації збудника та наслідків його дії. При цьому ІС, подібно до центральної нервової системи, формує морфофункціональну домінанту, основою якої виступають антигенспецифічні клони Т- і В-лімфоцитів [17, 52, 56, 57].

Важливою функцією ІС, за даними Магомедової З. С., Кагрєманової З. С. (2016), є підтримання

генетичної стабільності (однорідності, індивідуальності, гомеостазу) організму, яка реалізується за рахунок розпізнавання «чужого» і «зміненого свого»; їх знищення (елімінації) в результаті ефекторних механізмів вродженого й набутого імунітету та збереження здатності до активної відповіді у разі повторного контакту з тими ж антигенами [19].

1.2. Філогенез та онтогенез селезінки

Селезінка з'явилась на ранніх етапах еволюції хребетних: вона є у більшості риб. Вважають, що вона філогенетично пов'язана з первинною ділянкою кровотворення зародка, оскільки її розвиток відбувається з ембріогенезом кишкової трубки [51, 58].

Селезінка розвивається із мезенхіми у брижі шлунково-кишкового тракту, у різних тварин у різних її ділянках: у задній ділянці кишкової трубки (у безхвостих амфібій); у середній її ділянці (у деяких рептилій); поблизу шлунка – у більшості тварин (у хвостатих амфібій, деяких рептилій, у птахів і ссавців) [7].

Прототип селезінки у вигляді скупчень ретикулярної тканини вперше з'являється у круглоротих і дводішних риб, проте у них повністю сформована селезінка відсутня, у першій групі вона представлена шаром ретикулярної кровотворної тканини, що оточує більшу частину кишки, а у другій – дещо більш компактною масою тканини, яка лежить під зовнішньою вистилкою кишки. У решти риб (хрящові,

променепері) ця тканина відмежовується, утворюючи справжню селезінку. У осетрових формування селезінки відбувається до 5-го місяця розвитку, в ембріонів та мальків 1–2-х місяців вона відсутня. Мезенхімний зачаток селезінки у осетрових риб вперше відмічають на 45-у добу стадії розвитку. На 45-у добу активного харчування селезінка стає невеликим компактним органом, який вкритий тонкою сполучнотканинною капсулою. Селезінка розташовується між стінкою шлунка і середньої кишки. У мальків калуги і амурського осетра селезінки добре розвинута і розташовується в петлях кишечника перед спіральним клапаном Валова.

У першу добу після вилуплення у личинки жаби селезінка розташовувалась каудально в петлях кишечника під зачатком мезонефросу овального розміру, що складалась з щільно розташованих мезенхімальних клітин. На 5–6 добу виявлялися осередки всіх груп клітин крові, що розмножувались, на 12-у добу селезінка вже набувала слабо вираженого поділу на білу пульпу (БП) і червону пульпу (ЧП) [59, 60–62].

Розвивається селезінка з мезенхіми внаслідок випинання епітелію дванадцятипалої кишки або за рахунок підшлункової залози [51].

Селезінка у птахів виникає у вигляді відбруньковування стінки черевної порожнини. Вона починає формуватися на 4-у добу інкубації у вигляді скупчень мезенхіми, з ділянкою, що містить поодинокі

еритробласти. На 8-у добу у ембріонів курей і на 10–12 у водоплавних птахів починається гранулоцитопоез та еритропоез, відповідно, між 11 і 15-ою добами інкубації [63]. Дифузні лімфоїдні скупчення виявляють у селезінці в перші дні постембріонального розвитку, а світлі центри лімфоїдних вузликів з'являються до 4-тижневого віку [63]. Потенційні можливості клітин селезінки добових курчат як фагоцитів мінімальні. З віком вони зростають, що свідчить про функціональну незрілість механізмів неспецифічної реактивності новонароджених птахів і незавершеному формуванні імунної системи [64]. У перепелів формування і розвиток селезінки проходить у кілька стадій: рання стадія фізіологічної незрілості (1–10 діб після вилуплення), фізіологічної гіперплазії (1,5–2,5 місяці після вилуплення), вікової інволюції (8 і більше місяців після вилуплення) [64]. У японських перепелів морфофункціональна зрілість селезінки досягається у 240-добовому віці, тобто, на момент морфофункціональної зрілості організму [64]. У перепелів породи Фараон абсолютна маса (АМ) селезінки збільшується до 240-ї доби життя, у період з 20 до 240-доби життя відносна маса (ВМ) та індекс розвитку селезінки (ІРС) зменшуються втричі [65].

У мишей в ембріогенезі селезінка виконує основну еритропоетичну функцію. За даними Боголюбського С. Н. (1968), у ембріонів овець селезінка закладається між обома цілісними листками мезенхіми поблизу дна сичуга [66]. Як відмічають

Жарикова Н. А. (1979), Александровська О. В. (1987) на початковому етапі розвитку, у закладці органа спочатку відбувається формування з мезенхіми волокнистого каркасу, судинного русла і ретикулярної стромы, яка заповнюється стовбуровими клітинами та макрофагами. У цей період судини нечисленні, їх просвіти ледь помітні (5–6 тижнів) [67, 68]. На 11–12 тижні ембріонального розвитку великої рогатої худоби (ВРХ) навколо судин формуються трабекули, з'являються В-лімфоцити, селезінка набуває постійної форми, яка зберігається до народження. До 4-х місяців внутрішньоутробного розвитку ВРХ селезінка повністю формується як орган гемо- та імунопоезу. Навколо артерій селезінки людини з'являються скупчення лімфоцитів, формується Т-залежна зона [69]. Серед судин вже розрізняють трабекулярні, пульпарні, центральні артерії і вени, формується маргінальний синус [69]. З моменту утворення ретикулярної основи, ретикулярних клітин і волокон, які розташовуються циркулярно навколо центральної артерії, пульпу селезінки вже можна розділити на червону та білу, тканинна диференціація яких відбувається у тісному зв'язку з капілярною синусоутворювальною системою [69]. Водночас до кінця внутрішньоутробного періоду селезінка не досягає свого дефінітивного стану; відсутність світлих центрів (СЦ) у лімфоїдних вузликах (ЛВ) і плазмоклітинної реакції свідчать про незрілість лімфоїдної тканини та імунної системи в цілому [20]. Згідно із дослідженнями до 9-місячного періоду

внутрішньоутробного розвитку починається формування первинних ЛВ на основі періартеріальних лімфоїдних піхв (ПАЛП) [70, 71].

У плідному періоді розвитку поросят до моменту народження інтенсивність росту селезінки знижується, проте орган вже сформований і має найбільші значення показників [72]. У них селезінка червоно-коричневого кольору і розташовується в лівій підреберній ділянці на рівні 14–15-го ребра, у ранньому постнатальному – від темно-вишневого до сизо-фіолетового кольору і розташована на рівні 14–16-го ребра. Встановлено, що морфометричні показники селезінки в цілому збільшуються нерівномірно. Вони інтенсивно зростають до 3-х місячного віку. Найактивніше такі процеси відбуваються у віці 60–90 діб після народження. Це пов'язано з активною участю селезінки у формуванні імунного захисту організму [72, 73].

Після народження тварин абсолютна маса (АМ) селезінки збільшується, а ВМ зазнає невеликих коливань [73]. Процес становлення стромальних елементів збігається з часом активного гістогенезу судин селезінки [69]. У ранньому постнатальному періоді онтогенезу і в період активного статевого дозрівання організму розростається й потовщується сполучнотканинна строма [74], відбувається диференціація селезінки на червону і білу пульпу, що у щурів спостерігають на 14-у добу [69]. У цьому віці починають виявлятися сформовані ЛВ, що свідчить про функціональну діяльність селезінки.

За кількістю і величиною ЛВ в селезінці курей, за інтенсивністю лімфоцитопоезу і кількістю плазматичних клітин можна судити про ступінь розвитку бурсозалежних зон селезінки, а за кількістю периартеріальної та первинної лімфоїдної тканини – про розвиток органа в цілому. Проведені дослідження селезінки в онтогенезі хутрових звірів деяких видів (соболь, сріблясто-чорна лисиця, песець) [74] показують, що у 10-добовому віці соболя відсутня диференціація на білу і червону пульпу, цей процес відбувається до 35 діб росту, а з 45-добового віку в ЛВ вже формуються СЦ.

У людини формування селезінки відбувається на 5–6-ому тижні пренатального розвитку [75], туди мігрують клітини лімфоїдного ряду. На початку розвитку селезінка є щільним скупченням мезенхімальних клітин, пронизаних первинними кровоносними судинами. Надалі частина клітин диференціюється в ретикулярну тканину, яка заселяється стовбуровими клітинами [53] та у 16–20 тижнів з'являються ЛВ [75]. На 16–22 тижні пренатального періоду онтогенезу плода людини довжина її складає 0,11–0,16 см, ширина – 0,4–0,7 см, колір темно-бурий, капсула легко відділяється під час препарування, ворота розташовуються у центрі вісцеральної поверхні [76]. На 3-4 місяці внутрішньоутробного розвитку острівці кровотворних клітин розташовуються рівномірно навколо артерії, формуються Т-зона селезінки. В кінці четвертого місяця

та впродовж п'ятого місяця відбувається концентрування лімфоцитів і макрофагів периферично від артерій і формується В-зона селезінки. Згодом лімфоцити формують пері артеріальні лімфоїдні піхви і лімфоїдні вузлики. Процеси мієлопоезу в селезінці людини досягають найбільшого розвитку на п'ятому місяці внутрішньоутробного розвитку. Надалі активність такого процесу знижується і припиняється до моменту народження. Одночасно з розвитку лімфоїдних вузликів селезінки відбувається формування червоної пульпи селезінки, яка морфологічно помітна на шостому місяці внутрішньоутробного розвитку. На дев'ятому місяці ембріогенезу людини в лімфоїдних вузликах селезінки помітні центри розмноження імунних клітин, що свідчить про посилення лімфопоезу до моменту народження [53]. Селезінка у немовлят має масу близько 10 г. До 15 років вона збільшується приблизно до 150–250 г [11]. Після народження ЛВ ще невеликих розмірів, в них немає СЦ, проте можлива їх поява перед народженням [35]. ЧП багатоклітинна [10]. Впродовж пренатального періоду онтогенезу відбувається дозрівання і удосконалення структури селезінки [69, 77]; вага і лінійні показники її збільшуються [6]. Процес формування селезінки, як і всієї ІС, у ссавців продовжується й після народження.

1.3. Морфофункціональна характеристика селезінки

1.3.1. Функції селезінки

Селезінка – це непарний орган, який зустрічається у всіх хребетних, і єдиний орган імунної системи, що знаходиться на шляху течії крові з аорти в систему ворітної вени, де регулярно протікає значна кількість крові, що дає підстави дослідникам називати її фільтром кровоносної системи [78].

Селезінка виконує фільтраційну, очисну, імунну, кровотворну, депонувальну функції [3, 7, 10, 79, 80, 81]. Морфологи, імунологи і лімфологи стверджують, що найважливішими функціями селезінки є гемопоетична (проліферація та накопичення лімфоцитів), імунопоетична (антитілоутворення), і забезпечення рециркуляції лімфоцитів шляхом міграції їх через стінки посткапілярних венул та синусів [50, 51, 58].

Селезінка відіграє важливу роль у розвитку та підтримці клітинної і гуморальної імунної відповіді, вродженого й набутого імунітету, регулює кількісний і якісний склад імуноцитів крові, лімфи та інших лімфоїдних органів [82]. Є відомості про протипухлинну функцію селезінки [83] та забезпечення жорсткого контролю за сталістю генетично детермінованої біохімічної будови тканинних структур організму [84]. Тому порушення у розвитку селезінки призводить до фенотипових аномалій [85], а видалення селезінки у самок спричинює розвиток вродженого імунодефіциту у нащадків [86].

Доведено, що депонувальна функція селезінки додатково з парціальним тиском кисню крові контролює еритропоез та впливає на стан центральної гемодинаміки [87]. Із загального об'єму крові організму в селезінці може депонуватися значна її кількість: у кішки 10–12 %, у собаки 10–15 %, у коня – до 18 % [78]. У людини в ній депонує від 30 до 50 % всіх тромбоцитів і частина нейтрофілів, які можуть надходити у периферичне русло у разі кровотеч або у відповідь на інфекцію [53].

Визнання щодо нормального функціонування ІС організму після часткового або повного видалення селезінки є хибним: її структурні пошкодження або втрата ведуть до значних порушень імунної системи, зниження імунного статусу організму [54, 88]. Після видалення селезінки кількість інфекційних ускладнень за хірургічних втручань зростає в 58 разів, смертність – у 14 разів [89]. У щурів видалення селезінки призводить до негативного впливу на стан, структуру, функціональні показники тимуса і лімфатичних вузлів [90]. Для відновлення функції органа достатньо доповнювати спленектомію аутосплїнтрансплантацією [91, 92, 93] або трансплантацією клітин селезінки [94].

У риб, завдяки наявності у селезінці гемопоетичної тканини, вона виконує функцію кровотворення, зокрема, еритропоез [95]. Причому, селезінка осетрових риб впродовж всього життєвого циклу зберігає напівстовбурові клітини крові. У ній формується імунна відповідь [96, 97]. У риб після

видалення селезінки спостерігають зменшення кількості лімфоцитів у периферичній крові, що свідчить про функціонування одного з основних органів – імунокомпетентного [98].

У амфібій та рептилій селезінка також є органом кровотворення, а після спленектомії можлива поява кровотворних тканин в нетипових місцях, інколи селезінка регенерує [99]. У амфібій селезінка не є депо крові, проте може зберігати еритроцити, а в умовах асфіксії здатна їх повертати до кров'яного русла. У рептилій селезінка є периферичним органом кровотворення та імунного захисту [78, 100].

У птахів у постнатальному періоді онтогенезу селезінка виконує лише лімфопоетичну функцію. Вважають, що в селезінці птахів відбувається руйнування еритроцитів і утворення лімфоцитів. Вона не виконує функцію депо крові або депонує лише її формені елементи і не бере участі у кровотворенні [78].

Селезінка бере участь у синтезі РНК, білка, холестеролу, протопорфірину, обміні заліза. Відомо про вплив селезінки на вміст та локалізацію глікогену в печінці, водно-сольовий, ліпідний, кальцієвий обміни [78], депонування Мангану [101]. У ній руйнуються ендотоксини, нерозчинні компоненти клітинного детриту в разі опіків, травм, клітинних пошкоджень [15].

У селезінці синтезуються низькомолекулярні біологічно активні речовини, які регулюють гормональний баланс в організмі і мають адаптогенні

властивості. У селезінці відбувається синтез і інших біологічно активних речовин: тафтсину (тафцин); спленіну; цитокінів [6]. Тканини селезінки мають високу проліферативну і метаболічну активність [102]. Імунокомпетентні клітини селезінки здатні продукувати регуляторні пептиди, які раніше вважалися характерними лише для клітин нервової системи, у тому числі і гормони (АКТГ (адренкортикотропний), ендорфіни, люліберин, соматостатин та ін.) [78]. Селезінка синтезує імуноглобуліни, які здатні до опсонізації антигенів [78]. При цьому, бактеріальні і вірусні частинки сорбуються селезінкою набагато ефективніше, ніж іншими лімфоїдними органами завдяки наявності у ній фіксованих моноклеарів, ендотеліальних і ДК. До того ж, 1 г тканини селезінки поглинає мікроорганізмів у 8–20 разів більше, ніж 1 г печінкової тканини.

У процесі травлення селезінці відводиться подвійне значення: фізичне і хімічне. Визнані метаболічні та ендокринні функції селезінки [78].

Великий фактичний матеріал, накопичений за останні роки, свідчить про те, що селезінка є унікальним органом, в якому лімфатична тканина і ретикулоендотеліальна система анатомічно й функціонально зв'язані між собою. Альфонсова Е. В. (2012) пропонує відносити селезінку до головних органів імуногенезу [83]. Таким чином, селезінка – життєво важливий паренхіматозний орган.

1.3.2. Анатомічні особливості селезінки

Форма селезінки у хребетних тварин мінлива, залежно від виду, класу, породи тощо. Первинно селезінка мала продовгувату форму, саме в такому вигляді вона зберігається у більшості риб, земноводних і рептилій [7, 103]. У птахів і ссавців селезінка має різноманітні форми й розміри – серпоподібну, овально-плоску, витягнуту трьохгранну, овально-витягнуту, витягнуту з розширеним нижнім кінцем [12], видовжено-плоску [63, 103], варіабельну, але найчастіше – видовжену [51, 66–68, 104–109].

Відносна маса чорноморських риб багатьох видів знаходиться у межах від $(0,072 \pm 0,005) \%$ (морський йорж) до $(0,712 \pm 0,104) \%$ (морський кіт), оскільки у хрящових риб селезінка є основним органом еритропоезу, тоді як у костистих – нирки, що й привело до інтенсивного розвитку цього органа. Статевих відмінностей не виявлено. У 2-річного коропа звичайного відносна маса селезінки становить $(0,22 \pm 0,01) \%$; у дзеркального коропа – $(0,20 \pm 0,01) \%$, за дефіциту корму вона збільшується до $(0,23 \pm 0,01) \%$. Відносна маса селезінки у плотви становить 0,30 %, окуня – 1,13 %, щуки – 0,13 %, ряпушки – 0,05 %, сига – 0,06 %, харіуса – 0,18 %, налима – 0,10 %, тиляпії – 0,84–0,89 % [109]. У риб, вирощених в умовах аквакультури, відносна маса у віці 3 міс. становила 1,9 % (бестер), 1,5 % (російський осетр), у 8 міс. – 2,6 % (бестер), 2,6 % (сибірський осетр) і 1,8 % (стерлядь) [110].

У амфібій селезінка має сферичну форму, жаби – бобоподібну форму червонуватого кольору. Розташована вона дорсально стосовно переднього кінця клоаки і фіксується до брижі. Діаметр по довгій осі селезінки жаб становить 1,7–4,3 мм [59].

У рептилій форма селезінки варіює у значних межах. У ящірок вона витягнута, у змії – овальна та шароподібна, у черепах – округла, сплющена [111].

У хвостатих амфібій, рептилій і птахів збережено передню ділянку, тому селезінка лежить біля шлунка [63, 103].

У птахів селезінка часто шароподібна, іноді еліпсоподібна або видовжено-еліпсоподібна, округла, масою 3–5 г, розташована між м'язовим і залозистим шлунком; у гусячих – червоно-фіолетового, у курячих – червоно-коричневого кольору [22]. У японських перепілок селезінка має неправильну округлу форму і червонувато-коричневий колір. Абсолютна маса селезінки добових перепелят знаходилась у межах 0,006–0,009 г, відносна маса – 0,075–0,119 %, до 7-ої доби маса селезінки не змінювалась, відносна зменшувалась у 2 рази. У 120-добової птиці відбулося зменшення всіх морфометричних показників [64]. Абсолютна маса селезінки гусей становить $(1,73 \pm 0,19)$ г, а ВМ – $(0,06 \pm 0,006)$ %. У качок ці показники менші на 49,13 % і 0,01 % відповідно [26, 112].

У ссавців селезінка повністю розташована у черевній порожнині в лівій підреберній ділянці (однокопиті, жуйні) за великою кривизною шлунка, у

жуйних на рубці, може дещо виходити за межі останнього ребра (всеїдні, олені), або доходити до лівої пахової ділянки (хижаки). Існують тварини, у яких селезінка знаходиться за межами лівої підреберної ділянки і лежить тільки в лівих клубових та пахових ділянках (мозолоногі) [103].

У собак селезінка майже цілком розташована в лівій підреберній ділянці, краніальний (дорсальний) її кінець знаходиться на рівні 2–4 поперекових хребців і контактує з краніальним полюсом лівої нирки. Розташування селезінки собаки значною мірою залежить від наповнення шлунка. Функціональний стан органа, який може накопичувати у собаки до 16 % всієї крові, впливає на зміщення вентрального кінця на праву половину живота. За порожнього шлунка селезінка у собаки повністю знаходиться в лівій підреберній ділянці [103].

Селезінка – це один з найбільш рухомих органів очеревини, проте виражений фіксуєчий вплив має її зв'язковий апарат, натискання прилеглих органів, судини, внутрішньочеревний тиск [113–117].

У людини селезінкова і селезінково-ободова зв'язки були наявні у всіх спостереженнях. Підвішувальна зв'язка селезінки була непостійною – зустрічалася тільки у 25,5 % випадків [76].

Колір селезінки детермінується видом тварини, фізіологічним станом органа і може бути сіро-фіолетовим, червоно-фіолетовим, червоно-коричневим, темно-червоним, темно-коричневим, червоно-бурим.

Оскільки селезінка активно депонує кров, то не тільки її маса, але й колір варіабельні [103]. У ВРХ відмічають статевий диморфізм кольору органа: у корів селезінка червоно-фіолетова, у биків – червоно-коричнева [10, 103], у хом'яків вона яскраво пурпурова [103].

На форму, будову і топографію селезінки ссавців впливає взаємодія прилеглих органів [10]. У макаки-резус селезінка видовжено-чоботоподібної форми, трикутна з відтягнутим нижньо-переднім кінцем, трикутна з розширеним нижнім кінцем і трикутно-овальної форми [103].

Селезінка маралів має витягнуто-округлу форму з рівними кряями, довжиною 28–33 см, шириною 17–21 см, масою 570–650 г [103]. Селезінка північного оленя має плоску витягнуто-овальну форму з каудально-вентральним більш гострим краєм і краніальним більш тупим, краніально досягає 12-го ребра, дорсально – середини останнього ребра, каудально – рівня поперекового відростка 2–3 хребця поперекового відділу, довжиною 12–19 см, масою 50–112 г [103].

У коня селезінка плоска, серпоподібної форми, на ній розрізняють дорсальний розширений і центральний звужений кінець, передній край її ввігнутий та гострий, задній – випуклий і тупий, довжиною 30–35 см, абсолютна маса складає 500–1500 г, відносна – 0,2–0,35 % [103], виявляють і трикутно-серпоподібну форму [103].

У свині вона довга, витягнута і має язикоподібну форму, розташована на великій кривизні шлунка,

довжиною 38–45 см, шириною 5–8 см, абсолютна маса селезінки становить 150 г, відносна – 0,2 % (0,1–0,3 %) [103].

У собак селезінка плоска, неправильної трикутної форми, витягнута дорсо-вентрально, вентральний кінець розширений, дорсальний сильно звужений, задній край прямий, передній сильно ввігнутий. Абсолютна маса дорівнює 35–70 г, відносна – у межах 0,08–0,4 % і варіює залежно від породи. Колір селезінки у собак вишнево-червоний з блакитним відтінком, консистенція доволі м'яка [103].

У кішки селезінка насиченого темно-червоного кольору, її абсолютна маса становить 5 г, відносна – 0,2 % [103].

У кроля селезінка червоно-бурого кольору на поверхні і темно-червона – на розрізі, абсолютна маса органа дорівнює 1–1,5 г, відносна – 0,3 % [103].

Селезінка верблюдів має видовжено-овальну форму, бурого кольору, розташована в лівій підреберній ділянці, зліва від рубця [66, 103].

У ВРХ селезінка плоска, довга, доволі широка із заокругленим дорсальним і вентральним кінцями і тоненькими, прямими, паралельно розташованими краніальним та каудальним краями. У корів консистенція селезінки більш м'яка, ніж у биків. Величина і АМ селезінки різні: довжина – 40–50 см, ширина – 10–15 см, товщина 2–3 см, АМ – 350–1000 г, відносна її маса щодо маси тіла у биків складає 0,16 %, у волів – 0,15 %, у корів – 0,17 % [20, 68].

У овець селезінка округло-трикутної форми, плоска, червоно-коричневого кольору і доволі м'якої консистенції, абсолютна маса її становить 120–160 г, відносна – 0,15 %, у дорослих тварин відносна маса становить 0,25 % від маси тіла [66–68]. Довжина селезінки коливається від 10 до 15 см, ширина – 9–12 см, товщина – 2,5–3,5 см [66–68].

У кози селезінка округло-чотирикутної форми, червоно-коричневого кольору, м'якої консистенції, відносна маса її дорівнює 0,15 %.

Середня маса селезінки нелінійних лабораторних мишей становить близько 0,18 г [103].

Маса селезінки новонароджених хом'яків-самців складає 5,2 мг, максимальне збільшення її відбувається до 45-добового віку і становить 120,0 мг, максимальне значення АМ (221,0 мг) спостерігають у 240-добовому віці, з 270-добового віку АМ зменшується (210,0 мг), у хом'яків-самок такі показники становлять 4,7 мг, 102,0 мг, 201,0 мг і 200,0 мг відповідно. Максимальне значення довжини селезінки у хом'яків-самців складало 4,0 см у 90-добовому віці, мінімальне 0,6 см у новонароджених, 3,4 см – у 270-добовому віці [103].

У нутрій селезінка видовжена, плоска, витягнутої форми із загостреними краями, від червоно-коричневого до вишневого кольору [118].

У комахоїдних, гризунів, хижаків селезінка довга і вузька з вузькою середньою частиною та широким вентральним кінцем [119].

У людини параметри селезінки (висота, об'єм, довжина) мають статеві особливості [114].

Іноді зустрічаються додаткові селезінки різної величини, це звичайне явище у дельфінів, для людини, у порядку аномалій, кількість додаткових часток може сягати 100, які розташовуються поблизу основного органа, але можуть знаходитись і досить віддалено [103, 120, 121, 122], найчастіше вони локалізуються у воротах селезінки, шлунково-селезінковій зв'язці [118], всередині підшлункової залози [123]. Як правило, додаткові селезінки виявляють під час операції. У людини і тварин у селезінці інколи зустрічаються борозни [124]. Під впливом чинників різної етіології може розвиватися спленомегалія [125, 126].

1.3.3 Мікроскопічна будова селезінки

Селезінка – паренхіматозний орган, утворений пульпою і сполучнотканинною стромою, яка надає органу відповідної форми, забезпечує тісний контакт між клітинами пульпи, створює сприятливе біологічне середовище, в якому паренхіматозні клітини здійснюють свої функції. Строма виконує опорну, фіксуючу і амортизаційну функції [10, 57; 127, 240–241]. У ній галузяться кровоносні судини, що забезпечує обмін речовин, доставку судинним руслом поживних речовин і транспорт продуктів метаболізму [119, 128].

Згідно із сучасними дослідженнями до опорно-скоротливого апарату (ОСА), який включає капсулу і

трабекули, відносять ще й ретикулярний каркас червоної пульпи, лімфоїдних вузликів та піхвові оболонки судин [10, с. 57; 53, 129]. Тому сполучнотканинну основу селезінки відносять до багаторівневої функціональної імунопротективної системи [26].

Селезінка зі всіх сторін покрита очеревиною, яка міцно зрослася з її фіброзною капсулою [51]. На поверхні селезінки утворюються складки, на діафрагмальній поверхні якої у людини відстань між їх вершинами сягає $8,32 \pm 2,12$ мкм. На поверхні цих складок виявляють складки другого порядку з відстанню між вершинами ($3,54 \pm 0,14$) мкм, у нижнього (тупого) краю відповідно $4,40 \pm 2,29$ мкм [130].

У капсулі селезінки виділяють 3 шари: поверхневий, середній та глибокий, які розрізняються не лише товщиною і архітектонікою, але й ступенем розвитку волокнистих структур [117, 131, 132]. Капсула складається з щільної волокнистої тканини. Розрізняють інколи і два шари, які визначаються за орієнтацією колагенових волокон. У поверхневому шарі ці волокна більш товсті і однорідні, глибше вони стають тоншими [18]. У двошаровій капсулі зовнішній шар (відповідає серозній оболонці селезінки або очеревині) є сполучнотканинноеластичний, а внутрішній – м'язовий, причому м'язова частка переважає у коня в 2, ВРХ – у 3 і в овець – у 4–5 разів [23]. Колагенові волокна пронизують всі шари капсули

селезінки, міцно пов'язуючи їх між собою [117]. Поверхневі колагенові волокна, що мають прямолінійну будову і сіткоподібний розподіл безпосередньо на фіброзній капсулі селезінки, формують численні локальні гребенеподібні випинання та кулястої форми ворсинки. Численні ямки, які виявляються на поверхні селезінки, відповідають місцю прикріплення до капсули основи деревоподібних трабекул. Очеревина навколо воріт селезінки набуває типової багат шарової будови, рельєф її поверхні має регулярну хвилястість і численні «діафрагми люків» [133]. Товщина капсули на різних поверхнях органа неоднакова, найбільша вона у воротах селезінки [10]. У свиней та м'ясоїдів чітке розмежування між серозною оболонкою і власне капсулою відсутнє [132].

Від капсули вглибину органа відходять трабекули, які розгалужуються і анастомозують одна з одною, проникаючи в пульпу. Капсула і трабекули в селезінці складають її опорно-скорочувальний і анастомозувальний апарат, допомагаючи швидко змінювати об'єм органа [10, 134]. Трабекули розрізняють судинні, сполучні і радіальні. Судинні несуть у собі артерії, вени і входять у паренхіму в ділянці воріт селезінки, утворюючи трабекулярне дерево; сполучні трабекули не містять судин і відходять латерально від судинних, зміцнюючи трабекулярне дерево; радіальні трабекули відходять від внутрішньої поверхні капсули радіально вглиб до трабекулярного дерева [51].

Мікроскопічно капсула і трабекули сформовані колагеновими, еластичними та ретикулярними волокнами, між якими знаходиться невелика кількість фібробластів і гладких м'язових клітин [53].

У ссавців кількість та співвідношення міоцитів і колагенових волокон у капсулі та трабекулах різна. Так, у мишей колагенові волокна у трабекулах селезінки займають 70,01 мкм², у капсулі – 60,02 мкм² [135]. Капсула і трабекули в селезінці людини займають приблизно 5–10 % від загального об'єму органа, а серед досліджених тварин (миша, щур, кролик, морська свинка, велика рогата худоба, кінь, лисиця, поросся, кішка, собака) найбільшу товщину капсули має селезінка ВРХ та коней. Проте, за морфометричного аналізу відносних показників площ трабекул, опорно-скорочувальний апарат найбільше розвинутий у собак, котів і коней, у яких селезінка, як орган, має властивість депонування кров. У деяких тварин (миші, щурі, кролики, морські свинки) капсула і трабекулярні структури розвинені слабо [10]. Так, у селезінці щурів строма щодо загальної площі органа займає лише 2,9–4,5 % [136, 137]. У ВРХ такий показник більший і у 24-місячному віці складає 6,79 % [71]. У поросят віком 7 діб відносна площа ОСА дорівнює $(8,13 \pm 0,37) \%$ [6]. У собак співвідношення мас пульпи, капсули з трабекулами складає 1:13 [131]. Відносна площа трабекулярного апарату ВРХ, овець і коней, за даними Горальського Л. П. (2003), становить, відповідно, $4,64 \pm 0,36$; $5,1 \pm 0,9$ і $11,0 \pm 0,4 \%$ [138]. У коней форма,

товщина і розміщення трабекул більш-менш однакові по всій площі органа. Водночас у ВРХ трабекули потовщуються і розташовуються більш густо в центрі органа. Крім того, у жуйних трабекули, навіть у найглибших ділянках органа, мають більш-менш перпендикулярне розташування щодо зовнішньої поверхні селезінки, тоді як у коней та інших домашніх тварин таке орієнтоване розміщення трабекул відсутнє.

Трабекулярна система та капсула селезінки тісно взаємодіють між собою: у коня на 1см^2 внутрішньої поверхні капсули нараховується 70–100 трабекул, у собаки – майже 500, у ВРХ – лише 20–50 [31, 132]. При цьому, гладкі м'язові клітини розміщуються вздовж трабекул, а на рівні трабекулярних вен м'язові клітини трабекул мають радіальне розташування, що сприяє відкриттю вен за скорочення трабекулярної тканини під час виштовхування крові. У коня кількість гладких міоцитів у трабекулах у молодому віці збільшується, у старшому – частина м'язових елементів у центрі трабекул заміщується сполучнотканинними волокнами [132]. Розмір трабекул у різних частинах селезінки неоднаковий. Так, товщина їх на вісцеральній поверхні переднього кінця селезінки становить 103,4 мкм, заднього кінця – 105,8 мкм, у середньому відділі – 126,8 мкм [119, 123, 132].

У риб селезінка оточена тонкою сполучнотканинною капсулою, що в окремих місцях переходить у сполучну тканину серозної оболонки [138]. У коропа трабекули ледве помітні. М'язовий

апарат селезінки рептилій пронизує всю пульпу і входить до складу трабекул [100].

У птахів ОСА складається з оболонки селезінки, капсули і трабекул [63, 139]. Поодинокі сполучні трабекули розташовуються у червоній пульпі нерівномірно та мають невеликі розміри, слаборозвинені [140]. У свійських гуски та качки відносна площа ОСА становить $(6,64 \pm 0,49) \%$ та $(6,88 \pm 0,56) \%$ відповідно [26]. У селезінці птахів трабекули відсутні, лише за напрямком великих судин є невелика кількість волокнистої тканини [22].

Різноманітним функціям селезінки відповідає її складна морфологічна організація. Паренхіма селезінки має різну будову та функції залежно від виду, віку тварин і поділяється на білу й червону пульпи [10]. На основі гістологічної та морфометричної оцінок функціональних зон селезінки [10, 12] виділяють чотири групи тварин. Перша група об'єднує тварин з чітко вираженою депонувальною функцією селезінки (кінь, собака, кішка). Друга група представлена тваринами з «селезінкою захисту», у яких домінуючою функцією органа є імунна та бактерицидна (миші, щурі). У деяких ссавців (людина, велика рогата худоба), що складають третю групу, гістоархітектоніка селезінки зумовлює як депонувальну, так і функцію захисту однаковою мірою, що дозволяє її віднести до «змішаного типу». До четвертої групи віднесені тварини тих видів, у яких селезінка розвинута слабо і функціонально малоактивна (кролик, морська свинка).

Інколи класифікацію спрощують і виділяють лише 2 види селезінки: депонувальна (жуйні, хижакі, коні, свині) і захисна (людина, кролик) [132]. За даними Комахідзе М. Е. (1971), селезінку поділяють на 2 типи: резервуарна (кінь, собака) та метаболічна (людина, кролик) [7]. У першому випадку переважає редукція лімфоїдної тканини, у другому – лімфоїдна тканина переважає над червоною пульпою [7]. Залежно від співвідношення білої пульпи до червоної виділяють 2 типи: імунний тип з вираженим розвитком білої пульпи (БП); метаболічний тип, за якого значно переважає червоною пульпи (ЧП) [113].

1.3.3.1. Біла пульпа селезінки

Оснoву БП селезінки формує лімфоїдна тканина (ретикoлярна тканина з лімфоїдними клітинами) [51, 127]. У складі БП селезінки виділяють: лімфоїдні вузлики і периартеріальні лімфоїдні піхви [136]. Кожна з цих зон викoнує, відповідно, свій етап імунної відповіді [10]. У дорослих тварин зберігається лімфо-(цито-) поетична потенція, яка відбувається в БП [141]. У всіх тварин об'єм БП зменшується після досягнення статевої зрілості. Розташування БП залежить від виду тварин. У більшості ссавців ЛВ округлі і розташовуються у гістоструктурі органа незакономірно [94, 609]. Найбільше розвинута БП у гризунів: у щурів від $21,52 \pm 0,9 \%$ [129] до $30,34 \%$ [141], мишей – до $37,4 \%$ [141] та у кролів близько 35% [142]. У коней БП зустрічається головним чином у вигляді тонких,

нечітко відокремлених від прилеглих тканин тяжів, у яких ЛВ виявляють рідко [141], і займає вона лише 1/20 частку органа [7].

Паренхіма селезінки риб сформована неоднозначно. У хрящових риб відмічають диференціацію паренхіми селезінки на червону і білу пульпи [138], селезінка костистих риб складається лише з ЧП, в якій є окремі лімфоїдні скупчення [143]. У селезінці ската, як представника класу риб, біла і червона пульпи чітко диференціювались. При цьому БП концентрувалась навколо судин і мала відносну площу 31,0 % [143]. У ділянках БП серед елементів ретикулярної тканини виявлені клітини диференціюючих клітин крові всіх популяцій, розташованих хаотично: гранулоцитів – 65,0 %, з яких 34,3 % – еритроцити, 0,7 % клітин тромбоцитарного ряду. У осетрових риб чітко виділяється біла і червона пульпи, у вобли це розділення прослідковується нечітко [138]. У костистих риб БП займає 23,0 % відносної площі, у променеперих – від 28 % у севрюги і до 30 % у білуги. У судака звичайного основну частину паренхіми займає ЧП, БП концентрувалась навколо артеріол незначними ділянками неправильної форми, які без чіткої межі переходили в ЧП, а частка БП на периферії значно перевищувала частку у центральній частині [138]. У цьоголіток білорибіці ЧП і БП займають приблизно однакові площі, між ними є чіткі межі [144]. При цьому площі БП виявляли у вигляді розростань неправильної форми та простежувалось

ділення гемопоетичних ділянок на пері артеріальну (ПаЗ), центральну і маргінальну (МЗ) зони [138]. У статевозрілих 3-річних самок вобли поділу на червону і білу пульпи не відбувалось, виявляли лише незначні, нечітко окреслені ділянки БП. Притому, ЧП займала більше 80 % об'єму селезінки [138]. Острівці гемопоезу у коропа сформовані в основному навколо артеріол. Лімфоїдні вузлики незначних розмірів, у частини з них не було світлих центрів, а окремі мали маленькі світлі центри з тоненьким обідком. Паренхіма селезінки морського kota (скат) складалася з ділянок білої і червоної пульп, що чергувалися між собою, без чітких меж [138]. Водночас дослідження селезінки нерпи байкальської показали, що її гістоархітектоніка має вже типову для ссавців структурну організацію [145].

Лімфоїдні вузлики – це щільні скупчення Т- і В-лімфоцитів, ефektorних клітин лімфоцитів, макрофагів, імунобластів. Вони чутливі до дії різних чинників, їх розміри, насамперед, змінюються від дози антигену і терміну персистування в організмі [10, 116]. У ЛВ селезінки є центральна артерія, яка розташована переважно ексцентрично. У кожному сформованому ЛВ виділяють світлий центр, периартеріальну зону, мантіюну (МанЗ) і маргінальну зони [7, 51, 146]. За даними Федоровської Н. С. зі співавт. (2011) та Рикало Н. А. зі співавт. (2013), маргінальна зона виділяється як окрема структура білої пульпи [10, 147]. Кожна з цих зон виконує певний етап імунної відповіді [18]. Згідно із дослідженнями Кузнецова Е. П. зі співавт. (2015), ЛВ

– це В-залежна зона селезінки [53], причому виділення В- і Т-залежних зон достатньо умовне. Так, у ході реакцій Т-клітинного імунітету дифузно інфільтруються мононуклеарними клітинами всі зони, але найбільші зміни відбуваються в лімфоїдних вузликах [19].

Світлий центр утворюється лише за антигенної стимуляції. В ньому утворюються клітини лімфоїдного ряду [51]. Лімфоїдні вузлики без СЦ називають первинним, зі СЦ – вторинним, розміри яких залежать від антигенного подразнення [10]. Первинні ЛВ мають однорідну структуру, вони складаються з малих рециркулюючих В-лімфоцитів, експресуючих IgM, IgD. Мікроскопічна будова СЦ представлена темною зоною, заселеною великими, так званими піронінофільними імунобластами з високою мітотичною активністю і світлою зоною з більш зрілими клітинами (центроцити) [10]. Інколи виділяють 3 зони СЦ ЛВ: темна, базальна світла, апікальна світла [141]. Серед Т-клітин там переважають CD4+ лімфоцити, а також наявні в меншій кількості CD8+ клітини. Структура і функціональна активність ЛВ визначається стадією розвитку СЦ: формування, активного функціонування і зворотного розвитку [10].

У світлих центрах ЛВ знаходяться фолікулярні дендритні клітини (ДК), які утворюють трьохвимірну сітку – ретикулум [148]. У ЛВ відбуваються початкові етапи активації В-лімфоцитів шляхом взаємодії нативних В-клітин з інтердигітальними ДК і

антигенспецифічними Т-хелперами [10, 149, 150]. В-клітини відіграють вирішальну роль щодо підтримки життєздатності та гуморальної відповіді [10, 149]. Дендритні клітини розрізняють зрілі і незрілі [10, 148], спеціалізовані, вони мають різні популяції, серед яких ідентифіковано внутрішньофолікулярні люмінесцентні гранулярні макрофаги [10]. Фіксовані макрофаги (берегові клітини) мають злегка витягнуту форму і містять у своїй цитоплазмі дрібні білувато-зелені гранули. Електронна мікроскопія внутрішньофолікулярних і берегових клітин дозволяє віднести їх до макрофагів, типу ДК різних популяцій [151]. Поява ДК залежить від формування відповідного стромального мікрооточення, яке виникає в ранній постнатальний період [151]. Дендритні клітини запускають і регулюють адаптивну імунну відповідь, при цьому продукують цитокіни, накопичують і представляють антигени на своїй поверхні [148]. Фолікулярні ДК мають цитоплазматичні відростки, їх кількість збільшується після імунізації [10].

Ядра фолікулярних ДК мають неправильну форму, а цитоплазма бідна на клітинні органели, зустрічаються поодинокі мітохондрії, слаборозвинений апарат Гольджі, короткі каналці ендоплазматичного ретикулуму і достатньо багато вільних рибосом. Поява ДК в селезінці залежить від формування відповідного стромального мікрооточення, яке виникає в ранній постнатальний період [150].

Щільність розташування клітинних елементів у центрах розмноження ЛВ різна. Так, у щурів цей показник становить 57–69 клітин, серед яких найбільше малих лімфоцитів (35,0 %), найменше – клітин з ознаками деструкції (0,9 %). Інші клітини в порядку їх зменшення мають такі відносні показники: середні лімфоцити (32,5 %), ретикулярні клітини (19,5 %), бластні форми клітин (5,4 %), макрофаги (1,3 %), клітини на стадії мітотичного ділення (3,0 %), великі лімфоцити (2,4 %) [136, 151].

У риб, за даними Грушко М. П. (2010), чіткі світлі центри в ЛВ відсутні [118]. У білих щурів 10-добового віку БП селезінки мала, не сформована і представлена лише поодинокими первинними лімфоїдними вузликами без центру розмноження та ПАЛП, які не мали зональності [152].

Периартеріальні лімфоїдні піхви оточують центральні артерії у вигляді циліндричних компактних скупчень лімфоїдної тканини, що містять лімфоцити, макрофаги та інтердигітальні ДК. Периартеріальні лімфоїдні піхви – це Т-залежна зона селезінки, її стан залежить від розвитку тимусу [53]. У ПАЛП виділяють внутрішні і зовнішні ділянки. Ці компартменти найбільш чітко визначались у ВРХ [21]. Внутрішні ПАЛП складаються з CD3+, CD4+ Т-лімфоцитів, які щільно оточують центральну артерію, водночас лімфоїдні клітини CD8+ в цій ділянці виявляють у незначній кількості. Зовнішній відділ ПАЛП має більш поліморфний склад клітин і містить у своїй

цитопопуляції як Т-, так і В-лімфоцити, макрофаги, а також активовані плазматичні клітини [10, 153].

У щурів у ПАЛП селезінки виділяють такі зони: центральну (містить макрофаги, малі лімфоцити, плазматичні клітини), парацентральною (зустрічаються одинокі середні і великі лімфоцити) та крайову (характеризується концентричною орієнтацією ретикулярних клітин) [141]. Більшість лімфоцитів у ПАЛП мають CD4+ фенотип (Т-хелпери). У В-залежних ділянках CD4+ клітин значно менше, ніж у глибокій ділянці ПАЛП, проте CD8+ клітин (Т-цитотоксичні клітини) значно більше. У нормі в центрах розмноження супресорні клітини не виявлені. У крайовій зоні і ЧП CD3+, CD4+ та CD8+ клітини розміщені рівномірно, у ЧП незначно переважають CD8+ [10, 141, 151, 153, 154]. На їх кількість впливає вік, тому співвідношення CD4+ і CD8+ клітин залежить від віку, точніше, компетентності імунної системи. У ЧП і Т-клітинних зонах селезінки виявлені CD19- та CD11c+ клітини [10, 141].

Маргінальна зона лімфоїдних вузликів знаходиться периферично від ПАЛП і ЛВ, від яких відокремлена маргінальними синусами і межує з ЧП [155]. Вона складається переважно зі щільно розташованих В-лімфоцитів. Вважають, що ця ділянка є ключовою динамічною структурою селезінки: саме сюди спочатку потрапляють із течії крові в БП Т- і В-клітини, антигени, яких тут захоплюють макрофаги, що

дає початок імунної відповіді [10, 154– 156]. Тут утворюються клітини пам'яті та їх попередники [10].

Морфометричні особливості БП селезінки залежать від класу, виду, віку, статі, породи тварин тощо. Так, селезінка риб складається з БП і ЧП без чіткої диференціації, у костистих риб виявляють лише ЧП [10]. Згідно з морфометричним дослідженнями, у більшості риб відносна площа БП може сягати до 40%, у пуголовків БП займає 22,0 % площі селезінки [143].

Основою пульпи селезінки амфібій є ретикулярна строма, яка складається з фібробластів, макрофагів, колагенових і еластичних волокон. Колагенові волокна розташовуються навколо судин і майже відсутні в пульпі, еластичні знаходяться лише в капсулі та стінках великих судин [138]. У амфібій селезінка має шарову будову з чергуванням БП та ЧП, у безногих і хвостатих амфібій шар БП безпосередньо прилягає до ЧП, у безхвостих – ЧП та БП розділені шаром ретикулярних клітин [6], які дещо сплюснуті і через які галузяться відростки дендритних клітин [138]. У ЛВ світлі центри відсутні, а відносна площа БП становить 18,0 %, чіткої межі між БП і ЧП немає [138, 143]. При цьому ділянки БП мають неправильну форму та різні розміри. У ретикулярній тканині БП відмічали клітини крові різного ступеня зрілості, які розташовувались хаотично [143]. У жаб під час цитологічного аналізу крові виявлені такі клітини, як нейтрофіли, ацидофільні гранулоцити, моноцити, лімфоцити, які були споріднені з CD3e, CD79a, і BLA36 [157]. В основному БП амфібій

представлена ЛВ і тяжами за напрямком пульпарних артерій. Іноді між клітинами ЛВ зустрічаються мієлоїдні елементи. До того ж, у БП чітко диференціюються великі й малі лімфоцити; одноядерні і багатоядерні макрофаги, які руйнують еритроцити та містять включення гемосидерину. В центральній зоні селезінки, навколо великих судин (вени, артерії), зустрічалися скупчення макрофагів. Лімфоїдна тканина розташовувалась і в підкапсулярній зоні селезінки [143].

У рептилій, які належать до пойкилотермних тварин, чітка межа між ЧП і БП відсутня, під час антигенної стимуляції відбувається формування ЛВ, але без СЦ. Біла пульпа розташовується навколо артерії і складається з лімфоїдної тканини, спостерігають щільні скупчення лімфоцитів навколо макрофагів. Відносна площа білої пульпи селезінки сягає 15,0 %. У ящірки (*Calotes versicolor*) розмежування на ЧП і БП відсутнє. Селезінка представлена пульпою темного кольору, яка вкрита зовні капсулою, хоча зустрічаються і більш світлі ділянки, ЛВ відсутні. Основну масу селезінки складають лімфоцити. Рептилії здатні як до клітинної, так і гуморальної імунної відповіді. Активність лімфоїдної системи залежить від пори року. Зокрема, БП селезінки взимку частково редукується і починає регенерувати навесні [100, 158, 159].

У птахів, порівняно із ссавцями, відбувається більш чіткий поділ білої пульпи на Т- і В-залежні зони. У курей БП складається з ЛВ, ПАЛП; МЗ відсутня.

Деякі дослідники диференціюють МЗ та періеліпсоїдні лімфоїдні піхви [26]. У молодих птахів, за гістологічного дослідження селезінки, ЛВ мають характерну будову для ссавців, проте після статевого дозрівання вони зникають, залишається лише лімфоїдна тканина, що дифузно оточує судини, чіткої межі між ЧП і БП немає [26]. Згідно з аналізом гістометричних досліджень, відносна площа БП у курей становить 31,03 %, перепелів – 5,33 %, гусей – (25,19 ± 6,8) %, у качок – (42,88 ± 6,0) % [22, 24, 25, 26].

Відносна площа БП пульпи у хом'яків-самців змінюється від 4,50 % (новонароджені) до 34,4 % (270-добові), у самок – з 3,60 % до 32,40 % [141]. У свині ЛВ мало, у ВРХ, маралів ЛВ добре розвинуті і чітко відмежовані від ЧП [21, 141, 159, 160]. Відносна площа БП у ВРХ становить (21,93 ± 0,9) % [21], котів – 25 %, у собаки – 10 % [7]. В-лімфоцити в селезінці виявляють вже з моменту народження, у мишей 5-добового віку вже наявні елементи Т-зональності, до того ж у 10-добовому віці з'являється МЗ, а в 15-добовому виявляють поодинокі ЛВ, у 25-добовому віці вже розрізняють вторинні ЛВ, які до 30-ої доби характеризуються високою щільністю CD20+імунореактивних клітин [141]. З віком тварин спостерігають значне збільшення частки імунореактивних клітин (ДК ПАЛП, гамма-дельта Т-лімфоцитів) [141]. Маса БП селезінки щурів становить 0,23 г [161]. Під час вагітності у щурів зменшується відносна площа БП [162].

1.3.3.2. Червона пульпа селезінки

Червона пульпа виконує важливі функції: контроль стану і руйнування старих, пошкоджених еритроцитів та тромбоцитів, депонування зрілих формених елементів крові, фагоцитоз чужорідних частинок, забезпечення дозрівання лімфоїдних клітин та перетворення моноцитів у макрофаги, продукція фактора Вілленбранда ендотеліальними клітинами [10].

Вона складається з м'якушевих тяжів селезінки (тяжів Більота), ретикулярної строми, заповненої клітинами крові, і системи синусів, які розташовані між тяжами [127, 163]. Червона пульпа селезінки включає в себе три види судинних структур: тонкі артеріальні капіляри, синусоїди і пульпарні вени. Всі ці судини підтримуються ретикулярною строною, яка утворює селезінкові (пульпарні) тяжі Більота, і містять позаклітинні білки: фібриноектин, ламінін, вітронектин, тенасцин, колаген III та IV типів. Пульпарні тяжі складаються зі сполучної тканини, представленої фібробластами, колагеновими і еластичними волокнами [10, 127, 164]. У тяжях зустрічаються скупчення В- і Т-лімфоцитів, які можуть формувати нові ЛВ БП [53]. Ретикулярні клітини і мережа волокон утворюють так звані фільтраційні ложа, які, залежно від їх локалізації, мають властивість вибірково фільтрувати еритроцити, тромбоцити і гранулоцити [10]. Червона пульпа селезінки є дуже динамічним компартментом, який інтенсивно обмінюється клітинами з іншими складовими органа [165]. У петлях ретикулярних

волокон розташовуються еритроцити, нейтрофіли, мегакаріоцити, макрофаги, лімфоцити [127]. Серед лімфоцитів значне місце займає субпопуляція натуральних кілерів [10].

Ретикулярна строма – це активна опорна структура селезінки. В ній відбуваються процеси міграції клітин, їх взаємодія, представлення і розпізнавання антигенів, проліферація В-лімфоцитів та їх диференціювання. Компоненти міжклітинного матриксу, що продукуються ретикулярними клітинами, відіграють важливу роль у міжклітинних взаємодіях, таких як взаємодія лімфоцитів з такими, що представляють антиген і ендотеліальними клітинами [51]. Макрофаги, що знаходяться в ЧП, використовують молекули клітинної адгезії 1 (VCAM-1) для утримання гомопоетичних стовбурових клітин. Селезінка може виступати як осередок регуляції розвитку деяких стовбурових клітин [164].

Ендотелій вен селезінки згладжений, базальна мембрана – безперервна. Між артеріями і венами в капсулі селезінки, а також між пульпарними артеріями зустрічаються анастомози. Серед ссавців значно рідше синусоїди знаходяться в селезінці коня, кішки, миші. Таку селезінку називають «безсинусною». Однак такі структури чітко виявляють навколо еліпсоїдів, і особливо виразно під час кровонаповнення органа. У селезінці «безсинусного» типу через недостатність венозних пазух, кров, що виноситься, надходить прямо в пульпарні вени. У миші, кішки й коня вени

тонкостінні, з великим просвітом і тонкою переривчастою базальною мембраною. Пульпарні вени часто лежать близько до трабекул і, входячи з них, стають трабекулярними венами. Стінки пульпарних вен у тварин з «безсинусним» типом ЧП, на відміну від «синусних», передбачають незначний опір течії крові через великі отвори [10, 132].

Об'єм червоної пульпи селезінки тварин різний і залежить від їх класу, виду тощо. Так, відносна площа ЧП становить у курки 48,95 % [164], гуски – $(74,81 \pm 6,8)$ % [26], качки – $(57,12 \pm 6,0)$ % [26], у щурів може сягати 84,3 % [136], у миші $(49,6 \pm 2,0)$ % [164], ВРХ – $(73,47 \pm 0,9)$ % [21], у kota – 75 % [164]. Відносна площа ЧП змінюється впродовж онтогенезу і має статеві відмінності. Наприклад, у хом'яків-самців зменшується з 95,5 % (10-добові) до 65,6 % (270-добові), у самок з 96,4 % (10-добові) до 67,6 % (270-добові) [164]. У щойно вилуплених перепелів відносна площа (ВП) ЧП становить 32,7 %, потім зазнає зменшення до 26,15 % у 70-добовому з подальшим збільшенням до 32,73 % у 294-добовому віці [164]. У риб спостерігають як рядову, так і родинну відмінність у показниках відносної площі ЧП. Так, у вобли ЧП займала більше 80 % об'єму селезінки [138], тоді як у сома не перевищувала 72 % [164]. Відмічають і породні особливості морфометричних параметрів селезінки, зокрема у свиней [166].

Кожен клас хребетних тварин має свої особливості гістоархітекτονіки ЧП селезінки.

Наприклад, у риб в ЧП наявні синусоїди, дифузно розміщені меланомакрофагоцити, які утворюють меланомакрофагальні центри [163]. У коропа в червоній пульпі виявляють багато розширених кровоносних капілярів (синусів) [167]. Паренхіма органа пронизана товстостінними артеріями, артеріолами, капілярами, венулами [167]. Червона пульпа селезінки риб складається з ретикулярної тканини, містить велику кількість розширених кровоносних капілярів (синусів) [138]. У ЧП риб багато меланоцитів, клітин з темним пігментом, що характерно для різних органів земноводних [138].

У мікроструктурі ЧП органа амфібій знаходяться численні судини, клітини крові розташовуються хаотично, перебуваючи на різних ступенях зрілості [164]. У селезінці жаби були виявлені імунокомпетентні клітини, подібні до Т- і В-лімфоцитів, макрофагів. У жаб пігментні клітини утворюють меланомакрофагальні скупчення, які, найчастіше, топографічно пов'язані з синусоїдами [59]. Крім гемосидерину, вони містять також зерна меланіну, який може бути як фагоцитованим, так і синтезованим самими клітинами [143]. У амфібій ЧП складається з пульпарних тяжів і просторів венозних синусів, заповнених вільними елементами крові. З боку пульпи чітко диференціюються адвентиціальні клітини (фібробласти). Фібробластична строма складає основу пульпарних тяжів. Поміж стромальних клітин знаходяться вільні клітини, такі ж як у синусоїдах

[143]. У рептилій ЧП пронизана дрібнесенькими судинами, які розширюються і утворюють венозні синуси [100].

У кролів у ЧП еліпсоїди відсутні, відмічають розгалужену мережу венозних синусів [18]. У свиней венозних синусів немає. Серед кровоносних судин є багато синусоїдних капілярів [166].

На гістологічних зрізах селезінки людини ЧП займає від 71,4 % (у дітей) до 83,6 % (старечого віку). У процесі постнатального періоду онтогенезу венозні синуси розширюються у 2,3–2,5 рази, від 18,5 мкм в ранньому дитинстві до 42,5 мкм – у людей похилого віку. Стінки синусів вкриті ендотеліальними клітинами незвичайної веретеноподібної форми. Між цими клітинами є вузькі щілини (0,5–3 мкм) [168].

1.3.3.3 Клітинний, хімічний склад та біологічно активні речовини селезінки

Функціональною і структурною одиницею імунної системи є лімфоцит [169]. Серед лімфоцитів селезінки виділяють малі, середні і великі. Основними фенотипами таких клітин є лімфоцити з маркерами CD4+, CD8+, CD3+. При застосуванні імуногістохімічного стрептавідин-біотин-пероксидазного методу, виявлено 5 різних популяцій CD4+ клітин селезінки: I тип – великі, яскраві, без видимих гранул; II – великі, бліді, з гранулами і без відростків; III – великі, бліді, з гранулами та відростками; IV – дрібні, яскраві, без видимих гранул;

V тип – дрібні, з блідими гранулами [170, 171]. Кількість клітин з маркерами CD4+, CD8+ у процесі старіння зростало [53].

За результатами цитологічних досліджень, у БП селезінки виявлені Т- і В-лімфоцити, ефекторні клітини (плазмочити, моноцити, макрофаги, ДК). Для ЧП, крім моноцитів та макрофагів, характерними є нейтрофіли, ендотеліальні клітини [10]. Макрофаги (у стані спокою і циркулюючі) беруть участь у регуляції лімпоезу, здатні продукувати медіатори катехоламіни та гістамін [169]. Разом з тим, однією з основних функцій медіаторів є активація макрофагів. Активовані за рахунок медіаторів макрофаги мають більші розміри, до 26 мкм замість 16 мкм, містять більшу кількість лізосом, мають посилену фагоцитарну активність [172].

Цілеспрямована дія на макрофаги сприяє відновленню зміненої їх структури та морфометричних характеристик [173], причому активність макрофагів відображає становлення імунологічної реактивності організму і може служити основою для розробки схем вакцинації [174].

Крім того, у цитопопуляції селезінки виявлені ІВА-1-позитивні клітини, що мають моноцитарно-макрофагальне походження [175, 176]. Подібними за морфологією до макрофагів є ДК [148], які, на відміну від макрофагів, мають чітко виражені гранули, не містять фаголізосом, тонофібрил. Є дані, що вони беруть участь у клітинному розпізнаванні лімфоцитів, а за вторинного контакту цього лімфоцита з дендритною

клітиною відбувається блокування його подальшого диференціювання. Також ДК впливають на функціональну активність В1- і В2-лімфоцитів [177].

Малочисленими у цитопопуляції селезінки є тучні клітини, які беруть активну участь в імунних реакціях, розташовуються вони в основному в капсулі та трабекулах і є потужним депо вмісту гістаміну в організмі [177]. Кількість тучних клітин у селезінці значно збільшується у разі недостатнього формування ЛВ [178] та надходження в організм токсичних продуктів [179]. Є дані про існування і другого типу тучних клітин, у яких відсутній гепарин, але наявний білок [180].

Ретикулоепітеліальні клітини, які знаходяться в пульпі селезінки, класифікують на три різновиди: фагоцитувальні ретикулярні клітини, для яких типова наявність у цитоплазмі великої кількості різноманітних лізосом і фагосом; нефагоцитувальні ретикулярні клітини, які мають овальну, веретеноподібну або зірчасту форму, овальне чи витягнуте ядро з дифузно розподіленим хроматином, деякі дослідників називають їх власними стромальними елементами ретикулярної тканини; недиференційовані або неактивовані клітини, їх складно ідентифікувати через слабкий розвиток органел. У незначній кількості, за результатами цитологічних досліджень, у пульпі селезінки зустрічаються бластні клітини [136].

Цитопопуляція селезінки у холоднокровних тварин надзвичайно різноманітна. Так, у акули

виявляють еритроцити на різних стадіях розвитку, плазматичні клітини, макрофаги, імовірно, що тромбоцити також утворюються в селезінці. У селезінці жаби були виявлені імунокомпетентні клітини, подібні до Т- і В-лімфоцитів, макрофагів ссавців. У риб, амфібій і рептилій виявлено пігментні клітини. Для амфібій і частково рептилій характерним є руйнування клітин крові безпосередньо в судинному руслі. Крім того, меланін пігментних клітин, які виявлені у селезінці, може відновлювати залізо і нейтралізувати перекисні сполуки, що утворюються макрофагами під дією сильних оксидантів, причому, гемопоез у пойкилотермних тварин активізується навесні, влітку його активність дещо менша, а під час зимівлі (кінець осені, зимовий період, початок весни) він майже відсутній [180, 181].

Протягом життя у людини відбуваються якісні і кількісні зміни клітинного складу селезінки. З 22–35 років спостерігають збільшення відсоткового вмісту малих і зменшення кількості середніх лімфоцитів. Так, у віці 4–7 років середні лімфоцити складають близько 9 % лімфоїдних клітин у ПАЛП селезінки і 14 % у ЛВ; у віці 22–35 років – 16,5 % і 23 %, у старечому віці відповідно 16,6 % і 14,5 %. Малі лімфоцити у 4–7 річних людей в ПАЛП і центрах розмноження складають 64 % і 36 %, у віці 22–35 років – 54 % і 46 %, в старечому віці 62 % і 53 % відповідно [10]. У дітей і людей старечого віку виявляють гігантські багатоядерні клітини – мегакаріоцити [50].

Зі збільшенням віку тварини кількість малих лімфоцитів у всіх структурних компонентах селезінки знижується до 41 % у червоній пульпі і до 37 % – у білій пульпі, а середніх – від 22 до 14 % [53, 180, 182].

В останні роки велику увагу приділяють імуногістохімічному вивченню субпопуляцій лімфоцитів і співвідношенню між ними. Зокрема, за результатами досліджень Гордова В. С., Дьячкова И. М. (2014), Шурлыгина А. В. зі співавт. (2014), встановлено відношення спленоцитів В- (CD19+ і CD16/32) та Т-клітин (CD4+8- і CD4-8, CD4+25hi), яке змінюється за агресивної поведінки [183, 184]. При цьому, нативні Т-клітини перетворюються в Т-клітини пам'яті, зокрема, у період післярадіаційного відновлення [185].

У селезінці, згідно з даними Н. А. Сохоневич зі співавт. (2015), виділяють також стовбурові, ефекторні і центральні клітини пам'яті [186] та, за Д.Ф. Глузман зі співавт. (2014), клітини-попередники IV-V класів, що морфологічно не ідентифікуються, але мають маркерні цитохімічні ознаки, властиві зрілим клітинам тієї чи іншої ланки гемопоезу [187]. Зокрема, В-клітини пам'яті МЗ ЛВ синтезують Ig M, який має вирішальне значення у боротьбі проти бактерій з поліцукровою капсулою [169, 172, 180].

Хімічний склад селезінки представлений такими основними сполуками: вода – 75,9 %, сирий протеїн – 17,4 %, зола – 1,5 %, сирий жир – 3,2 %, безазотисті екстрактні речовини – 2 %. До 5 % маси сухого

залишку селезінки складає залізо, що входить до складу феррину, ферритину і гемосидерину [180, 188, 189].

За концентрацією і різноманітністю вітамінів вона поступається тільки печінці, у селезінці виявлені вітаміни В1, В2, РР, Н, С, пантотенова кислота. Визначено вміст амінокислот у тканинах селезінки: концентрація глутамінової кислоти становить 4696 мкмоль/г, гліцину – 3055 мкмоль/г тощо, значення яких використовують для вивчення впливу амінокислотних композицій [190]. Важливу роль у формуванні клітин органа відіграють структурні і рецепторні протеїни, наприклад, інтегрини $\beta 1-8$, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, клатрин [180].

У ході дослідження інкретів селезінки у діапазоні молекулярних мас від 2,5 до 50 тис. дальтон ідентифіковано сполук у кількості не менше 100 одиниць. Приблизно 40-50 з них – це речовини, представлені поліпептидами і білками високої біологічної активності, виявлені й унікальні речовини [191].

Ретикулоендотеліальні елементи селезінки багаті на ферменти, зокрема, гідролітичними ферментами, їх активність у клітинах БП і ЧП різна. Так, кисла фосфатаза, β -глюкоронідаза, β -галактозидаза, β -глюкозидаза та ін. знаходяться переважно в лізосомах ретикулярних клітин і макрофагах ЧП. У ретикулярних клітинах і лімфоцитах ЛВ активність цих ферментів нижча, ніж у клітинах ЧП. Лужна фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, 5-нуклеотидаза,

ацетилхолонестераза зустрічаються переважно в клітинах БП. Фосфопротеїнфосфатаза каталізує дефосфорилювання казеїну, АТФ, АДФ, пНФФ (паранітрофенілфосфат) і практично не дефосфорилює АМФ і 2-гліцерофосфат у селезінці. Серед протеаз виявили і дослідили катепсини, які проявляють приймають участь в презентації антигенів [172, 192].

Одним з важливих ферментів цитоплазми клітин селезінки є тирозинкіназа [193]. Тирозинкіназа селезінки – важливий компонент внутрішньоклітинного сигналізуючого шляху для різних рецепторів [194], регулювання лімфоцитоутворення. Вона має властивість пригнічувати диференціацію остеобластів [195]. Тирозинкіназа індукує фосфорилювання CD38 у незрілих В-клітинах, бере участь у сигнальних каскадах, серед яких є реакція на вплив патогенів, взаємодія їх з дендритними клітинами [114]. Інгібування селезінкової тирозинкінази призводить до підвищення чутливості ракових клітин до лікарських речовин шляхом впливу на їх мікротрубочки [79].

Під час руйнування старіючих еритроцитів відбувається постійне індукування гемоглобіну, що дозволяє гемоксигеназі селезінки зберігати активність [172].

У лімфоцитах селезінки міститься інтерферозалежний каскад 2',5'-олігоаденілат-синтетази. Він може бути показником функціонального стану імунокомпетентних клітин за умов космічного

польоту (зокрема, мікрогравітації та опромінення) [172].

У лімфоцитах червоної пульпи виявлено локуси фізіологічного пріону [196]. Рівень адгезії і локалізації кіназ в ендотеліальних клітинах різний.

У тканинах селезінки риб виявлено фермент-показник неспецифічного імунітету – лізоцим [197]. Виявлено фермент з властивостями фібриностабілізувального фактора плазми крові [198].

Сфінгозин фосфат у тканинах селезінки найбільше концентрується у граничній зоні і найменше – у глибоких шарах БП. Концентрація його низька в багатьох зонах ЧП [199].

У тканинах селезінки виявлені нейромедіатори, їх концентрація коливається протягом доби. Люмінесценція гранул ЛВ зумовлена вмістом у них серотоніну і катехоламінів [172].

У селезінці є фактор росту фібробластів 23 [172], який виконує регуляторну, ендокринну функції, хімічною будовою схожий до інтерлейкінів. Білки MFAP4 продукуються фібробластами та фолікулярними дендритними клітинами і локалізуються у В- і Т-зонах селезінки [200].

Провідною функцією стромальних клітин є створення специфічного мікрооточення для розвитку гемопоетичних та імунокомпетентних клітин, чому сприяє синтез клітинами ретикулярної строми необхідних ростових факторів і цитокінів, зокрема, інтерлейкінів (ІЛ) -6, 7, 8, 11, 12, 14. У Т-лімфоцитах

виявлено ІЛ-2 [172], який є одним з найважливіших цитокинів ІС. Цитокіни відіграють головну роль в активації Т-клітин в імунній відповіді. Тип імунної відповіді може залежати від цитокинів, які секретуються Т-лімфоцитами та взаємодії Т- і В-клітин. Відсутність ІЛ-6 призводить до зменшення надходження макрофагів до селезінки [172]. Вміст цитокинів, зокрема ІЛ-2, у крові та лімфоїдних органах має низку добових варіацій [201]. ІЛ-1 посилює обмін норадреналіну в селезінці та активує симпатичну нервову систему. Рецептори ІЛ-2, 7, 15 сприяють проліферації і функціональній активності CD4⁺ и CD8⁺ Т-клітин [202].

Різновид лектину галектин-1 впливає на Т-лімфоцити шляхом регуляції їх дозрівання, активації, диференціації, модуляції секреції цитокинів та індукції апоптозу [203]. Лектини GNA та PNA можуть бути рекомендовані як селективні гістохімічні маркери активованих ДК селезінки щура [204]. Регуляція імунної відповіді у класах риб і амфібій здійснюється цитокінами – інтерлейкінами 1, 2 та макрофагоінгібуючим фактором [59, 138].

У селезінці виробляються низькомолекулярні БАР: аміни, які нормалізують вміст 11-ОКС та пептиди, що знижують концентрацію кортикостероїдів. Нейропептиди, що синтезуються селезінкою, беруть участь у регуляції основного обміну, гемодинаміки і адаптаційно-трофічних механізмів у разі стресу, емоційного збудження, запалення та ін. [63, 172].

1.3.3.4. Кровообіг у селезінці

Слід зазначити, що функція селезінки, як органа кровотворення та імунного захисту, тісно пов'язана із системою кровообігу, який у ній відбувається. Її анатомічна будова визначається конструкцією судинного русла, перш за все, характером розгалуження артерій [7, 68], що забезпечує її зв'язок з прилеглими органами. Найбільшою є селезінкова артерія [119, 205, 206], яка входить через ворота органа, а потім її основний стовбур ділиться на верхні і нижні гілки [127, 132]. Від цих гілок відходять артерії, які прямують всередину великих трабекул, тому називаються трабекулярними і є артеріями першого та другого порядку [132]. Артерії 1-го порядку нараховують 2-3 гілки, 2-го – 4-8; пульпарні артерії 3-го порядку безпосередньо проникають у паренхіму селезінки, постачаючи кров в окремі її сегменти, подальше розгалуження залежить від характеру сегментації органа [127, 205].

Артерії у своїй будові зберігають всі типові оболонки (інтіма, медіа, адвентиція) [51, 127].

При виході з ЛВ артерія розгалужується на кілька гілок, що нагадують гроно – китичкові артерії з щільним скупченням ретикулярних клітин – еліпсоїдом або гільзою [132]. Їх ще називають еліпсоїдні артеріоли, водночас, на думку Сапина М. Р. (1996), їх краще називати еліпсоїдними макрофагально-лімфоїдними муфтами [50]. Потім артеріальна кров з капілярів виходить у ретикулярну тканину пульпи, а з

неї просочується через стінку в порожнину синусів [10, 66–68, 205]. Основними формами галуження артеріальних судин селезінки людини є розсипна і магістральна. Перша має дихотомічний і багатостовбуровий варіанти; друга – багатостовбуровий і одностовбуровий [206].

Відтік венозної крові від селезінки здійснюється через селезінкову вену. Дрібні вени збирають кров від елементів пульпи і, з'єднуючись з венулами, дренують венозні синуси, утворюючи трабекулярні вени, які, зливаючись у ділянці воріт, формують селезінкову вену. У підкапсулярній ділянці органа тангенціально розташована рясна мережа анастомозів, які утворюють особливу мікроциркуляторну систему [127, 205].

За характером початкового відділу венозного русла селезінки тварин класифікують наступним чином: з синусовою селезінкою (щур, морська свинка, кролик, собака, білка, скунс) і без синусовою (миша, кріт, кішка, кінь, велика рогата худоба, свиня, кажан, ласка) [7, 132, 205]. Стінки синусів складаються з видозміненого ендотелію, тісно зв'язаного з прилеглою ретикулярною тканиною. Ендотеліоцити мають веретеноподібну або паличкоподібну форму і оточені циркулярними ретикулярними волокнами [113, 207–209].

Встановлено, що видові особливості морфології селезінки пов'язані з її кровопостачанням, кількістю і структурою еліпсоїдів, а також ступенем вираження мережі синусоїдів. Так, у риб кров надходить до

селезінки через гілку передньої брижової артерії і відтікає селезінковою веною, обидві судини входять у ворота органа, розташовані на увігнутому боці органа. Паренхіма органа пронизана товстостінними артеріями, артеріолами, капілярами, венулами [138].

Червона пульпа селезінки рептилій пронизана дрібнесенькими судинами, які розширюються і утворюють венозні синуси [158].

У собак здебільшого спостерігають чотирьохсегментний тип будови селезінки, обидва дорсальні кінці складають разом тільки дорсальну її третину, а два вентральних сегменти збігаються із двома іншими третіми частинами. Еліпсоїди найбільш численні в селезінці свиней, кішок і собак, де вони розташовані не тільки у червоній пульпі, але й у маргінальній зоні лімфоїдних вузликів [6, 119].

У ссавців у селезінці, на відміну від пойкилотермних тварин та тварин класу Птахи, є особливості в розвитку синусоїдів червоної пульпи. Найбільш розгалужена мережа венозних синусів характерна для кроликів. Дещо менш виражена вона в селезінці морських свинок і щурів. У собак щільність розташування синусоїдних капілярів у червоній пульпі менша, ніж у гризунів. Біля входу в синусоїди і в місці їх переходу у вени є аналоги м'язових сфінктерів. У селезінці овець, собак і кроликів синуси переходять у міжретикулярний простір таким чином, як і артеріальні капіляри. Найбільше розвинуті еліпсоїди у свині (62 × 195 мкм), а найменше з усіх свійських тварин – у ВРХ і

овець (10×40 мкм), у решти тварин (25×100 мкм) еліпсоїди мають проміжну величину (28×65 мкм у коня; 38×80 мкм у собаки). У кролика, морської свинки, щура і миші типові еліпсоїди відсутні. У свині ж, дистальніше від звичайних еліпсоїдів, зустрічаються додаткові еліпсоїди меншого розміру [205, 207–209].

У байкальської нерпи селезінкова артерія має діаметр 6,7 мм, довжину – 38,3 мм і відходить від черевного ствола під кутом 35 градусів. Селезінкова артерія проходить вздовж органа, від неї відгалужуються трабекулярні артерії I і II порядків довжиною до 93,4 мм у кількості 16–22 штук [210].

Відповідно до даних Петренка В. М. (2012) селезінка є протитечійною гемомікроциркуляторною системою [17].

Для внутрішньоорганного артеріального русла селезінки встановлений деревоподібний тип розгалуження і евриареальний (розсипний) тип артеріального русла, без статевих і вікових відмінностей. У осіб чоловічої статі більші показники діаметрів сегментів, а в жіночої – більші показники довжин сегментів. Для осіб 1-го періоду зрілого віку характерні більш високі показники діаметрів сегментів, а для осіб 2-го – показники довжин сегментів [211].

1.3.3.5. Регуляція функціонування селезінки

Центральна нервова та імунна системи є головними адаптивними системами організму. Під час імунної відповіді вони підтримують різноманітні

комунікації одна з одною, які надзвичайно важливі для збереження гомеостазу організму. Цитокіни, які синтезуються в головному мозку і постачаються ІС, здійснюють взаємодію між ІС і нервовою системою, контролюють багато фізіологічних та патологічних процесів у головному мозку, одночасно діючи як імунорегулятори, так і нейромодулятори. Регуляція імунітету, опосередкована ЦНС, здійснюється через системні, регіональні і локальні шляхи [212, 213].

Селезінка отримує адренергічну, ацетилхолінергічну, пептидергічну іннервацію і має певну моторну автономію, про що свідчать періодичні скорочення органа після ізоляції з організму [212].

Нервові волокна проникають у селезінку через її ворота разом з кровоносними судинами в пульпу, де і розгалужуються. Частина з них входить в орган незалежно від судин, утворюючи сплетіння перивазально і пульпарно. Їх головне завдання – контроль за функціонуванням гладкої м'язової тканини в капсулі і трабекулах селезінки, скорочення і розслаблення яких безпосередньо пов'язано зі ступенем наповнення селезінки кров'ю [212]. Мієлінові і безмієлінові нервові волокна за результатами нейрогістологічних досліджень виявлені у м'язових оболонках артерії і вени, капсулі, трабекулах та сплетіннях навколо трабекулярних судин і артерій білої пульпи, а також у синусах селезінки. Нервові закінчення здебільшого розташовуються у сполучній тканині та ретикулярній стромі селезінки [212].

Холінергічні нервові структури більше пов'язані з судинами і субкапсулярною частиною паренхіми, далі спрямовуються до лімфоїдних вузликів. При цьому, ацетилхолін, який є основним нейромедіатором, забезпечує регуляцію життєво важливих функцій Т-клітин шляхом впливу на нікотинові і мускаринові холінергічні рецептори. До того ж, аналіз ефектів дії медіаторів парасимпатичної НС дозволив встановити коригувальний (стимулювальний) вплив холіноміметичних речовин на інтенсивність синтезу антитіл у продуктивну фазу імунної відповіді. В органі також широко представлений симпатичний відділ вегетативної нервової системи. У результаті подразнення великого очеревинного нерва відбувається скорочення селезінки, і, навпаки, подразнення блукаючого нерва не справляє на неї помітного впливу [212].

ЦНС приймає участь у регуляції різноманітних ланок імуногенезу (фагоцитоз, проліферація і диференціація лімфоцитів, активація та міграція клітинних елементів імунної системи) [212]. Моделювальний вплив центральної нервової системи виявлено за всіх відомих форм імунного реагування організму (синтез антитіл, відчуження чужорідного трансплантату, протипухлинна резистентність, алергічна реакція) [212].

У здійсненні двобічних зв'язків ІС і нервової системи значна роль належить нейротрансмітерам, а в передачі інформаційного сигналу між нервовою та

імунною системами беруть участь такі біологічно активні агенти, як інтерлейкіни, інтерферони, гормони тимуса [212, 214]. Інтерлейкін-2 є одним з найважливіших цитокінів, який синтезується Т-лімфоцитами (хелперами) під дією міогенів, інтерлейкіну-1 та інших агентів. Експресія гена інтерлейкіну-2 забезпечує контроль над процесами проліферації і диференціювання Т-залежних імунокомпетентних клітин [212].

На сьогодні можна виділити два шляхи взаємодії мозку з ІС: нервово-провідниковий (за участю еферентних нервових закінчень у лімфоїдних органах і тканинах) та гематогенно-гуморальний (за участі гормонів ендокринної системи й інших біологічно активних факторів, які виробляються клітинами НС та ІС і потрапляють у кров'яне русло) [212].

З ядер клітин селезінки і тканини головного мозку виділені білки (ядерні білки селезінки і ядерні білки мозку), які є загальними для імунокомпетентних та нервових клітин білкових факторів з молекулярними масами 13,5; 18 і 19 кДа. Встановлена активна роль селезінки в розвитку демієлінізуючого процесу в ЦНС [212].

Доведено, що епіфізектомія призводить до порушення імуногенезу, змін гістоархітекτονіки БП селезінки [212].

Про те, не зважаючи на низку публікацій щодо регуляції функціонування селезінки, нейроімунні механізми нейрогуморального впливу на імунну

систему і, навпаки, імунної системи на нервову вивчені недостатньо.

Діяльність селезінки знаходиться під регуляторним впливом не тільки ЦНС, але й залоз внутрішньої секреції [212, 215] та центральних органів імуногенезу. Клітини імунної системи мають рецептори до гормонів, нейромедіаторів та нейромодуляторів. Так, глюкокортикоїди супресують дозрівання, диференціацію і проліферацію практично всіх імунних клітин [78, 140, 212].

Гормони щитоподібної залози важливі для нормального розвитку імунних клітин селезінки у пренатальному і ранньому постнатальному періодах онтогенезу. За гіпотиреозу щільність клітин та CD68+ макрофагів збільшується у червоній пульпі, маргінальній зоні і сполучній тканині [216]. Функціям імунної та ендокринної систем властиві біологічні ритми активності [201]. До того ж, хронобіологічні параметри функціонування цих систем, а також нервової, тісно взаємопов'язані, що має велике значення для регуляції імунного статусу та імунних реакцій на організменому рівні [217].

Встановлено, що імунна система чутлива до факторів зовнішнього середовища. Наприклад, доведено вплив інтенсивності світла на лімфоїдні тканини, а зміни у рівні мелатоніну можуть призвести як до стимулювальної, так і пригнічувальної дії [212]. За патології репродуктивної системи у 27,8 % випадків спостерігають гіперплазію селезінки [218].

1.3.3.6. Інволюція селезінки

З віком у гістоструктурі селезінки відбуваються інволюційні зміни [53, 180, 182], які проявляються атрофією БП і ЧП, внаслідок чого її трабекулярний апарат чітко контурований. Цитоплазма ретикулярних клітин під час старіння ущільнюється і гіалінізується. Кількість ЛВ і розміри їх світлих центрів також поступово зменшуються. Ретикулярні волокна білої та червоної пульпи потовщуються і стають більш звивистими. Кількість макрофагів і лімфоцитів у пульпі зменшується, а кількість зернистих лейкоцитів, тучних клітин і залізовмісного пігменту збільшується. Спостерігають зменшення відносного вмісту артеріальних судин і червоної пульпи, внаслідок чого відбувається зниження адаптаційних можливостей судин артеріального русла селезінки [219].

У результаті інволюції селезінки у старих тварин спостерігають зменшення органа [180, 182], його гіпофункція [220, 221].

У птахів з віком у пульпі збільшується кількість еозинофілів, плазмоцитів, тучних клітин [180, 182]. Максимального розвитку селезінка у курей досягає в 35-добовому віці, а починаючи з 40-добового віку показник абсолютної маси органа знижується, зменшуються і її довжина, ширина, товщина краніального і каудального країв [222].

У соболя та сріблясто-чорної лисиці з віком розростається строма, потовщуються капсули і трабекули [74]. У нерпи вікова інволюція проявляється

різким збільшенням вмісту сполучної тканини в селезінці, склерозуються судини, суттєво зменшується кількість малодиференційованих форм лімфоцитів [145].

З віком тварин не лише зменшується стійкість тканин селезінки до різних факторів, але й відбувається виснаження антиоксидантної системи [223, 224]. Надзвичайно швидко зменшується кількість лімфоцитів у селезінці, що відображає її значущість у віковій інволюції імунної системи. Синтетичні пептиди стимулюють проліферацію В-лімфоцитів і недиференційованих Т-лімфоцитів у органотипових культурах клітин селезінки молодих і старих щурів, що свідчить про їх виражену імуномодулюючу дію [225]. У процесі старіння рівень апоптозу клітин підвищується, проліферація клітин зменшується [226]. Вона менш схильна до дистрофії порівняно з тимусом. Крім того, структура і функції селезінки можуть бути частково відновлені під дією пептидних біорегуляторів [53].

Таким чином, під час старіння ІС селезінка стає важливим центром імуногенезу [53].

1.3.4. Використання селезінки в біології, медицині, ветеринарії

Селезінку вважають індикатором стану організму [18, 227], у тому числі індикатором енергетичного стану тварин [228].

Її використовують у біомоніторингу довкілля, біоіндикації та морфологічній індикації [8, 229,

230, 231, 232, 233, 234], пропонують використовувати як простий і надійний механізм для неінвазивного моніторингу функції трансплантанта [235], доцільності імплантації [236], визначення ефективності лікарських засобів [161, 237–239], прогнозу апластичної анемії та диференційованого визначення призначень імунодепресивної терапії [240], клітинні лінії – для дослідження впливу вірусу на гемопоетичні органи [241].

Кількісні та якісні характеристики мікроциркуляторного русла і структури селезінки використовують для оцінки токсичності препаратів [227], впливу іонізуючого випромінювання [227] та визначення ефективності імунопрофілактики [242, 243]. Гістоструктуру селезінки вивчають у разі біонакопичення наночастинок металів [244], клітини маргінальної зони ЛВ використовують як нові біомаркери [227]. Пропонують розглядати спленомегалію як маркер наявності в популяції дрібних ссавців пошкоджувальних факторів [245].

У світовій практиці на сьогодні використовують декілька препаратів із селезінки, таких як солкосплен, спленін, полієгра, спленопід, спленозид тощо [227, 246, 247]. На основі селезінки свиней та ВРХ отримано препарати спленактив [248], проспленактив та ферроспленін, оскільки заліза в селезінці не набагато менше, ніж у печінці [227]. Ферритини селезінки застосовують як препарати для терапії пухлин [227]. Із селезінки яків отримано пептидні біорегулятори [227],

биків – білкові імунобіологічні препарати [249], а протеїнази селезінки тунця використовують у харчовій промисловості, фармації, шкіряній промисловості [250]. З лімфоцитів селезінки людини розроблений метод отримання клітинних ядер [227], кріоконсервованих В-лімфоцитів [227]. Із селезінки отримують біологічно активні пептиди [251], біологічно активний препарат поліамінів [252, 253].

Пошук нових органопрепаратів селезінки становить великий інтерес [227, 247]. Так, тканинні екстракти селезінки позитивно впливають на відтворювальні якості свиноматок [254], діють як антистресори та імуномодулятори [213, 252, 253]. Селезінку як сировину використовують для харчової, косметичної і фармацевтичної промисловості [255, 256]. Пептидні клітини селезінки значно послаблюють ріст меланоми в профілактичних у терапевтичних імунізаціях [227].

При цьому, використання гібридних перфузійних систем за перитоніту з фрагментами ксеноселезінки знижує загальну летальність у 2-3 рази [227]. Екстракти кріоконсервованих фрагментів селезінки прискорюють загоєння холодних ран шкіри [257], а введення її екстракту позитивно впливає на перебіг цукрового діабету, гепатиту та прискорює загоєння опікових ран [258]. Ферментолізати селезінки підвищують біодоступність фармакологічних препаратів [259].

На сьогодні перспективними є дослідження впливу поліамінів (путресцину, спермідину і сперміну),

отриманих із селезінки з використанням ультразвуку, на імунологічні показники крові сільськогосподарських тварин з метою підвищення природної резистентності їх організму, попередження і корекції передзабійного стресу [252].

Включення власних клітинних елементів селезінки в терапію щурів з онкопатологією після спленектомії сприяє посиленню протипухлинного ефекту цитостатика і збільшенню тривалості життя за рахунок зменшення токсичної дії хіміопрепарату на організм в цілому [260].

Тканини селезінки застосовують для культури з отримання дипептидів, що складаються з лейцину і лізину [261].

Перспективним є використання інгібіторів тирозинкінази селезінки під час лікування раку, за аутоімунних захворювань [227] тощо [262].

1.3.5. Селезінка як біомаркер впливу чинників різного походження

Під дією різних несприятливих факторів порушується будова органів імунної системи, змінюється взаємозв'язок імунокомпетентних клітин [262, 263]. З функціонально-морфологічними особливостями селезінки пов'язано різноманіття її структурних змін під впливом біотичних і абіотичних чинників природного середовища, за патологічних процесів [15, 19, 147, 264–268].

Морфологічний стан селезінки залежить від метаболічних порушень в організмі, дії антропогенних факторів: фізичних [269, 270], екологічних [271, 272], хімічних [79, 234, 273–277].

У відповідь на пошкодження селезінки відбувається швидка активація тромбоцитарно-судинного гемостазу, помірне збільшення протеолітичного розпаду білків [264]. За краш-синдрому змінюється клітинний склад у СЦ ЛВ, з'являється багато лімфобластів [113]. За розриву селезінки збільшується кількість CD4+ клітин [264]. Спонтанний розрив селезінки свідчить про рак печінки, легень, підшлункової залози, хронічний лімфолейкоз [264]. Спленектомія призводить до ранньої появи віддалених метастазів [264]. За термічної травми розвиваються деструктивні зміни всіх структур органа, гіперплазія БП, судинні розлади [129], з'являються зони некрозу [278].

У разі променевого ураження, залежно від виду опромінення та дози, спостерігають наступні зміни: зменшення маси і об'єму селезінки, розпад лімфоцитів, поява атипових клітини, апоптоз, порушення систем синтезу, репарації, проліферації диференціювання лімфоцитів, загибель імунокомпетентних клітин, посилена вираженість трабекулярного апарату і різке потовщення капсули, БП селезінки виражена слабо або гіперплазована, розмірні показники БП і клітинність зменшуються, пригнічення функціональної активності глутатіонової ланки антиоксидантної системи

організму та гемопоезу, коливання вмісту ДНК, біохімічні зміни, порушення функцій [8, 21, 31, 264, 279–283]. Доведено, що радіоактивні речовини накопичуються переважно в ЧП [264].

Під впливом електромагнітного випромінювання та низьких температур відбувається антигенна стимуляція [284, 285]. Під дією електромагнітного випромінювання надвисокого діапазону маса селезінки збільшується, виявляються ознаки порушення її функціонування [283]. У післярадіаційний період процеси відновлення лімфоїдної тканини проходять активно за умови вживання «легкої води» [286]. Ферроцин активує синтез ДНК та інтенсивність репаративних процесів [279].

Перевантаження внаслідок висотного і космічного польоту призводить до збільшення відносної маси селезінки [287], зміни міграційних та адгезивних властивостей лімфоцитів [288]. Умови невагомості під час космічних польотів спричиняють різке збільшення червоної пульпи, появу ділянок розростання фіброзної тканини, крововиливів, зникнення лімфоїдних вузли-ків із світлими центрами [29]. Тривала дія гіпоксії супроводжується активацією катаболізму нуклеотидів, негативно впливає на структуру селезінки вагітних самок і плодів щурів. В лімфоїдній тканині відбувається зниження реактивності та компенсаторна економізація метаболізму. Під дією вібрації, як одноразової дії, так і багаторазової, відбувається значна структурно-функціональна перебудова селезінки,

розвивається клітинно-інволюційний тип дистрофії. Такі зміни зберігаються і після дії пошкоджу вального фак-тора, що підтверджує глибину і стійкість патофізіологічних зсувів, гомеоста-тичних дизрегуляторних процесів, цитоструктурних перебудов [264].

Після видалення наднирників маса селезінки і кількість спленоцитів збільшується. Застосування гідрокортизону призводить до зниження маси і об'єму селезінки, соматостатину – до підвищення проліферації лімфоцитів. Після кастрації в селезінці збільшується кількість В-клітин. За гіпотиреозу лімфопоез у селезінці пригнічується, відбувається пошкодження клітин [264, 289]. Введення мелатоніну зменшує зміни у ліпідному обміні у тканинах селезінки за аліментарного ожиріння [290].

Легкий наркоз галоманом суттєво зменшує чутливість колонієтворних одиниць селезінки до цитостатиків [264]. Лікування оксалиплатином та капецитабіном може призвести до спленомегалії [264]. Кломіпрамід, як антидепресант, приводить до нормалізації процесу клітинного поділу в селезінці [291]. Тривале введення омепразолу посилює продукцію інтерферону лімфоцитами селезінки [264]. За дії дапсону спостерігають зменшення маси селезінки, кількості спленоцитів [292]. Циклофосфан зумовлює довготривалий супресивний ефект [264]. У разі застосування ліпосилу зростає маса селезінки [264]. Глутаргін збільшує площу Т-зон селезінки [288].

Еритропоетин сприяє еритропоетичному диференціюванню клітин [264]. Леткі сполуки сечі збільшують проліферативну активність лімфоїдної тканини селезінки після опромінення [293]. Після застосування «Зомета» за підвищеного вмісту в організмі гідрокортизону зменшуються негативні наслідки останнього [264].

За терапевтичної дози екстрактів лікарських рослин (софори японської, арніки звичайної, перстачу прямостоячого) істотних гістологічних змін селезінки не спостерігають [264]. Застосування токсичних доз препаратів спричиняє деструктивні зміни [294]. Сапоніни діоскореї призводять до зміни ВМ [295].

У разі опіатної, канабіноїдної наркоманії і полінаркоманії розвивається вторинний імунодефіцитний синдром [264]. Клозаверм-А змінює кількість лімфоцитів у ЛВ, макрофагів у ЧП [296]. Галантамін індукує підвищення концентрації дофаміну [297]. Таурин посилює фагоцитарну активність нейтрофілів [264].

Епіхлоргідрин призводить до зменшення розмірів, АМ органа [298]. За дії на організм формальдегіду відбувається зменшення ВП всіх лімфоїдних структур селезінки, пригнічується лімфоцитопоез [264]. Перфторнонанова кислота зумовлює апоптоз клітин селезінки [264].

Пестициди спричиняють зменшення ЛВ у БП, підвищення рівня деструкції лімфоїдних клітин, гіпоплазію структурних зон БП [299], зниження ВП МЗ

і збільшення ВП ПАЛП [264], зменшення TCD8+, цитокінів, зміни цитологічної картини [300], зменшення ВМ. Інсектициди [301], фунгіциди, гербіциди [264] зменшують АМ селезінки, інгібування проліферації лімфоцитів та цитокінів, анілін – спленоменгалію, гіперплазію, можливо, і онкогенні наслідки [264]. Хром і бензол пригнічують Т-систему імунного захисту на фоні активації В-системи [27]. ДДТ сприяє зменшенню розмірів ЛВ, збільшенню кількості лейкоцитів у ЧП [254].

Встановлена фазність розвитку змін в органі залежно від екологічних особливостей регіону [302], тривалості введення, сумарної дози металів [303]. Так, наночастинки золота змінюють баланс цитокінів [264]. За введення наночастинок цинку і заліза спостерігають збільшення кількості ЛВ, але зменшення ЛВ із СЦ, зменшення кількості мітозів у СЦ ЛВ [304]. Під час надходження до організму наночастинок срібла збільшується ВМ селезінки, відмічають гіперплазію лімфоїдної тканини, збільшення об'єму БП, утворення СЦ ЛВ [238], нанокompозити з сріблом підвищують вміст В-лімфоцитів і Т-хелперів [14]. Вуглецеві нановолокна призводять до зменшення ЛВ [305]. Під впливом сполук міді БП має вигляд неоднорідних, нечітко окреслених утворень, у ЧП відмічено крововиливи [264]; ВМ зростає на 94% [306], модулюється апоптоз [307].

За тривалого споживання кальцію з питною водою збільшується абсолютна кількість і перерозподіл

за розмірами CD4+ клітин [264]. Під впливом нікелю в селезінці зростає кількість лімфоцитів та зменшується кількість нейтрофільних промієлоцитів, сегментоядерних нейтрофілів, еозинофільних метамієлоцитів [264].

У разі накопичення ацетату свинцю порушується ріст селезінки, різко пригнічуються процеси формування гемопоетичних клітин, затримується міграція лімфоцитів та порушується формування судин [13]. Під впливом метилортуті кількість клітин селезінки зменшується на 22% [264]. Надходження токсикантів (солей ртуті, кадмію, міді) в сублетальних концентраціях зумовлює збільшення вмісту лізоциму в тканинах селезінки [301]. Хронічне надходження кадмію спричиняє морфофункціональні зміни [308].

Детергенти призводять до деструктивних змін ретикулярних клітин, порушення активності ферментів [309, 310]. Через забруднення водою сполуками неорганічного азоту в селезінці збільшується вміст аміаку [311].

За будь-якого інфекційного захворювання або запальних процесах виникають морфологічні зміни в селезінці [312–319]: гіперплазія світлих центрів у ЛВ, підвищення мітотичної активності бластних клітин, бласттрансформація лімфоцитів, плазматизація клітинного складу, набухання ендотелію кровоносних судин [264], відбувається масовий розпад лімфоцитів [320], некроз ЛВ [321]. Так, за хламідійної інфекції потовщується капсула і трабекули, розвивається

підкапсулярний набряк, клітини строми гіпертрофовані [264]. За гострого асептичного запалення черевної порожнини у тварин відмічали процеси антигенозалежної проліферації, кількість середніх лімфоцитів збільшувалась, малих – була мінімальною, діаметр ЛВ збільшувався [15]. За хронічного медикаментозного гепатиту зменшується кількість лімфоїдних елементів БП, плазмоцитів, лімфобластів, мегакаріоцитів [147]. За вірусного гепатиту Е відбувається апоптоз лімфоцитів, амілоїдоз, некроз ЛВ, активна плазматизація ЧП [264]. За псевдомонозної інфекції ВМ селезінки збільшується на 113%, помітна її набряклість [322]. За бабезіозу у собак ЛВ відсутні, навколо судин виявляють фрагменти гомогенізованої маси [323]. За псевдотуберкульозу птахів спостерігають гіперплазія селезінки, ділянки некрозу, пікноз, каріорексис лімфоцитів, збільшення кількості гемосидерину і ЛВ [24]. За колідіареї у поросят-сисунів кількість імуноглобуліновмісних клітин селезінки збільшується втричі, проявляються ознаки супресії, затримки клітинної диференціації [264].

Розвиток пухлин призводить до збільшення загальної активності матриксних металопротеаз у селезінці [324–326]. За новоутворень у печінці та селезінці майже не розрізняються БП і ЧП, вся тканина заповнюється метастазованими інсуломами [167].

На селезінку все менше впливають біотичні і абіотичні чинники природного середовища, роль складових штучно створених умов утримання зростає

[264, 327]. У разі згодовування низькокалорійного корму куркам відмічають крововиливи, застійну гіперемію, зменшення білка у всіх структурах органа [154]; високобілкових кормів – зменшення діаметра ЛВ, розростання сполучної тканини в селезінці [328, 329]. За пренатальної дієти з низьким умістом білка у нащадків зростає апоптоз лімфоцитів селезінки [264]. Короткі пептиди корму виявляють тканиноспецифічну стимулювальну дію на імуногенез під час старіння [330]. У разі незбалансованого харчування і відсутності моціону спостерігають достовірне зменшення лімфоцитів, мукоїдне набухання стінок судин мікроциркуляторного русла [264]. Під час згодовування сої генетично модифікованих сортів відмічають незначне збільшення ЛВ, АМ [264]. На апоптоз лімфоцитів у селезінці впливає корм з високим вмістом молібдену [117] та селену, який призводить до відставання в розвитку селезінки [264]. Надлишок харчових ненасичених жирних кислот, глюкокортикоїдів, оксиду азоту зумовлює окислювальний стрес, і, можливо, апоптоз спленоцитів [264]. У клітинах селезінки збільшується кількість мРНК за дії лектину часнику [264]. Надмірна кількість марганцю в раціоні впливає на експресію мРНК цитокінів і спричиняє пригнічення імунної відповіді в селезінці [331]. У разі застосування пробіотичних препаратів збільшується клітинність [332] та маса селезінки [333]. Дієтичний імбир впливає на гемато-біохімічні параметри селезінки [264]. Високі дози

поліцукрів зумовлюють ознаки активації і альтерації ІС, що призводить до спустошення БП, посилення загибелі лімфоцитів СЦ ЛВ [264].

За дегідратації відбуваються порушення функціональної активності органа [286], зменшується кількість ЛВ з СЦ; знижується відсоток бластів і мітозов [264], проходять реактивні зміни структурних компонентів [30]. За додаткового введення L-глутамінової кислоти у тканинах селезінки спостерігають зменшення вмісту гідропероксидів ліпідів [334].

У разі залізодефіцитної анемії у поросят зменшуються Т-зони селезінки, площа БП і ЧП та СЦ, значно зменшується площа ЛВ [264]. В12-анемія призводить до збіднення лімфоїдної тканини у ЛВ [264].

Позбавлення сну зумовлює збій у В-лімфопоезі [149]. Голкотерапія та акупунктура призводять до збільшення числа мегакаріоцитів в ЧП, вміст катехоламінів і серотоніну в гранулярних клітинах [335, 336]. Пероральне споживання мінеральної води «Карачинська» посилює кровообіг і лімфопоез в селезінці [264].

Структурні перетворення селезінки відбуваються під впливом посиленої м'язової діяльності [264]. При недостатній оксигенації селезінка гіпертрофується [264]. Систематичні фізичні навантаження збільшують ВП ОСА і знижують ВП БП [264]. При гіпокінезії в селезінці збільшується вміст карбоксильованих білків

[264]. Портальна гіпертензія викликає розширення внутрішньоорганних судин селезінки, геморагічну та лімфоїдно-гістіоцитарну інфільтрацію, набряк структурних компонентів, зменшення ВП ЛВ [337]. АМ селезінки коропа збільшуються в кінці вегетативного періоду, що свідчить про депонування крові [338].

Інформаційне навантаження призводить до гіперплазії БП селезінки з розширенням СЦ [264]. У разі емоційного стресу вміст компонентів БП знижується на 7,8–8,3 % [136]. За больового стресу в поєднанні з дією електромагнітного поля підвищується рівень вмісту біогенних амінів і серотоніновий індекс у клітинах селезінки [264]. Хронічний соціальний стрес викликає зміни клітинної проліферації і апоптозу в селезінці [291]. Хронічний стрес зумовлює імуносупресію [339, 340] та зниження клітинності [282], проте через 2 тижні змін суттєво поменшало [229]. Гострий стрес призводить до зменшення ВП БП [341]. На морфологію селезінки курчат впливає вік курки, від якої отримано яйце тощо [22, 342].

Імуностимуляція в ранні терміни вагітності впливає на розвиток селезінки нащадків [343]. Відмічають позитивний вплив на селезінку імуномодуляторів: мелатоніну [290], лігфолу, лігавіріну, селеданту [28], мітофену [344], прополісу [23], ехінацеї пурпурової [345]. За введення лікарських речовин у вигляді тіотриазоліну та настоянки ехінацеї після впливу толуолу відбувається зменшення ВП БП, СЦ ЛВ, МЗ [264]. У нащадків від самок, яким вводили

гумінові сполуки, спостерігають активацію гемопоезу і посилення мітотичної активності [264], вони підвищують адаптаційну здатність під час поросності та лактації [345]. Найбільший рівень реактивності селезінки у відповідь на введення імуномодуляторів спостерігають у тварин періоду статевого дозрівання [146, 346, 347]. Вілон ліквідує імунні порушення, зумовлені стресом [348, 349].

За введення антигену під час пренатального періоду у тварин спостерігають спленомегалію [350]. У процесі імунізації тварин відбуваються зміни в селезінці [264], збільшення АМ селезінки з розвитком спленомегалії [264]. Вакцинація призводить до гістологічних змін у селезінці: потовщення капсули, набряк крайової пульпи [264].

Морфофункціональні зміни в селезінці відбуваються відповідно до інфрадіанних ритмів. Встановлений синхронний 4-добовий період коливань об'ємної густини ЛВ, кількості мононуклеарів у селезінці [9]. ІС в цілому розглядають як мішень комбінованого впливу факторів зовнішнього середовища, а сила імунної відповіді визначається генами головного комплексу гістосумісності і моделюється багатьма екстракорпоральними факторами [19].

Таким чином, селезінка – важливий органа імунного захисту, який здійснює взаємозв'язок системи кровообігу та кровотворення [351]. Вивчення анатомії селезінки людини і тварин на різних рівнях має велике

теоретичне, практичне значення, тому триває і в теперішній час [352–366]. Морфологічне дослідження філогенетичного напряму дозволяє визначити механізми пристосування організму до зміни в умовах існування, вплив на таксономічні групи тварин. Морфофізіологічні особливості організму тварин формують екологічну обумовленість у характері розвитку близьких форм і поглиблюють їх характеристики. Важливими є дослідження екологічної оцінки якості довкілля, що одночасно дозволяють виявити ступінь та інтенсивність впливу забруднювачів, прослідкувати динаміку деградації екосистем у часі й просторі, охарактеризувати інтегральний вплив навколишнього середовища на організм [367]. Імунна система риб лабільна, що дає змогу використовувати їх імунологічні параметри для моніторингу екологічного стану водних систем, у тому числі, такі значення, як абсолютна маса та відносна маса, відносні площі пульп селезінки [368]. Для такої інтегральної оцінки успішно використовують сучасний і перспективний метод біоіндикації, а виявлені природні реакції організму тварин часто екстраполюються на людину. Всім вимогам, що висуваються до біоіндикаторів, відповідає жаба озерна. Як біомаркери виступають морфологічні показники селезінки, оскільки вони чутливі до впливу різних чинників. Вже отримані результати наукових досліджень, які свідчать про достовірне зниження відносної маси селезінки цих статевозрілих особин, які

мешкають у водоймах, забруднених важкими металами [180, 367, 369]. Необхідним є визначення морфологічних стандартів органів і тканин тварин у віковому, видовому, породному аспекті з метою профілактики захворювань, ефективного лікування, отримання високоякісних продуктів харчування. Вивчення морфометричних особливостей селезінки тварин необхідне для розробки тест-критеріїв органа, які будуть у подальшому використовувати у процесі вивчення впливу фармакологічних препаратів, екологічних чинників, умов утримання та годівлі тварин. Визначення морфометричних показників селезінки людини має велике практичне значення, зокрема, у хірургії, лабораторній діагностиці, розробці лікувальних заходів.

Встановлено, що селезінка ссавців і людини виконує імунну, кровотворну, фільтраційну і депонувальну функції, проте механізми цих процесів вивчені недостатньо [53, 116].

Постнатальний період онтогенезу органа до моменту статевої зрілості у людини і тварин характеризується збільшенням відносної площі БП, у процесі старіння організму відбувається збільшення площі трабекулярного апарату, ЧП, товщини капсули та зменшення відносної площі БП. Розвиток селезінки хребетних тварин чудово демонструє еволюційний принцип розвитку та безперервного збільшення морфологічної складності і набуття оптимальності структури [360].

Селезінка чутлива до дії різноманітних чинників, рівень змін в органі залежить від виду тварин та має різні шляхи пристосування [370]. Морфофункціональний стан селезінки пригнічують стреси, іонізуюче випромінювання, тяжкі патологічні стани організму і, навпаки, збільшують активність деякі фактори хімічної та біологічної природи [371]. Співвідношення червоної і білої пульпи характеризує стан селезінки: нормальний або патологічний [372]. Саме тому морфологічні характеристики селезінки застосовують як біомаркери для встановлення дії пошкоджуючого агента та виявлення ступеня змін.

Великий інтерес становить той факт, що CD4-рецептори клітин мишей, щурів, кролів мають аналогічну будову і високу гомологію з CD4-рецепторами клітин людини (більше 50 %), особливо в цитоплазматичній ділянці молекули. Встановлено, що більший уміст CD8+ лімфоцитів характерний для пацієнтів з рефрактерним перебігом патологічного процесу. Такий факт визначає практичну значущість і можливість застосування цього дослідження у сфері медицини [175, 373, 374].

Отже, важливими є розробка маркерних ознак селезінки різних класів хребетних тварин.

РОЗДІЛ 2

АЛГОРИТМ РОЗРОБКИ БІОМАРКЕРНИХ ПОКАЗНИКІВ

Селезінку відбирали після наркозу у статевозрілих хребетних тварин обох статей у співвідношенні 1:1 у фазі морфофункціональної зрілості органа: сома звичайного (вік 2 роки), жаби озерної (вік 2–3 роки) та жаби ставкової (вік 2–3 роки); ящірки зеленої (вік 2–2,5 років), голуба сизого (вік 10–14 місяців), курки домашньої породи полтавська глиняста (вік 19–20 тижнів), перепілки звичайної (вік 7–8 тижнів), вівці романівської породи (вік 28 місяців), свині великої білої породи (вік 8–10 місяців), коня української верхової породи (вік 4–8 років), бика чорно-рябої породи (вік 30 місяців) та кроля каліфорнійської породи (вік 6–8 місяців). Також була обстежена селезінка вівці романівської породи з урахуванням періодів постембріонального розвитку: молочний (3 місяці), статевої зрілості (9, 12, 18, 20, 24, 28, 30 місяців) у різні фази зрілості органу та бика постнатального періоду онтогенезу (однодобові, вік 4, 14, 30 місяців, 5 років, 6,5 років, 7 років).

1. Зважування тварин та селезінки з подальшим обчисленням відносної маси органу. Відносну масу селезінки (ВМ) обчислювали за формулою:

$$ВМ = \frac{AM}{MT} \cdot 100 \%, \quad (2.1)$$

де АМ – абсолютна маса (АМ) селезінки (г або кг);

МТ – маса тварини (г або кг).

2. Визначення лінійних параметрів органу (ширину, довжину та висоту) прямим вимірюванням та розрахунок на їх основі індексу розвитку селезінки (ІРС) за формулою [375]:

$$\text{ІРС} = \frac{\text{ШС}}{\text{ДС}} \cdot 100 \%, \quad (2.2)$$

де ШС – ширина органу в мм (см),

ДС – довжина органу в мм (см).

3. Гістологічні дослідження. Для гістологічних досліджень шматочки матеріалу фіксували в 10-12 %-му охолоджену водному розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін за схемою, запропонованою у посібнику Л.П. Горальського зі співавт. (2019). Парафінові зрізи виготовляли на санному мікротомі МС-2. Товщина зрізів не перевищувала 4-10 мкм, зафарбовували гематоксиліном Ерліха та еозином та за методами Браше і Ван Гізон [376].

4. Морфометричні дослідження. Для стереометричного аналізу гістоструктур застосовували стереологічну методику крапкової волюметрії [376]. Визначали важливі анатомічні показники морфофункціонального стану селезінки: відносну площу (ВП) білої пульпи (БП), червоної пульпи (ЧП), лімфоїдних вузликів (ЛВ), периартеріальних лімфоїдних піхв (ПАЛП), опорно-скоротливого апарату

(ОСА), світлого центру (СЦ), мантийної зони (МанЗ), маргінальної зони (МЗ), периартеріальної зони (ПаЗ), судин – %; товщину капсули, трабекул, діаметр ЛВ, стінки судин – мкм; діаметри СЦ, ПаЗ, судин – мкм, ширину МанЗ, МЗ – мкм.

5. Обчислення похідних значень – індексів і коефіцієнтів. Обчислювали коефіцієнти: заселеності (щільності) лімфоцитами БП і ЧП (К засел. б/ч) (Пасюга В., Гусакова В., Мамотюк Є., 2012) [377], лімфоїдний (ЛК) (Волков В.П., 2015) [378]; індекси: гермінативно-фолікулярний (ГФІ) (Волков В.П., 2015) [378], Керногана (ІК).

$$K_{\text{засел. б/ч}} = \frac{n_1}{n_2}, \quad (2.3)$$

де n_1 – кількість лімфоцитів у БП, шт.,
 n_2 – кількість лімфоцитів у ЧП, шт. [377].

$$LK = \frac{D_{\text{ЛВ}}}{L_{\text{ПАЛП}}}, \quad (2.4)$$

де $D_{\text{ЛВ}}$ – діаметр лімфоїдного вузлика селезінки,
 $L_{\text{ПАЛП}}$ – ширина ПАЛП.

$$GF = \frac{D_{\text{СЦ}}}{D_{\text{ЛВ}}} \times 100, \quad (2.5)$$

де $D_{\text{СЦ}}$ – діаметр світлого центру лімфоїдного вузлика селезінки,

$D_{\text{ЛВ}}$ – діаметр лімфоїдного вузлика селезінки.

ІК вираховували за формулою, яку запропонував для судин ЛВ селезінки В.П. Волков (2015):

$$IK = \frac{2L}{D}, \quad (2.6)$$

де L – товщина стінки центральної артерії лімфоїдного вузлика селезінки,

D – її внутрішній діаметр [378].

6. Імуногістохімічне вивчення. З метою виявлення субпопуляцій лімфоцитів, експресуючих антигенні маркери $CD4+$ (Т-хелпери), $CD8+$ (Т-цитотоксичні клітини і нормальні Т-кілери), $CD19+$ (В-лімфоцити ранніх етапів розвитку), $CD20+$ (В-лімфоцити на стадії диференціації) проводили імуногістохімічні дослідження. Для цього використовували методіку парафінування для світлової мікроскопії [376, 379]. Субпопуляції лімфоцитів виявляли за допомогою мишачих моноклональних антитіл (фірми ДАКО, Данія) та системи візуалізації. Визначали їх розміщення, вміст (абсолютну і відносну кількість), кількісне співвідношення популяцій та імунорегуляторний індекс (ІРІ) (відношення кількості клітин $CD4+$ до клітин $CD8+$ в полі зору мікроскопу (окуляр 10, об'єктив 40)).

7. Електронномікроскопічного дослідження. Для його проведення забір матеріалу від тварин проводили відразу після розтину їх черевної чи грудочеревної порожнини. Довжина відібраних шматочків не перевищувала 1 мм. Матеріал переносили пастерівською піпеткою і фіксували 2,5 % розчином глутарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією у 1 % розчині чотирьохоксиду осмію за

Колфільдом. Потім матеріал зневоднювали у спиртах зростаючої міцності (70°, 80°, 90°, 100°) та ацетоні, заливали у суміш епон-аралдит, згідно загальноприйнятої методики [376]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомі Reihart (Австрія), контрастували 2 % розчином уранілацетату та цитратом свинцю і досліджували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К при збільшеннях в 4-20 тисяч разів. Морфологічні дослідження проводили на напівавтоматичному пристрої обробки графічних досліджень за допомогою програми «Органела».

8. Статистична обробка даних. Цифрові дані морфометричних досліджень обробляли за допомогою варіаційно-статистичних методів на персональному комп'ютері з використанням ліцензованої програми Statystica 6.0 для Windows XP. При цьому визначали середню арифметичну (M), статистичну помилку середньої арифметичної (m), середнє квадратичне відхилення (δ), показник суттєвої різниці між середнім арифметичним двох варіаційних рядів за критерієм вірогідності (td) і таблицями Ст'юдента. Різницю між двома величинами вважали вірогідною за $p < 0,05$; $0,01$; $0,001$.

9. Біоетичні принципи. Під час проведення досліджень дотримувались основних правил належної лабораторної практики GLP (1981 р.), положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (м. Київ, 2001 р.), вимог «Європейської

конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовують в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.), згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ №281 від 1 листопада 2000 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин» та відповідного ЗУ «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р., м. Київ).

Назви морфологічних структур селезінки подані у відповідності з Міжнародною ветеринарною анатомічною номенклатурою (Хомич В.Т. та ін., 2012) [380] та Гістологічною термінологією, Міжнародною термінологією з цитології та гістології людини (Луцик О.Д., Чайковський Ю.Б., 2010) [381].

РОЗДІЛ 3

МАРКЕРНІ ОЗНАКИ СЕЛЕЗІНКИ ТВАРИН

В імунній системі організму людини й тварин, як і у всій органічній природі в цілому, наочно проявляється діалектична закономірність безперервної єдності та взаємозумовленості анатомічної структури і функції. Це не випадково, тому що існує чітко виражений зв'язок між морфологічною структурою імунокомпетентних органів та їх функціональною діяльністю. Встановлено, що численним функціональним ланкам і підланкам ІС відповідають свої структурні еквіваленти, які забезпечують у тісній взаємодії з іншими системами імунний гомеостаз організму [50].

Шлях, який допомагає вивчити окремі елементи процесу, встановити їх взаємозв'язок і тим самим підійти до розуміння явища в цілому, – це звернення до філогенетично менш організованих форм життя з поступовим переходом від тварин одних видів до інших, у яких воно ускладнювалось [58]. На сьогодні ще не повністю досягнуто суттєвих успіхів у дослідженні окремих органів ІС.

Тому знання особливостей анатомії, мікроморфології селезінки, як периферичного органа імунологічного захисту організму, у порівняльно-видовому аспекті становить великий науковий інтерес [17, 18, 23, 24]. Це дасть можливість більш детально

з'ясувати взаємозв'язок структурних і клітинних елементів у селезінці, тому що тільки повна морфологічна і морфометрична характеристика органа дозволить судити про резервні можливості ІС організму [16, 30, 52]. Притому морфофункціональні критерії селезінки мають не лише фундаментальне, але й практичне значення для більш повної оцінки резистентності тварин, що необхідно для науково обгрунтованих технологій їх вирощування, збереження. Такі дослідження важливі й актуальні у вивченні патогенезу захворювань і впливу різноманітних чинників, розробці ефективних методів імунокорекції, відновлення популяцій тощо [6].

Тому для вирішення цієї проблеми необхідно розробити та впровадити сучасні підходи щодо вивчення морфоархітекτονіки селезінки за комплексного використання імуногістохімічних, морфологічних тестів, що нададуть змогу всебічно з'ясувати структуру цього органа.

Вирішальне значення має морфологічне дослідження органа у класово-видовому аспекті залежно від рухової активності тварин та перебування їх на тій чи іншій сходинці філогенетичного становлення.

Важливою характерною анатомічною ознакою для тварин кожного виду є форма органа. За результатами наших органометричних і гістологічних досліджень, для пойкилотермних тварин класу Риб та Рептилії характерна видовжена форма селезінки: овально-

видовжена (сом звичайний) або видовжена (ящірка зелена), що визначили й інші науковці [138]. Для жаб притаманна сферична або еліпсоподібна форма, що збігається з результатами інших досліджень [59]. У тварин класу Птахи форма селезінки різна: округла, еліпсоподібна у курей, що також зазначено в працях інших дослідників [22] та видовжена у – голуба. У різних таксономічних груп ссавців селезінка має варіабельну форму залежно від виду тварин [51, 66-68, 128]. Так, найбільшу варіативність щодо форми селезінки ссавців серед свійських тварин мають вівці. У них селезінка, залежно від індивідуальних особливостей, трикутна, еліпсоподібна, трикутно-еліпсоподібна, трапецієподібна, про що також вказують інші науковці [21, 410]. Селезінка великої рогатої худоби, коней, свиней, кролів має, як правило, за своїми параметрами видовжену форму, що вказано і в наукових працях інших дослідників [10, 18, 11, 410]. Важливе значення для визначення форми селезінки є індекс її розвитку (рис. 3.1). Відповідно до показників ІРС, значення яких складає до 25 %, селезінка визначається як вузька та сильно видовжена, за ІРС від 26 % до 64 % форма визначається як видовжена, за ІРС 65 % і більше – як округла. Тому, відповідно до отриманих нами значень, форма селезінки голуба, кроля, свині класифікується як вузька та сильно видовжена; у курки та жаби вона округло-видовжена (еліпсоподібна), сферична, у решти тварин – видовжена.

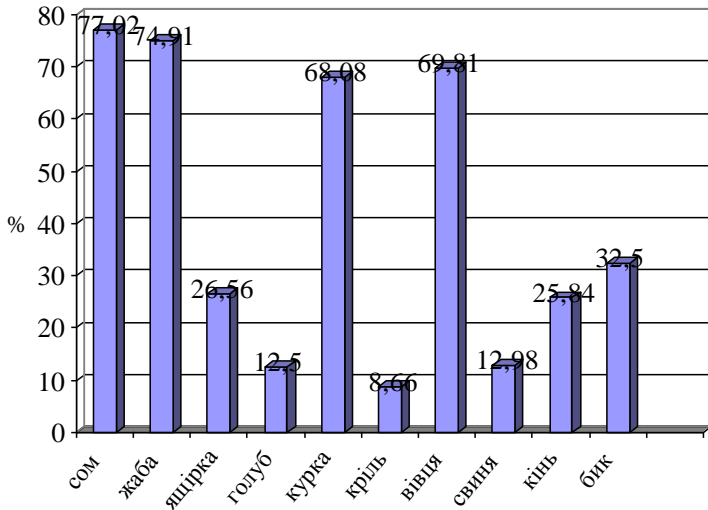


Рис. 3.1. Значення індексу розвитку селезінки у хребетних тварин

Коццаев А. Г. зі співавт. (2016) визначали ІРС у курей, що не становить суттєвої різниці з нашими результатами [27].

Анатомічна будова, зокрема, форма впливає на кровопостачання органу. І сьогодні велике значення приділяється кровообігу в селезінці [411]. Нашими дослідженнями показано особливості кровопостачання органу: вхід через ворота артерії, її розгалуження в органі на трабекулярні, лімфоїдного вузлика, периартеріальних лімфодних піхв, пульпарних, збір крові та вихід її через селезінкову вену, що описано й іншими науковцями [412, 413]. Особливості, які ми встановили, залежать від форми органу: чим довший орган, тобто чим менше значення ІРС, тим більше воріт

міститься в органі, інколи їх кількість сягала 4 у кроля та свині.

Морфотопографія селезінки, за результатами наших досліджень, залежить від класу, виду тварин, умов їх перебування у навколишньому середовищі та, відповідно, морфофункціонального стану організму. Так, селезінка у пойкилотермних тварин, зокрема, у сома звичайного, знаходиться у черевній порожнині вздовж кишечника, у жаби озерної та ящірки зеленої прилягає до тонкої кишки. У теплокровних тварин класу Птахи, відповідно у голуба та курки, селезінка міститься між залозистою і м'язовою ділянками шлунку, у ссавців орган знаходиться в лівому підребер'ї. Такі результати збігаються з дослідженнями інших науковців стосовно топографії селезінки сома [96-98], жаби озерної [59, 181, 367], ящірки [99], курей [22, 63, 222], ВРХ [21, 71], кролів [10, 18, 142], коней [21], свиней [166, 414, 415] та овець [21, 410].

Важливим органометричним показником того чи іншого органа, що вказує на його морфофункціональну зрілість, є абсолютна маса [1]. Її значення у тварин, як правило, залежить від віку, класу, виду, статі, породних особливостей, фізіологічного стану тощо [8, 18, 21, 22, 64, 166]. За нашими даними АМ селезінки у досліджуваних тварин різні: у сома звичайного – $(1,71 \pm 0,02)$ г, жаби озерної – $(0,0770 \pm 0,0157)$ г, ящірки зеленої – $(0,0168 \pm 0,0059)$ г, голуба сизого – $(0,0536 \pm 0,0044)$ г, курки – $(2,741 \pm 0,224)$ г, кроля – $(1,722 \pm 0,201)$ г; вівці – $(90,2321 \pm 0,8156)$ г; свині – $(290,65 \pm$

9,07) г; коня – (1701,476 ± 7,929) г; бика – (756,72 ± 5,508) г.

Відносна маса селезінки у досліджуваних тварин була прямо пропорційна АМ органа і масі тіла тварин. Вона є важливим макрометричним показником, який залежить від екологічних умов, впливу різних чинників та є маркером дії на організм свійських тварин умов утримання, годівлі [1, 21, 22, 65, 71, 166, 242, 329, 410], періоду нерестування риби [416] тощо. До того ж, ВМ селезінки (або так званий лієнальний індекс) є надійним критерієм в екологічному моніторингу довкілля [271]. За результатами наших досліджень, ВМ селезінки у ссавців найбільшою була у коня (0,478±0,0032 %), а найменшою – у кроля (0,039 ± 0,0048 %) (рис. 3.2). У пойкилотермних тварин найбільшою ВМ була у жаби озерної – (0,1170 ± 0,0215) %, що можливо пов'язане з морфофункціональним станом селезінки (див. рис. 3.2).

Результати наших даних щодо відносної маси селезінки у дослідних тварин є подібними до отриманих даних інших науковців. Так, показники ВМ селезінки у сома та інших представників класу Риби [416, 417], курки [22, 27], кроля [10, 142], вівці [410, 418] узгоджуються з результатами наших досліджень. Таким чином, за результатами наших досліджень та наукових даних інших дослідників, значення ВМ селезінки є характерною ознакою для кожного класу, виду та породи тварин. Вони залежать від комплексу факторів: віку, умов утримання, годівлі, географічного розташування тощо.

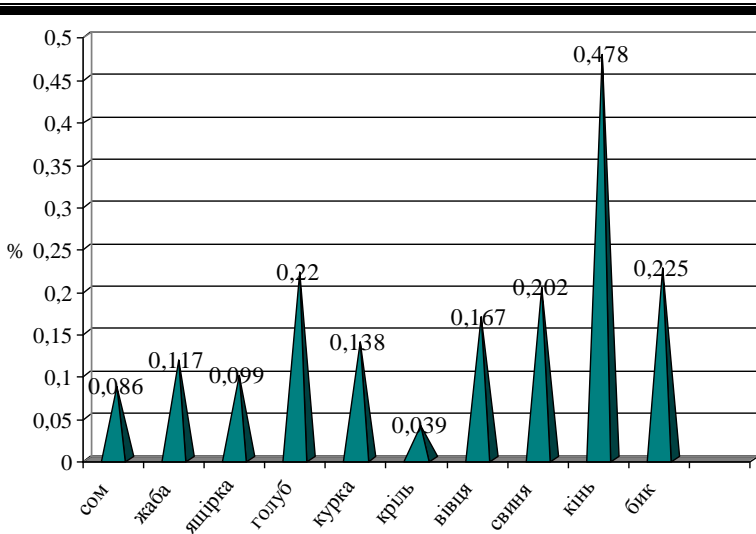


Рис. 3.2. Відносна маса селезінки хребтних тварин

Значну увагу впродовж багатьох років, згідно з аналізом літературних джерел, науковці приділяють дослідженню мікроархітектоніки селезінки [1, 7, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 15].

Мікроскопічна будова селезінки утворена пульпою і сполучнотканинною строюю [7, 51, 127].

За результатами наших досліджень [382-409] та даними інших науковців [6, 15, 21, 32, 51, 57, 63, 72, 112, 419, 420] паренхіма і строма селезінки являють собою єдине ціле. При цьому, сполучнотканинна строма надає органу відповідної форми, забезпечує тісний контакт між клітинами пульпи, створює сприятливе біологічне середовище, в якому паренхіматозні клітини здійснюють свої функції [10, 12]. Крім того, у стромі галузяться кровonosні судини,

що забезпечує обмін речовин, доставку судинним руслом поживних речовин і транспорт продуктів метаболізму [119]. До того ж, строма виконує опорну, фіксує і амортизаційну функції [10, с. 57; 52, 127, с. 240–241].

Сполучнотканинна строма включає капсулу і трабекули [10, 57, 51, 129], які функціонально та структурно поєднані [119]. Згідно з сучасними дослідженнями до неї ще відносять ретикулярний каркас червоної пульпи і лімфоїдних вузликів, піхвові оболонки судин [18]. У птахів опорно-скоротливий апарат селезінки складається з оболонки селезінки, капсули, трабекул [63, 222, 321].

Згідно із результатами проведених нами гістологічних досліджень, капсула селезінки у тварин добре розвинена, вона складалась з еластичних і колагенових волокон, між якими знаходилися фіброласти та невелика кількість гладких м'язових клітин, які утворюють пучки. Капсула і трабекули взагалом утворені щільною волокнистою сполучною тканиною. Водночас особливістю гістологічної будови ОСА селезінки сома є те, що у сполучній тканині капсули і трабекул переважають еластичні волокна. У жаби озерної є свої особливості щодо будови ОСА органа. Так, чітко сформована капсула і трабекули не мають структурної єдності, як у теплокровних тварин. До того ж, сформована капсула не дає початку розвитку трабекул. Виявляють лише пульпарні трабекули, які представлені судинними і сполучними видами. Капсула

ящірки, а також птахів складається з двох шарів: зовнішнього (еластичного) і внутрішнього (м'язового). Трабекули у цих тварин представлені лише пульпарними, серед яких домінують судинні і сполучні. Притому, судинних трабекул знаходиться майже в 4 рази більше, ніж сполучних. Крім того, у всіх трабекулах селезінки курей пучки міоцитів розвинені слабо, а радіальні трабекули відсутні. Таким чином, гістоархітектоніка ОСА селезінки сома, жаби, курки має характерні особливості для кожного виду особливості, які збігаються з даними інших науковців [22, 96, 144].

Особливістю будови капсули селезінки ссавців, відповідно до проведених нами гістологічних досліджень, є те, що вона складається з 3 шарів: зовнішнього, середнього та внутрішнього. Зовнішній шар характеризується щільністю колагенових волокон. У середньому шарі містяться великі фібрилярні пучки, вертикально розташовані стосовно зовнішнього шару. Внутрішній шар представлений пухкою сполучною тканиною. До того ж, у глибині капсули знаходилося вже більше еластичних волокон і менше колагенових, а в поверхневому шарі капсули колагенові волокна більш товсті, причому чіткої межі між шарами немає. Згідно з аналізом наших морфометричних досліджень, найбільшу площу займає середній шар, частка якого становить від 31 до 46 % від загальної площі капсули. У коня, порівняно з іншими ссавцями, м'язові волокна капсули селезінки утворюють добре розвинений

м'язовий шар. У капсулі селезінки, крім виявлених нами гістоструктур, також розташовуються кровоносні і лімфатичні судини, нервові сплетіння. Отримані нами дані щодо будови капсули селезінки ссавців не суперечать, а навпаки, деякою мірою збігаються із дослідженнями Комахідзе М. Е. (1971) [7], Сорокіна зі співавт. (1989) [119], Федоровської Н. С. зі співавт. (2011) [10], Вишневської Т. Я., Абрамової Л. Л. (2013) [18]. Водночас детальний аналіз гістологічної будови ОСА у досліджених тварин класу Ссавці показав, що гладка м'язова тканина у сполучно-тканинній основі селезінки найкраще розвинена у коня і найменше – у кроля.

Товщина капсули у пойкилотермних та гомойкілотермних тварин у різних ділянках селезінки неоднакова. Найбільше вона розвинена у воротах органа і досягає значення 40 мкм у сома, 66,4 мкм – жаби, 91,3 мкм – ящірки, 30,25 мкм – голуба, 173,25 мкм – курки, 672 мкм – вівці, 589,3 мкм – свині, 83,00 мкм – кроля, 373,5 мкм – бика, 522,9 мкм – коня. Водночас потовщення зустрічалися по всій її поверхні і становили, відповідно, від 33,2 до 51,6 мкм у жаби, 41,5-74,7 мкм у ящірки, від 18,47 до 24,75 мкм у голуба та від 98,36 до 137,26 мкм у курки, 290,5-332 мкм у бика. На нашу думку, максимальна товщина капсули в ділянці воріт зумовлена надходженням до неї кровоносних та лімфатичних судин. Крім того, виявляли нерівномірні потовщення в окремих ділянках капсули, які досягали значення 37,5 мкм (сом), 448 мкм

(вівця), 257,3 мкм (свиня), 78,6 мкм (кріль). Проте на вісцеральній поверхні селезінки товщина капсули була найменшою, відповідно, 6,56 мкм у жаби, 8,3 у ящірки, 11,13 мкм у голуба та 11,30 мкм у курки, у кроля – 4,98 мкм, у коня – 33,2-132,8 мкм, у бика – 41,5 мкм. При цьому, середнє значення товщини капсули селезінки становило $(21,85 \pm 7,44)$ мкм у сома, $(19,37 \pm 4,45)$ мкм у жаби, $(34,16 \pm 5,78)$ мкм у ящірки, $(19,25 \pm 3,89)$ мкм у голуба, $(66,33 \pm 37,04)$ мкм у курки, $(193,86 \pm 107,84)$ мкм у коня, $(40,70 \pm 15,83)$ мкм у кроля, $(183,61 \pm 25,07)$ у бика. Показник товщини капсули селезінки свині мав нерівномірні значення і коливався в межах від 16,6 до 124,5 мкм, а відтак її середнє значення дорівнювало $(68,53 \pm 38,45)$ мкм. Відносна площа капсули найменша у дослідних тварин була у курки $((0,65 \pm 0,23) \%)$, а найбільша – у коня $((5,72 \pm 0,44) \%)$, що пов'язано з морфологічним станом селезінки та розвитком власної імунної системи організму тварин (рис. 3.3).

Таким чином, за результатами наших гістологічних та морфометричних досліджень слід зазначити, що гістоструктура капсули у дослідних тварин має типову будову, але відрізняється морфометричними даними. Це значною мірою узгоджується з результатами інших науковців [21, 63, 142], що пояснюється місцем знаходження тварин у філогенетичному ряді та перебуванням у певному середовищі існування, а також умовами утримання і годівлі свійських тварин.

Подібні результати морфометрії були виявлені щодо оцінки розвитку і ОСА селезінки у дослідних тварин. Так, опорно-скоротливий апарат селезінки мав найбільшу відносну площу у коня ((13,64 ± 1,13) %) і найменшу у курки ((3,02 ± 0,95) %) (рис. 3.3).

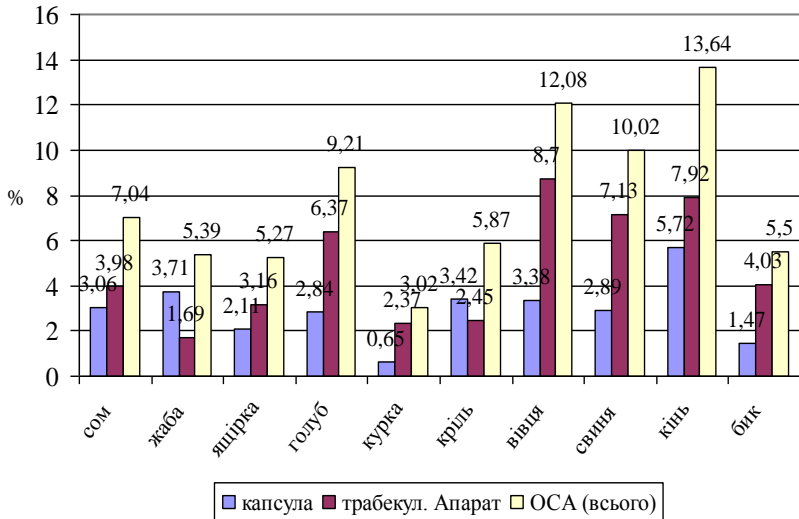


Рис. 3.3. Відносна площа опорно-скоротливого апарату селезінки тварин

При цьому частка трабекулярного апарату в ОСА переважала у більшості тварин, за винятком жаби і кроля. Притому, трабекули в основному склалися зі щільної сполучної тканини та містили у своїй мікроскопічній будові велику кількість колагенових і еластичних волокон, місцями – гладкі м'язові клітини. Трабекули чітко класифікувались на судинні, сполучні і радіальні. Основна форма трабекул була видовжена та овальна залежно від зрізу гістопрепарату (рис. 3.4).

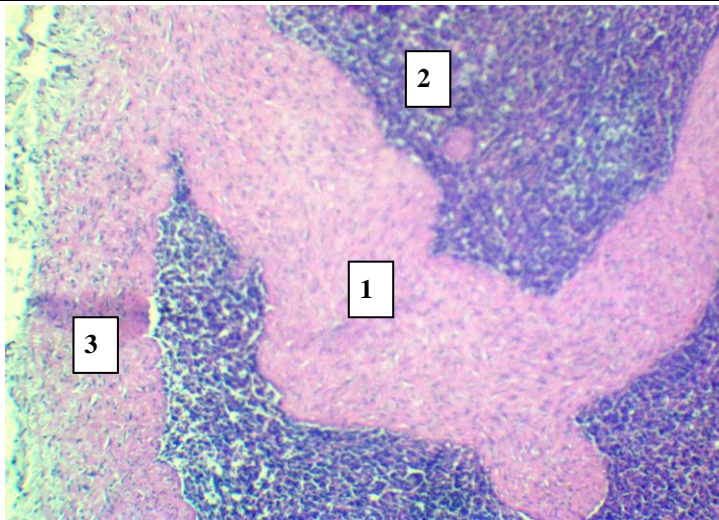


Рис. 3.4. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки вівці: 1 – радіальна трабекула; 2 – паренхіма; 3 – капсула. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 56$

Водночас у птахів, ящірки та жаби капсулярних трабекул майже не виявляли, до того ж слабкий розвиток вони отримали у риби та кроля. У коня і свині, у яких внутрішній шар капсули селезінки, на відміну від інших тварин, представлений циркулярним і поздовжнім шарами міоцитів, від капсули всередину органа відходили трабекули, у складі яких пучки міоцитів були орієнтовані за їх напрямком. За результатами морфометрії, такі трабекули мали товщину ($372,55 \pm 7,367$) мкм та ($117,39 \pm 6,337$) мкм відповідно. Вони були розташовані на короткій відстані одна від одної, мали однакову товщину по всій довжині та з'єднувалися між собою. Подібні результати

спостерігали і у бика, проте такі трабекули, довжина яких становила $(141,71 \pm 11,371)$ мкм, відходили від капсули дуже рідко і, відповідно, ближче до центру органа вони ущільнювалися та потовщувалися $(200,82 \pm 19,063)$ мкм). Подібні дані були отримані Вишневською Т. Я, Абрамовою Л. Л. (2010), яка вказувала, що у вівці і бика трабекули, які відходили від капсули, значно потовщені порівняно з трабекулами, які зустрічаються у гістоструктурі органа [128].

У макроеволюційному плані, за переходу тварин від водного до наземного середовища існування, важливого значення набуває дослідження селезінки як органу імунного захиста у риб, амфібій, рептилій, птахів та ссавців. Різним аспектам мікроструктурної організації селезінки останнім часом приділяють велику увагу дослідники у всьому світі. Особливий інтерес становляють роботи, присвячені лімфоїдній тканині селезінки, що забезпечує клітинні кооперації, необхідні для здійснення імунної відповіді [420]. За даними Пилипець А. З. (2014), ознакою морфофункціональної зрілості селезінки є наявність в її структурі значної кількості лімфоїдної тканини та утворення лімфоїдних вузликів [188]. Тому особливого значення набуває дослідження лімфоїдної тканини – білої пульпи, що сформована лімфоїдними вузликами та периартеріальними лімфоїдними півхами. Вже відомо, що біла пульпа за кількістю лімфоїдних вузликів і їх будовою у тварин різних таксономічних груп має характерні особливості, які корпоративно зі

структурою стромы характеризують функціональні властивості органа [1, 10, 20, 21, 137]. Саме в ускладненні структури ЛВ селезінки хребетних тварин еволюційний підхід надає змогу встановити закономірності розвитку та формування імунної відповіді. За нашими даними, у пойкилотермних тварин та птахів у ЛВ виділяється лише ПаЗ, у ссавців диференціюється вже чотири зони (ПаЗ, СЦ, МанЗ, МЗ) (рис. 3.5), які відрізняються морфометричними параметрами на клітинному і тканинному рівнях [385-397, 404].

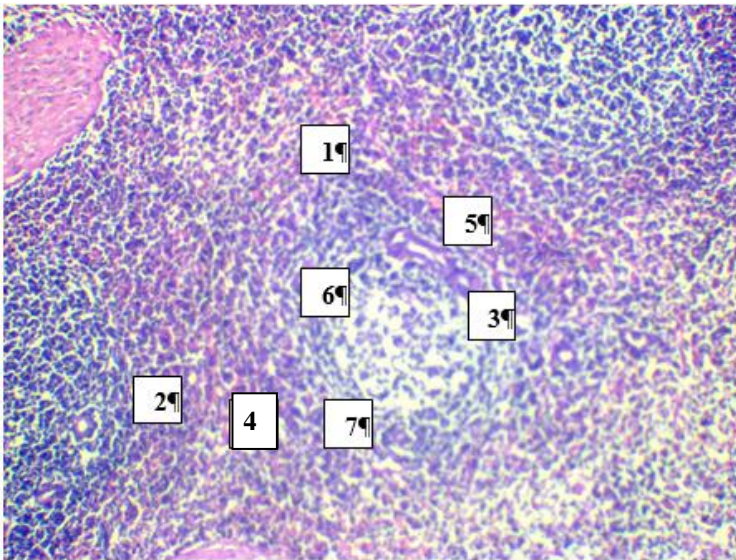


Рис. 3.5 – Фрагмент мікроскопічної будови селезінки вівці 20-ти місячного віку: 1 – лімфоїдний вузлик; 2 – червона пульпа; 3 – центральна артерія лімфоїдного вузлика; 4 – світлий центр; 5 – периартеріальна зона; 6 – мантійна зона; 7 – маргінальна зона. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 70$

Морфометричні дослідження на клітинному та тканинному рівнях і математичний аналіз отриманих результатів одержали визнання як точні та об'єктивні методи у морфології. У результаті таких досліджень нами були встановлені деякі закономірності. Для цього були обчислені як відносні площі БП, основних складових ЛВ та ПАЛП білої пульпи селезінки, так і співвідношення між ними (рис. 3.6; 3.7) та їх морфометричні параметри.

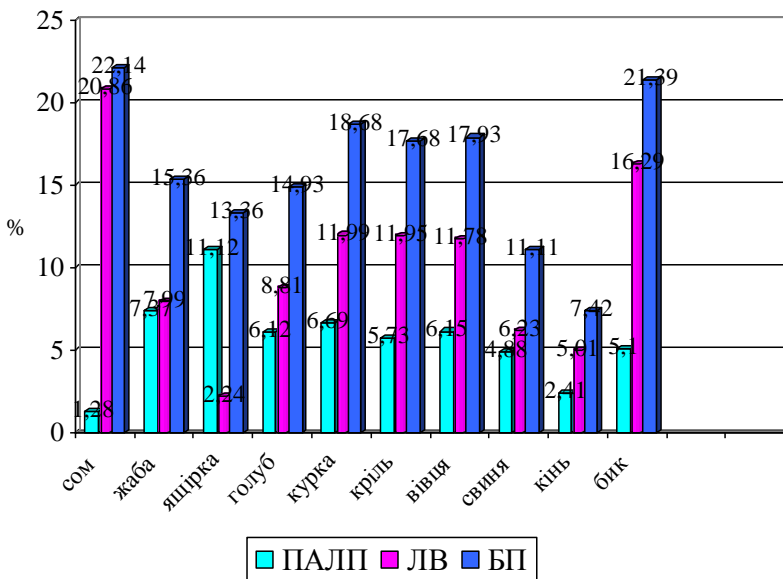


Рис. 3.6. Відносні площі білої пульпи та її складових у тварин

Аналіз отриманих нами результатів показав, що найбільшу відносну площу біла пульпа мала у сома, бика та кроля, найменш розвинена – у коня, у решти тварин вона займала проміжні значення [385–397, 404].

Серед складових БП селезінки ВП ЛВ домінує у переважній більшості тварин: у сома в 16,4 рази, у жаби в 2,6 рази, у голуба в 1,4 рази, у курки в 1,8 рази, у кроля в 2,1 рази, у вівці в 1,9 рази, у свині в 1,3 рази, у коня в 2,1 рази та у бика в 3,2 рази, однак у ящірки переважає ВП ПАЛП над ВП ЛВ у 5 разів (див. рис. 3.6). Враховуючи показники розвитку білої та червоної пульпи селезінки сома звичайного, можна зробити висновок, що вона виконує функції кровотворення, депонування крові, імунного захисту.

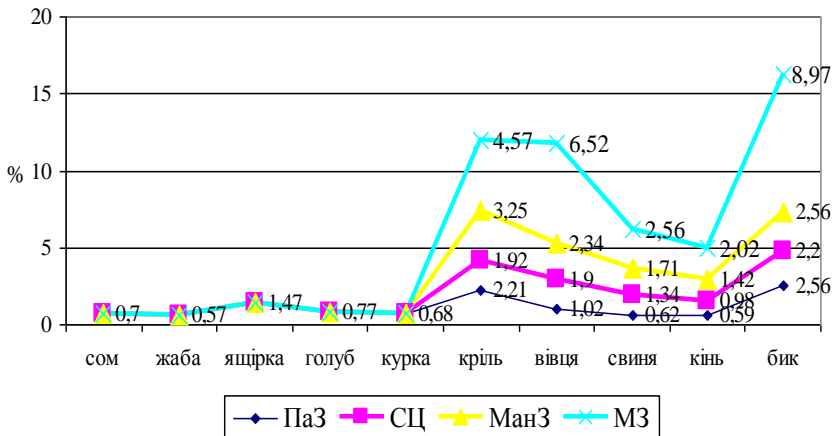


Рис. 3.7. Відносна площа структурних складових лімфоїдних вузликів тварин

Ознакою функціональної зрілості селезінки, на думку деяких авторів, є сформованість лімфоїдних вузликів, які з'являються залежно від віку тварин внаслідок антигенного подразнення [20, 21, 51, 71]. Такі ЛВ вже мають чітко сформовані світлі центри, МЗ, МанЗ, ПаЗ [21, 51]. За нашими даними, відносна площа

світлого центру ЛВ БП найбільш розвинута була у бика, найменше – у коня. Серед відносної площі ЛВ відносна частка СЦ виявилася найбільшою у свині (21,51 % ВП ЛВ) і найменшою – у бика (13,5 % ВП ЛВ). Мантийна зона, як правило, мала вигляд щільного лімфоцитарного обідка навколо світлого центру і периартеріальної зони. Найменшого розвитку, порівняно з іншими тваринами, вона отримала у коня (див. рис. 3.6), проте у структурі лімфоїдних вузликів найменшу частку – 15,72 % ВП ЛВ вона має у бика, у свині – 28,38 % ВП ЛВ, що склало найбільшу частку цієї зони у структурі ЛВ [104, 385–387, 393, 404]. Маргінальна зона близько 40 % у структурі ЛВ займає у свині, коня, кроля. У вівці і бика цей показник становить близько 55 % (див. рис. 3.7).

Периартеріальна зона має найменшу відносну площу до загальної площі лімфоїдного вузлика: до 1 % у свині, коня; у вівці вона займає площу 1,02 %; 2,56 % – у бика та 2,21 % у кроля. Згідно з нашими морфометричними дослідженнями, найменшу ВП ПаЗ у пойкилотермних тварин відмічали у жаби ($0,57 \pm 0,06$ %), найбільшу – у ящірки ($1,47 \pm 0,50$ %). У птахів такий показник не перевищував 0,77 % ВП БП селезінки (див. рис. 3.7).

Враховуючи діагностичні можливості морфологічних та морфометричних показників, нами була проведена гістоморфометрична оцінка морфологічних структур селезінки. Таке кількісне морфологічне дослідження селезінки хребетних тварин

нижчих (класи Риби та Амфібії) і вищих (класи Рептилії, Птахи, Ссавці) рівнів організації з різними еколого-функціональними характеристиками за ступенем рухової активності, середовищем існування дозволило встановити певні тенденції та критерії щодо складових БП селезінки. Такими важливими морфометричними показниками є діаметр та ширина складових білої пульпи.

За результатами морфометричних досліджень встановлено, що діаметри лімфоїдних вузликів селезінки переважають у всіх тварин над шириною ПАЛП: майже у 3 рази у сома та жаби, у 2 рази у голуба, у 1,5 – у ящірки та курки; більше ніж у 3 рази у свині та більше ніж у 4 рази – у коня, кроля, вівці, бика. Серед складових лімфоїдних вузликів ширина мантийної зони найменша у свині і бика. Відповідно, діаметр периартеріальної зони найменший у коня, кроля, вівці, що узгоджується з відносними площами вищезгаданих гістоструктур (див. рис. 3.6; 3.7) [104, 389, 392, 394, 395, 397, 404].

Для вивчення імуноморфології селезінки необхідно розглянути питання формування та функціонування В- і Т-залежних зон білої пульпи. Тому такі результати, виявлені нами (діаметри ЛВ, ПаЗ та ширина ПАЛП, МЗ, МанЗ) кожного ЛВ об'єктивно демонструють ступінь розвитку ЛВ, що асоціюється з вираженістю імунної відповіді гуморального типу.

Діаметр ЛВ також надає інформацію про кількість згрупованої у них лімфоїдної тканини, що може

свідчити про ступінь гіпер- або гіпотрофії цієї тканинної структури. Для кількісної характеристики Т-клітинного лімфоїдного компонента БП важливим є аналіз динаміки ширини ПАЛП, оскільки Т-лімфоцити локалізуються переважно в межах ПАЛП (рис. 3.8).

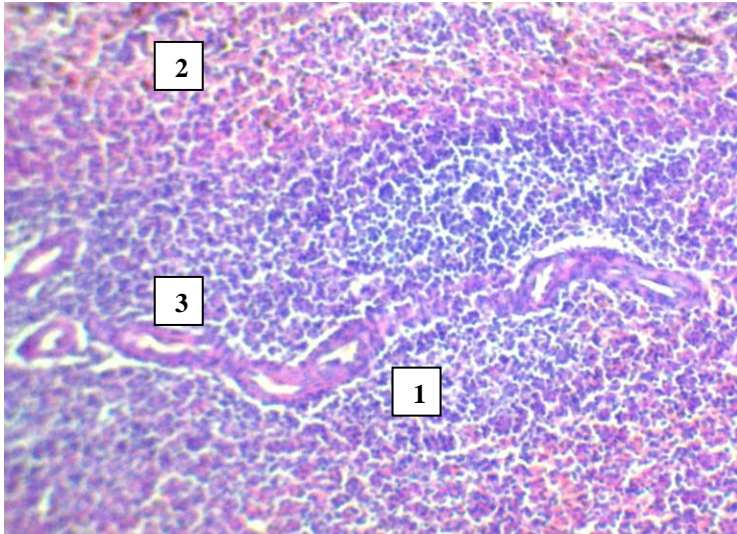


Рис. 3.8. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки вівці: 1 – периартеріальні лімфоїдні піхви; 2 – червона пульпа; 3 – артерія ПАЛП. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 56$

Разом діаметр ЛВ і ширина ПАЛП використовуються для обчислення лімфоїдного коефіцієнта, який показує співвідношення зон локалізації В- і Т-лімфоцитів. Це характеризує вираженість і співвідношення імунних відповідей гуморального та клітинного типів відповідно [378].

Згідно проведеними нами морфометричними дослідженнями, у пойкилотермних тварин та тварин класу Птахи значення ЛК не перевищує 3,0, тоді як у ссавців ці значення становлять: 5,10 у кроля, 4,12 – вівці, 3,72 – свині, 8,06 – коня та 5,11 – бика. Найменший ЛК серед досліджуваних птахів у курки (1,56), у голуба ця величина дорівнює 2,0, у пойкилотермних тварин найменше значення ЛК виявлено у ящірки – 1,84, найбільше – у жаби – 2,96 та 2,63 – у сома (рис. 3.9). Це може свідчити про еволюційний розвиток та вдосконалення гуморальної імунної відповіді у хребетних тварин.

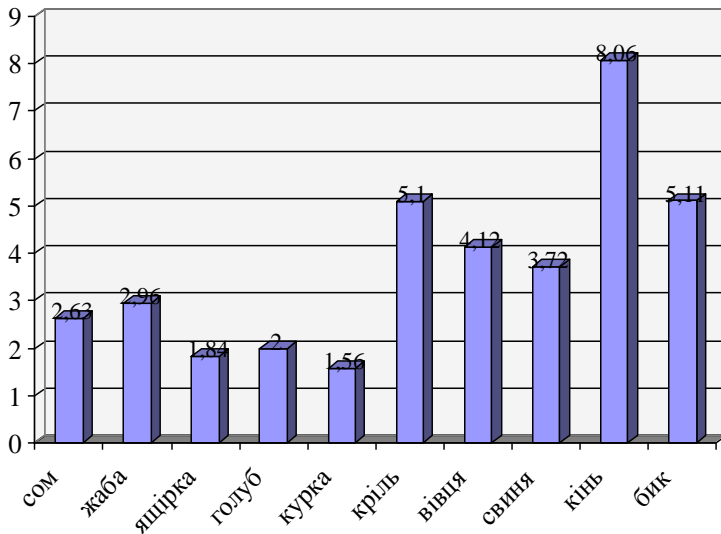


Рис. 3.9. Лімфоїдний коефіцієнт білої пульпи селезінки хребетних тварин

Важливе значення для оцінки морфофункціонального стану імунної системи у тварин

є визначення співвідношення світлого центру ЛВ до їх загальної площі, що отримало назву ГФІ. Оскільки ссавці мають вищий ступінь організації селезінки, а у пойкилотермних тварин і птахів у ЛВ СЦ відсутні, ми обчислювали ГФІ лише для ссавців, що на початку запропонував В. П. Волков (2015) для характеристики селезінки людини [378]. Такий гермінативно-фолікулярний індекс характеризує інтегральний зв'язок між складовими лімфоїдного апарату селезінки тварин та відображає розвиток світлих центрів ЛВ, що асоціюється з вираженістю імунної відповіді гуморального типу у ссавців [378], причому ГФІ характеризує розвиток СЦ і функціональний стан ЛВ, оскільки СЦ служить місцем проліферації В-лімфоцитів та їх диференціювання у плазматичні клітини. Згідно з нашими даними, ГФІ найменший у свині (53,09), найбільший – у коня та бика (67,14 і 67,15 відповідно), у кроля він дорівнює 61,21, у вівці – 58,85. При цьому, у кроля СЦ займав найменшу ВП у структурі ЛВ, а у ВП ПАЛП він був майже вдвічі меншим від ВП ЛВ. Водночас у ЛВ кроля добре розвиненою є МЗ (ВП=4,57 %), в якій розташовуються і В-, і Т-лімфоцити. У коня ГФІ був найвищим – 67,14, ЛК становив 8,06. Проте ВП ЛВ і ПАЛП були вдвічі меншими за аналогічні показники у кролів. Це означає, що у ссавців добре розвинуті обидві ланки імунної відповіді, але кожний вид тварин має свої особливості імуноморфології селезінки.

Важливим показником, який характеризує депонувальну та циркуляторну функції селезінки є відносна площа її червоної пульпи [7, 10, 51, 378].

У червоній пульпі для забезпечення цих процесів розташовується велика кількість судин різного виду та діаметра, еритроцитів. Згідно з аналізом наших морфометричних досліджень, найбільшого розвитку червона пульпа отримала у пойкилотермних тварин: ящірки, жаби, найменшого – у вівці та сома (рис. 3.10). Проведеними морфометричними дослідженнями ми визначили головні співвідношення основних структурних складових селезінки, що разом з визначенням відносної маси, відносних площ компартментів є критеріями тест-системи селезінки. Відомо, що співвідношення білої і червоної пульп непостійне і має видові (рис. 3.11–3.22), вікові особливості, а також змінюється за патологічних станів [421].

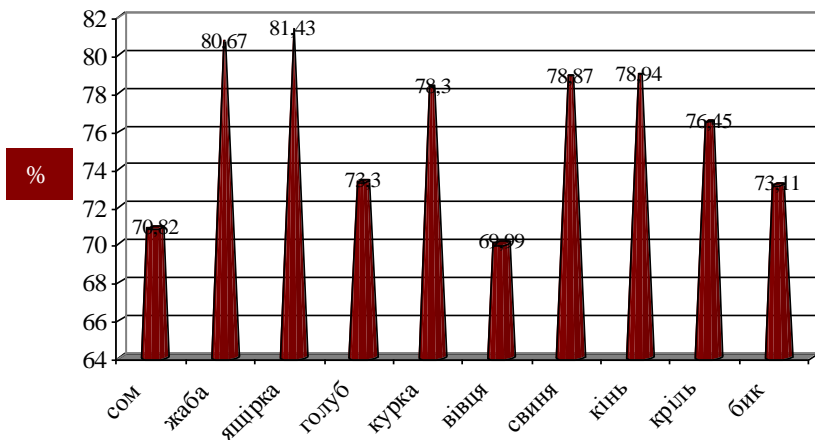


Рис. 3.10. Відносна площі червоної пульпи тварин

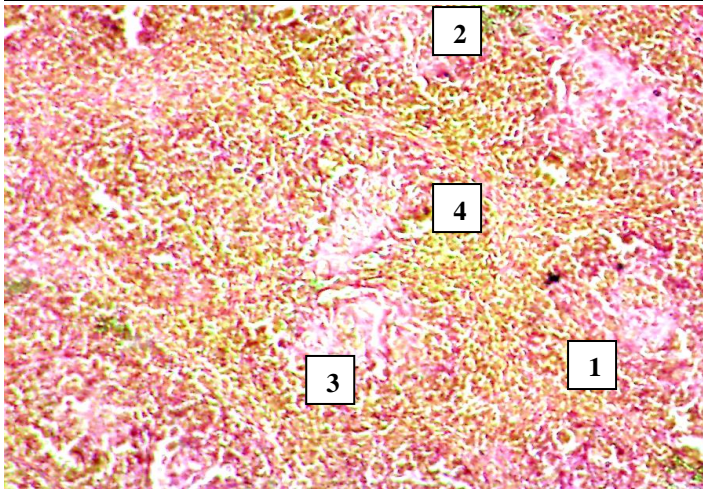


Рис. 3.11. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки сома звичайного: 1 – червона пульпа; 2 – біла пульпа; 3 – лімфатичні вузлики; 4 – центральна артерія. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 150$

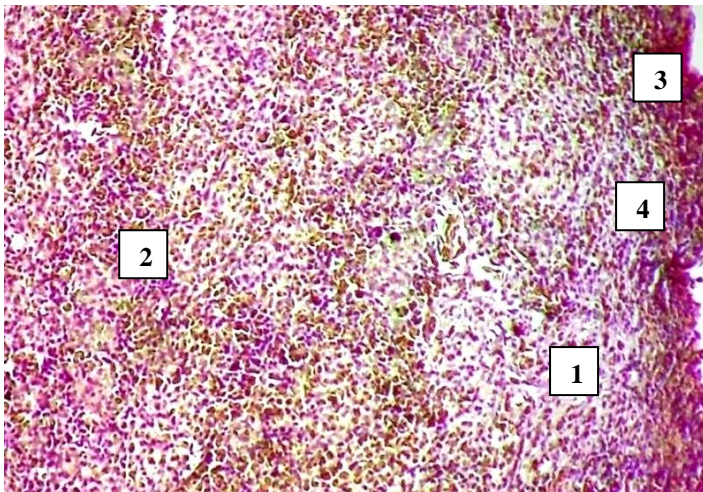


Рис. 3.12. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки жаби озерної: 1 – біла пульпа; 2 – червона пульпа; 3 – капсула; 4 – підкапсулярна зона. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 120$

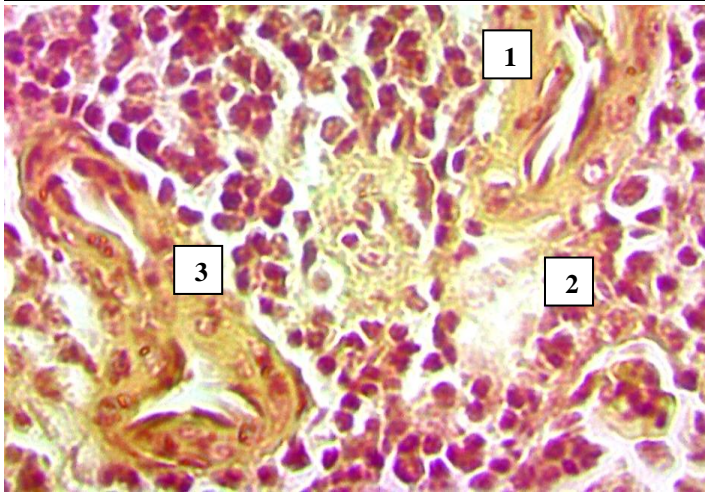


Рис. 3.13. Фрагмент мікроскопічної будови пульпи селезінки ящірки зеленої: 1 – судинна трабекула; 2 – пульпа; 3 – двосудинна трабекула. Зabarвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

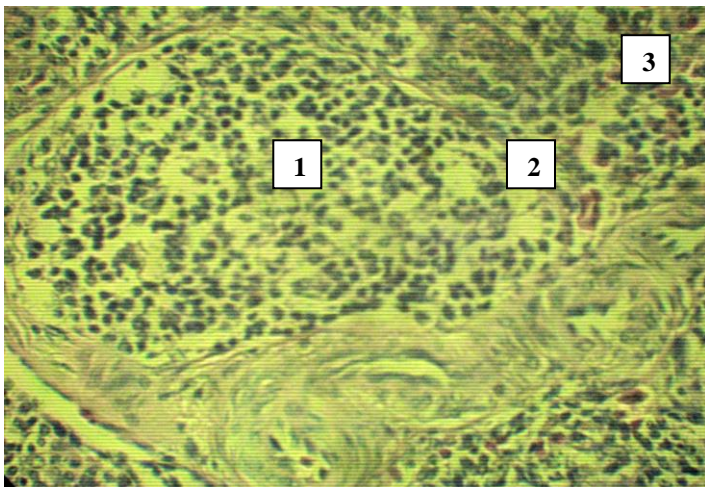


Рис. 3.14. Фрагмент мікроскопічної будови пульпи селезінки голуба сизого: 1 – лімфоїдний вузлик; 2 – периартеріальна зона; 3 – червона пульпа. Зabarвлення гематоксиліном та еозином, $\times 150$

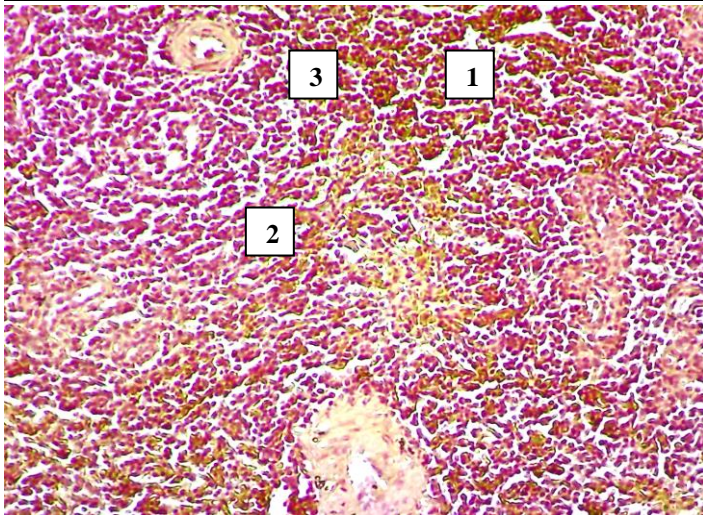


Рис. 3.15. Фрагмент мікроскопічної будови пульпи селезінки курки: 1 – червона пульпа; 2 – біла пульпа; 3 – периартеріальна зона. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 80$

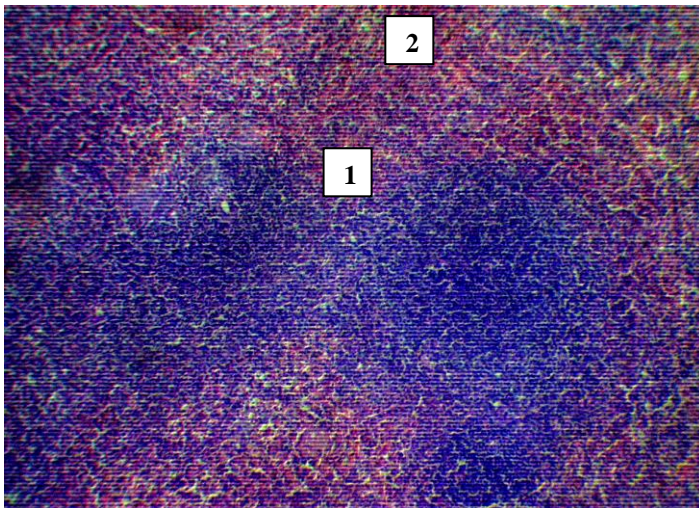


Рис. 3.16. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки кроля: 1 – конгломерати лімфоїдної тканини; 2 – червона пульпа. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 56$

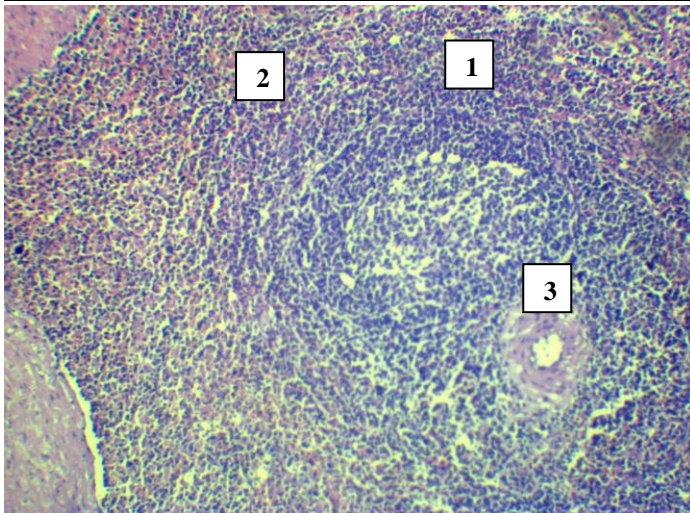


Рис. 3.17. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки вівці: 1 – лімфоїдний вузлик; 2 – червона пульпа; 3 – центральна артерія ЛВ. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 56$

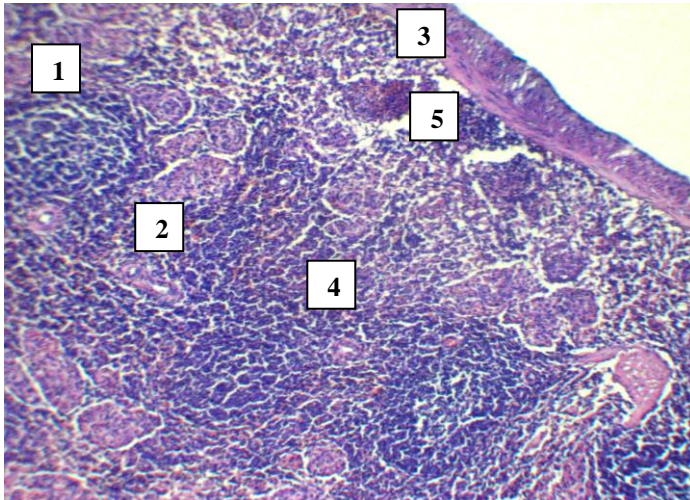


Рис. 3.18. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки свині: 1 – лімфоїдний вузлик; 2 – червона пульпа; 3 – капсула; 4 – маргінальна зона; 5 – підкапсулярна зона. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 56$

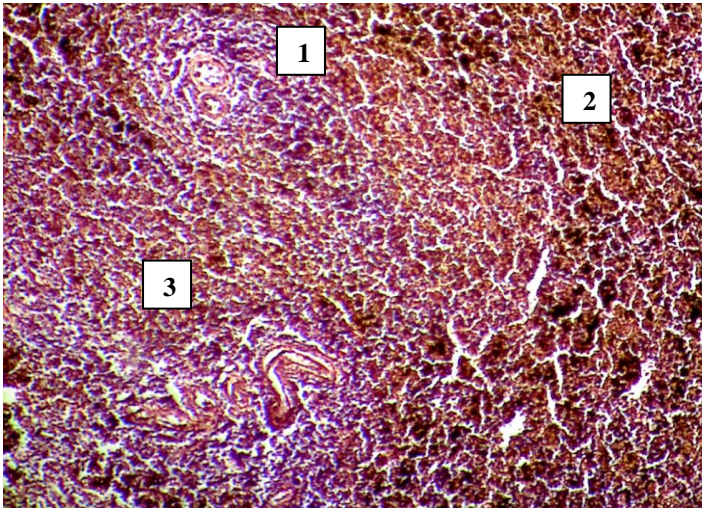


Рис. 3.19. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки коня: 1 – лімфоїдний вузлик; 2 – червона пульпа; 3 – периартеріальні лімфоїдні піхви. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 56$

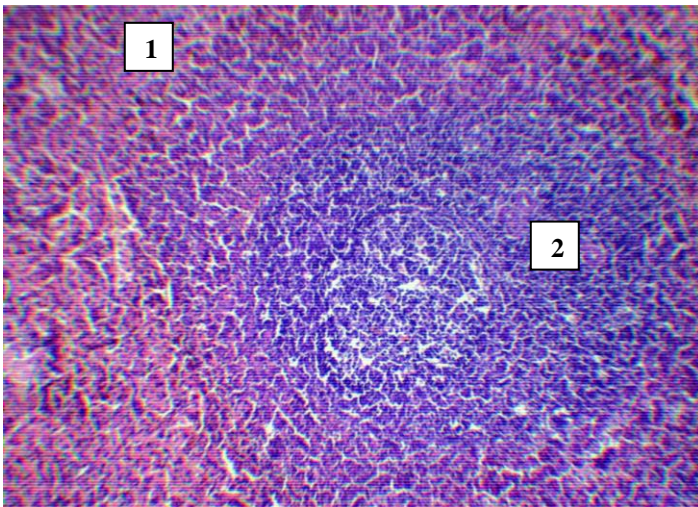


Рис. 3.20. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки бика: 1 – біла пульпа; 2 – червона пульпа. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 56$

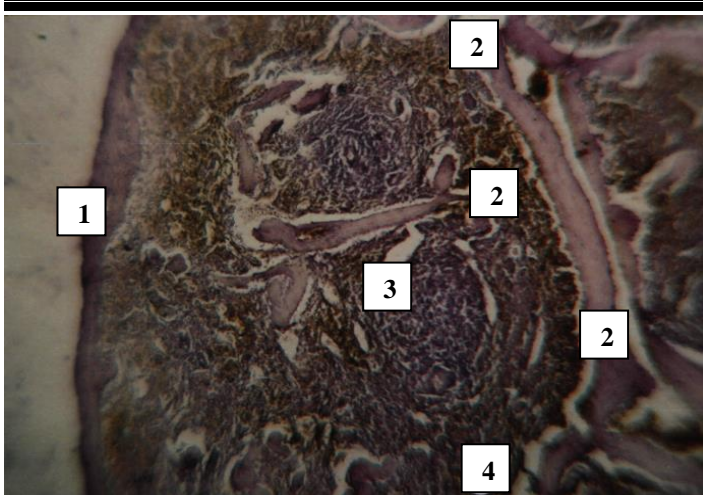


Рис. 3.21. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки собак: 1 – капсула; 2 – трабекули; 3 – біла пульпа; 4 – червона пульпа. Гематоксилін Караці та еозин. $\times 56$.

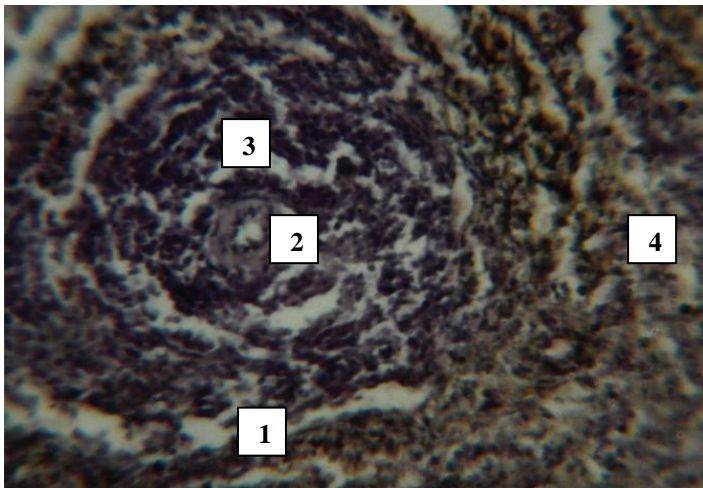


Рис. 3.22. Фрагмент мікроскопічної будови селезінки собак: 1 – лімфатичний вузлик; 2 – центральна артерія лімфатичного вузлика; 3 – реактивний центр лімфатичного вузлика; 4 – червона пульпа. Гематоксилін Ерліха та еозин. $\times 400$.

Так, на основі гістологічної та морфометричної оцінки функціональних зон селезінки виділяли чотири групи тварин [10, 137]. Перша група об'єднує тварин з їх вираженою депонувальною функцією селезінки (кінь, собака, кішка). Другу групу формують тварини із «селезінкою захисту», у яких переважною функцією органа є імунна та бактерицидна (миші, щурі). У деяких ссавців (людина, велика рогата худоба), що складають третю групу, гістоархітектоніка селезінки зумовлює як депонувальну, так і функцію захисту однаковою мірою, що дозволяє її віднести до «змішаного типу». До четвертої групи віднесені тварини тих видів, у яких селезінка розвинута слабо і функціонально малоактивна (кролик, морська свинка). Інколи класифікацію спрощують і виділяють 2 види селезінки: депонувальна (жуйні, хижаки, коні, свині) і захисна (людина, кролик) [132]. Можна виділити і такі 2 типи селезінки: резервуарна (кінь, собака) та метаболічна (людина, кролик) [7]. У першому типі переважає редукція лімфоїдної тканини, а в другому типі лімфоїдна тканина переважає над червоною пульпою [7]. Залежно від співвідношення білої пульпи і ЧП, виділяють 2 типи селезінок: імунний тип з вираженим розвитком БП; метаболічний тип, за якого значно переважає ЧП [113]. Проаналізувавши вище згадані критерії оцінки морфофункціонального стану селезінки та отримані цифрові дані, ми запропонували простіший та доступніший коефіцієнт для визначення тест-критерію органа в нормі, який характеризує імунну функцію селезінки

у ссавців. Такий тест-критерій – це відношення відносної площі білої пульпи до відносної маси селезінки (рис. 3.23).

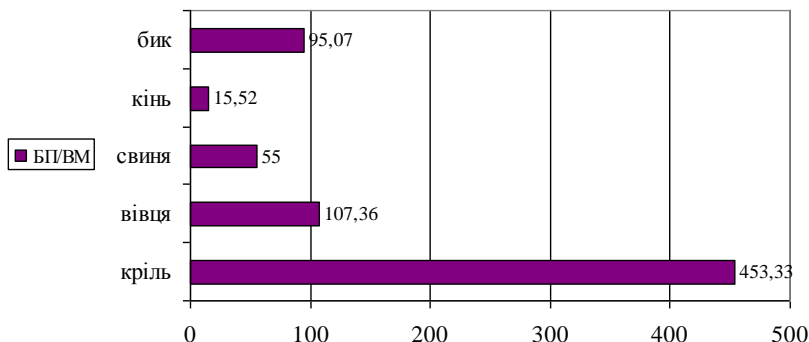


Рис. 3.23. Відношення відносної площі білої пульпи до відносної маси селезінки ссавців

Відношення БП до ВМ дозволяє чітко класифікувати селезінку ссавців за домінуючою функцією. Зокрема, за результатами наших досліджень, селезінка коня належить до депонувального типу, кроля – до імунного, свині, вівці і бика – до змішаного типу.

Як зазначено нами раніше, головна функція селезінки – формування генералізованої імунної відповіді на дію різних чинників, підтримка імунного гомеостазу, необхідного рівня адаптаційного потенціалу організму [78]. Проте взаємозв'язок імунологічних процесів зі структурною організацією селезінки вивчений недостатньо [137]. Одним з таких показників, що дозволяють поглибити знання про імуноморфологію селезінки є індекс Керногана.

Найчастіше індекс Керногана визначають для морфофункціонального стану аорти [422], оскільки він дозволяє оцінити пропускну спроможність судини. Так, зміни морфометричних параметрів за систоли і діастоли, крововтрати у бік зменшення ІК в черевній частині аорти порівняно з грудною, вказує на зниження пропускну спроможності аорти цього відділу [423]. Індекс Керногана використовують також для оцінки функціонального стану інших судин. Тому в наукових дослідженнях останніх років його обчислюють для характеристики судинного русла привушної залози [424], різних за калібром судин в залежності від автономної регуляції серцевого ритму [425], судин шлунково-кишкового тракту [426]. Встановлено, що ІК венозних судин паренхіматозних органів (легені, серце) залежить від віку людини (Nickel V.V. et al., 2016) [427]. Встановлення значень ІК є важливим і для вивчення фільтраційної спроможності селезінки та мікроциркуляції органа. При цьому індекс Керногана є важливою характеристикою судин білої пульпи, а в комплексі з морфометричними параметрами визначає стан функціональної імуноморфології селезінки. Ця величина характеризує можливість судини регулювати течію крові завдяки її безперервності і еластичності стінки [378]. Водночас визначення ІК для судин селезінки тварин не проводили. Лише фрагментарні дослідження з вивчення кількісних показників центральної артерії ЛВ ми знайшли у працях Горшкової Е. В. зі співав. (2014) [63], яка вказує її діаметр у 40-

добовому віці курей-бройлерів що становить 0,35 мкм. Проте, за нашими даними, ця величина дещо відрізняється і складає ($22,36 \pm 3,12$) мкм, що, можливо, пов'язано з породними властивостями тварин, їх умовами утримання тощо. За результатами нашого гістоморфометричного аналізу, найбільше значення ІК центральної артерії лімфоїдного вузлика і периартеріальних лімфоїдних піхв білої пульпи селезінки серед представників пойкілотермних тварин визначено у ящірки, у сома ІК був найменшим. Товщина стінки центральної артерії лімфоїдного вузлика пойкілотермних тварин у філогенетичному віці зростала від ($3,4 \pm 1,11$) мкм (сом) до ($20,47 \pm 4,46$) мкм у жаби. Водночас товщина стінки артерії периартеріальних лімфоїдних піхв у сома та ящірки мала приблизно однакові значення ($(6,25 \pm 1,12)$ мкм та ($6,22 \pm 1,06$) мкм відповідно), у жаби такий показник був майже вдвічі більшим ($(11,25 \pm 1,25)$ мкм) за такий сома і ящірки. Проте найбільше значення ІК центральної артерії лімфоїдного вузлика і периартеріальних лімфоїдних піхв білої пульпи селезінки визначено у теплокровних тварин, а саме – у курки, найменше – у коня, у якого депонувальний тип селезінки (рис. 3.24). У кроля, як представника тварин з селезінкою захисту, ІК артерій ЛВ був більшим у 1,14 раза, ніж ІК артерій ПАЛП.

Однією з основних характеристик з позиції оцінки морфофункціонального стану органа є вивчення клітинного складу селезінки тварин, зокрема, ссавців

[10, 12, 186]. Тому нами було визначено відсотковий вміст лімфо-цитів, макрофагів та зруйнованих клітин або клітин з ознаками деструкції у білій пульпі селезінки.

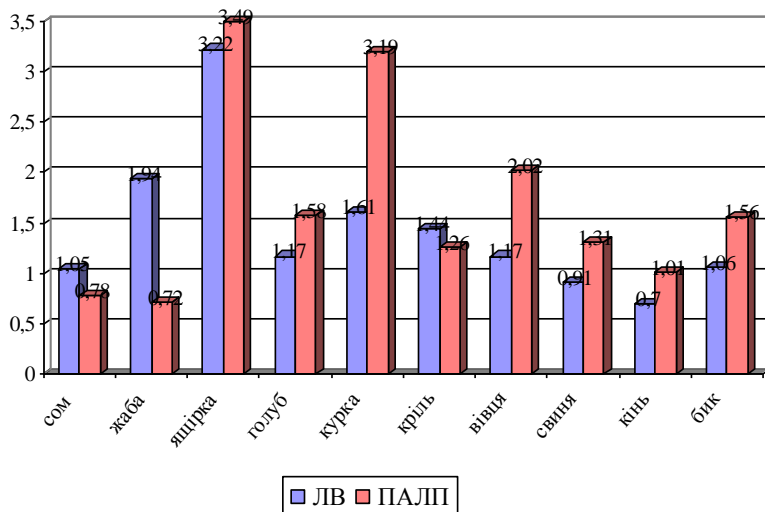


Рис. 3.24. Індекс Керногана артерій складових білої пульпи селезінки тварин

За нашими даними, найбільше малих лімфоцитів міститься у БП селезінки кроля (68,12 %), найменше серед досліджуваних ссавців – у коня (50,87 %). Середніх лімфоцитів виявлялось значно менше: від 16,70 % (бик) до 24,19 % (кінь). Найменше у цитопопуляції клітин було виявлено великих лімфоцитів, кількість яких не перевищувала 1,5 % від загальної кількості клітин БП селезінки. Наші результати досліджень щодо цитопопуляції БП селезінки стосовно вівці, коня та бика є подібними з

дослідженнями Горальського Л. П. (2000) [21]. Проте, за нашими даними, кількість середніх лімфоцитів була дещо більшою, а щодо малих, навпаки спостерігали тенденцію до їх зменшення, що можливо пов'язано з породними властивостями тварин, їх віком, умовами утримання тощо. Кількість макрофагів у білій пульпі селезінки була найменшою у свині (0,76 %) та найбільшою у кроля (1,53 %). Незначний відсоток у цитопопуляції клітин займали також і зруйновані клітини. Отримані нами результати не заперечують дані досліджень Пасюги А. зі співавт. (2012), проведеними на лабораторних тваринах (щурах), де автор визначав невелику кількість макрофагів та клітин з ознаками деструкції і найбільший вміст малих лімфоцитів у цитопопуляції БП селезінки [377].

Важливим показником морфофункціонального стану селезінки є визначення щільності або заселеності клітинами лімфоїдного ряду пульпи селезінки [377]. Тому кількість лімфоцитів ми підраховували окремо в БП і ЧП. Такий показник, а саме, відношення щільності клітинного складу БП до ЧП, характеризує домінування цієї популяції у певній структурі органа та вказує на його функціональний стан. Такий аналіз на щурах проводили Пасюга В., Гусакова В., Мамотюк Є. (2012), причому зазначали, що коефіцієнт заселеності лімфоцитами селезінки у щурів становить 1,433 і відповідно змінюється за впливу різних чинників [377]. У досліджуваних нами тварин класу Ссавці коефіцієнт заселеності лімфоцитами селезінки кроля становить

1,41; вівці – 1,32; свині – 1,39; коня – 1,52 та 1,43 – у бика. Такий показник свідчить про різну щільність розташування лімфоцитів у БП та ЧП селезінки тварин, і чим більше значення коефіцієнта, наприклад у коня, тим більша щільність лімфоцитів БП порівняно з ЧП.

Зважаючи на значні успіхи у сфері імунології та імуноморфології, донині ще залишаються недостатньо вивченими міжклітинні взаємозв'язки в органах імунної системи, що вимагає уточнень і доповнень у дослідженнях. Ця проблема залишається вельми актуальною, оскільки вивчення питань клітинного складу лімфоїдних органів за різних зовнішніх і внутрішніх впливів дозволить більш повно розкрити механізми взаємодії імунних структур. Тривалий час лімфоїдна тканина, локалізована у паренхімі селезінки, сприймалася лише у вигляді лімфоїдних вузликів, розташованих у товщі червоної пульпи. Проте лімфоїдна тканина селезінки за результатами багатьох дослідників [1, 10, 21, 51, 310, 321, 341] та за нашими даними [384, 389, 390, 396], має своєрідну структурну будову. Так, на периферії пульпарних артерій імунокомпетентні клітини утворюють кілька рядів центрично орієнтованих клітин, які, у свою чергу, формують периартеріальні лімфоїдні муфти. В утворенні еліпсоїдних макрофагально-лімфоїдних муфт, які оточують капіляри на їх шляху до синусоїдів селезінки, важлива роль належить лімфоцитам [10, 127]. Тому взаємодія лімфоїдних клітин, їх якісний і кількісний склад становляють великий інтерес для

імунологів, оскільки ці клітини безпосередньо контактують з клітинами крові і беруть участь у формуванні імунної відповіді [186]. Проте мікротопографія клітин лімфоїдного ряду, а також макрофагів, їх кількісні характеристики і відношення в елементах білої пульпи селезінки в даних літератури мають лише фрагментарний характер опису, тому важливим критерієм оцінки функціонального стану органа є дослідження клітин селезінки на ультраструктурному рівні [421].

За результатами проведеного нами електронномікроскопічного дослідження селезінки тварин, які перебувають на різних етапах філогенетичного розвитку, з'ясовано, що у кожної з них вона має свої особливості ультраструктури залежно від класу, виду тощо. Так, електронномікроскопічне дослідження селезінки *жаби озерної*, яка належить до холоднокровних тварин, показало, що вона відрізняється від селезінки птахів і ссавців, які належать до теплокровних тварин за клітинним складом та особливостями структурної організації окремих клітин. Так, лімфобласти білої пульпи селезінки порівняно із такими у селезінці птахів, особливо перепілки, не мають великих виражених ядерць. Здебільшого, разом з макрофагами, з'являються нейтрофіли з великою кількістю гранул. У деяких з них лізована плазматична мембрана і фрагменти цитоплазми разом з дрібними гранулами знаходяться у просвіті венозних синусів. У макрофагах,

разом з наявністю великої кількості первинних лізосом, що мають неактивовані ферменти, виявляють аутофагосоми, мітоаутофагосоми, фагосоми, залишкові та апоптозні тільця. Аутофагосоми, як правило, містять аномальні білки. Мітоаутофагосоми, зазвичай, формуються у результаті пошкодження мітохондрій, а залишкові тільця включають залишки кількох органел, апоптозні тільця лімфоцитів та інших клітин. У червоній пульпі кровоносні та лімфатичні капіляри мають надто стоншене ендотеліальне вистилання. Кровоносні капіляри значно менших розмірів і вистелені товстішим, ніж у лімфатичних ендотелієм, який має контакти, притаманні соматичним капілярам. Периферійні зони містять невелику кількість мікропіноцитозних пухирців. Очевидно, тут переважає парацелюлярний транспорт, який здійснюється через контакти ендотеліоцитів. До того ж, високий ендотелій посткапілярних вен селезінки жаби озерної з'єднаний простими і фокальними контактами. Вивченням структури селезінки жаб займалися й інші дослідники [433].

Вивчення ультраструктурної організації селезінки *жаби ставкової* показало, що її будова не відрізняється від такої в озерної жаби. Проте, за нашими спостереженнями, виявлено дещо більше жирових включень у цито-плазмі більшості клітин порівняно з жабою озерною, причому найбільшу кількість таких включень спостерігали у ретикулярних клітинах та макрофагах. До того ж, кількість жирових включень

корелює зі збільшенням каналців незернистої ендоплазматичної сітки. Це не випадково, оскільки у агранулярній ендоплазматичній сітці відбувається синтез ліпідів [51]. Також у ставкової жаби частіше виявляли нейтрофіли та макрофаги, які переповнені продуктами аутолізу (аутофагосомами, мітоаутофагосомами, фагосомами, залишковими тільцями). Крім того, у нейтрофілах виявляли апоптозні тільця. Також у ендотелії посткапілярних венул у великій кількості спостерігали лізосоми на різних стадіях формування (від первинних до залишкових тілець).

Електронномікроскопічне дослідження селезінки курки показало, що у білій пульпі селезінки у центрі лімфоїдних вузликів розміщені лімфобласти з великим округлим ядром, яке містить еухроматин та великих розмірів ядерця. Це свідчить про високу метаболічну активність цих клітин, а великий розмір ядерця вказує на інтенсивне формування субодиниць рибосом з подальшим їх утворенням у цитоплазмі клітин з метою синтезу ними білків для організації органел [51]. Тому у таких клітинах, як правило, переважають рибосоми, а незначна кількість мітохондрій, яка міститься у цитоплазмі цих клітин, забезпечує енергією процеси диференціювання. Слід відмітити і наявність у лімфобластах аутофагосом, утворення яких є результатом активації убіквітин-протеосомальної системи, що пов'язано з наявністю у цих клітинах аномальних білків. Останні, очевидно,

знешкоджуються у самих клітинах, а також виводяться з них за допомогою мультивезикулярних каналців, що формують двоконтурну мембрану аутофагосом і виводять їх за межі клітини. Такі ланцюжки везикул також можуть формувати канали для більш інтенсивного обміну речовин. Периферично від «світлого центру» ЛВ селезінки, а саме у «мантійній зоні», за результатами електронномікроскопічного дослідження, розміщуються більш зрілі імунокомпетентні клітини: лімфоцити (В- і Т-), макрофаги та дозріваючі плазмоцити. У трабекулах селезінки розміщені кровоносні судини, зокрема прекапіляри та посткапіляри. Перші обмежені 5–7 ендотеліальними клітинами, у яких добре розвинені органи метаболічного типу та мікропіноцитозні пухирці, які забезпечують трансендотеліальний транспорт речовин.

За нашими ультрамікроскопічними дослідженнями, селезінка *голуба*, а саме ультрамікроскопічна будова ЛВ білої пульпи, подібна до такої як у курки. Разом з тим, у лімфобластах та клітинах, які диференціюються (лімфоцити, макрофаги) зростає кількість аутофагосом та гранул, що являють собою первинні лізосоми, причому частина лімфоцитів підлягає апоптозу, утворюючи апоптозні тільця, які потім поглинаються макрофагами. Кількість таких тілець у голубів дещо збільшена стосовно інших тварин, наприклад, кролів та курей. До того ж, Т-лімфоцити, в основному, розміщуються у

периартеріальній зоні ЛВ і супроводжуються інтердигітатними – антигенопрезентуючими клітинами, які спричиняють їхню проліферацію та дозрівання. У «маргінальній зоні» ЛВ селезінки виявляли не тільки лімфоцити, а й еритроцити та еозинофіли. Крім того, з'ясовано, що особливостями артеріол селезінки голуба є те, що їх внутрішня стінка має ендотеліальне вистилання з 8–12 ендотеліоцитів, які з'єднанні простими адгезивними контактами з зонами злипання (*zonula adhaerens*).

Детальна характеристика ультраструктурної організації селезінки *перепілки* вказує на деякі відмінності її ультрамікроскопічної будови стосовно селезінки голуба, а особливо курки. Зазвичай, ядра майже всіх клітин БП селезінки перепела містять надто великі ядерця, що, очевидно, можна пояснити більшою кількістю клітин на стадії мітозитичного ділення і необхідністю збільшення субодиноць рибосом для синтезу ними білків та утворення органел у зрілих клітин селезінки перепела порівняно з попередньо дослідженими птахами. Найбільших розмірів ядерця досягають у плазматичних клітинах, які, як відомо, виробляють гамма-глобуліни [51]. Таке збільшення розмірів ядерця у клітинах селезінки перепілки характерно не тільки для лімфобластів, а й диференційованих лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів та деяких фібробластів. Більша частина таких клітин розміщена у так званих мантийній, периартеріальній та маргінальній зонах білої пульпи. У прошарках пухкої

волокнистої тканини зустрічаються фібробласти у досить активній формі, з добре розвиненою гранулярною ендоплазматичною сіткою, також присутні ретикулярні клітини, лімфобласти та лімфоцити, переважно Т-лімфоцити, які мають невелику кількість цитоплазми та поодинокі мітохондрії. Деякі ендотеліоцити центральної артерії ЛВ селезінки виконують фагоцитарну функцію і накопичують у цитоплазмі аутофагосоми, що трансформуються у залишкові тілця, включаючи ліпіди, формуючи ліпофусциновий пігмент.

У червоній пульпі селезінки перепілки переважають венозні синуси, так звані синусоїди, у вигляді великих каналів, які відрізняються від синусоїдних капілярів не тільки розмірами, а й будовою. При цьому переважають тонкі та товсті філаменти, які, очевидно, пов'язані зі скороченням цих клітин і формуванням локусів витоків, як це відбувається у лімфатичних судинах [127]. Утворення таких щілин пояснюють невеликою кількістю мікропіноцитичних пухирців, які беруть участь у транспорті. Крім того, ендотелій венозних синусів може брати участь у фагоцитозі, на що вказує наявність у ньому аутофагосом та залишкових тілець [127].

У білій пульпі селезінки *кроля*, згідно з ультрамікроскопічним дослідженням, її клітинний склад представлений лімфоцитами, макрофагами і меншою мірою плазмоцитами та ретикулярними клітинами. Серед лімфоцитів зустрічаються малі, які, за

результатами наших досліджень, мають високий ядерно-цитоплазматичний індекс, що свідчить про незначний рівень морфофункціональної зрілості малих лімфоцитів порівняно з середніми та великими. Це не випадково, тому що, на думку деяких авторів, ядерно-цитоплазматичне відношення є своєрідним та основним морфометричним показником рівня метаболізму і диференціації клітин за різних умов їх існування [127]. Вміст ядра малих лімфоцитів представлений еухроматином та кількома ядерцями. У центрі лімфоїдного вузлика, крім лімфоцитів, знаходилися лімфобласти, для яких характерним є великих розмірів ядро з кількома ядерцями. У цитоплазмі таких клітин виявляли велика кількість рибосом та полісом.

У мантийній зоні ЛВ селезінки клітинний склад дещо змінювався за рахунок наявності невеликої кількості плазмоцитів і моноцитів, останні диференціювались у макрофаги, переповнені залишками клітин крові, які закінчили свій життєвий цикл та елімінувались у макрофаги. При цьому макрофаги селезінки, значно активуючись, забезпечують підсилення метаболічної, фагоцитувальної та секреторної здатності, чим стимулюють процеси фізіологічної регенерації у селезінці. Такі процеси відбуваються шляхом поглинання старих і ушкоджених клітин та секретії чинників, які зумовлюють активацію фібробластів, що забезпечують продукцію міжклітинної речовини [51]. У червоній пульпі селезінки макрофаги поглинають

еритроцити, що гинуть, розщепляючи їх на білок і залізо у вигляді залізовмісного пігменту гемосидерину, який потім надходить у судинну систему селезінки. Про наявність аутофагосом у селезінці ссавців свідчать і результати інших науковців [127, 274].

За даними результатів наших досліджень, у цитоплазмі ендотеліоцитів судин гемомікроциркуляторного русла (капіляри, прекапіляри, посткапіляри), венозних синусів пульпи селезінки, артерій ЛВ і ПАЛП білої пульпи виявлені у невеликій кількості органели метаболічного типу. При цьому, мікропіноцитозних пухирців, які відповідають за трансендотеліальний транспорт, у ендотеліоцитах прекапілярів значно менше, ніж у ендотеліоцитах стоншених ділянок капілярів. Особливістю також є те, що ендотелій внутрішньої оболонки судин утворений неперервним шаром з 8–12 ендотеліальних клітин (неперервне внутрішнє ендотеліальне вистилання), що з'єднувались між собою адгезивними контактами у зонах злипання.

Таким чином, проведене нами електронномікроскопічне дослідження селезінки різних тварин: пойкилотермних жаби озерної та річкової, гомотермних класу Птахи – голуб, курка, перепілка; класу Ссавці – кроля свідчить про різний кількісний клітинний склад селезінки залежно від класу, виду тварин та умов перебування їх у навколишньому середовищі. При цьому, із досліджуваних тварин більше всього плазматичних клітин виявляли у

перепілки, крім того, у лімфобластах та лімфоцитах білої пульпи селезінки у ядрах таких клітин помічали досить великих розмірів ядерця. Іноді вони сягали до 4 нм. У озерної та річкової жаб, які належать до холоднокровних тварин, було найбільше нейтрофілів, причому ці клітини брали на себе функцію макрофагів і поглинали апоптозні тільця прилеглих клітин. У цих тварин досить активна аутолітична система, що визначається функцією цього органа. Його функціональна активність проявлялась як збільшенням кількості макрофагів, так і виконанням їх функції ендотеліоцитами, нейтрофілами, причому аутофагосомальна активність визначалась практично у всіх клітинах селезінки.

Великий інтерес, за ультрамікроскопічного дослідження селезінки, становить і структурна організація кровоносних капілярів. У літературі відомо, що ендотелій венозних синусів селезінки належить до ендотеліїв синусоїдного типу [127], що практично збігається з результатами наших досліджень. Проте у кровоносних капілярах білої пульпи селезінки, як і в інших судинах гемомікроциркуляторного русла, за результатами наших ультрамікроскопічних досліджень, ендотелій судин соматичного типу, тобто неперервний.

Відомо, що біла пульпа селезінки розміщена вздовж артерій, які вийшли із трабекул. У місцях, де оболонка артерії розширюється і утворюються лімфоїдні вузлики, артерія розгалужується для трофіки самого вузлика. Такі гілки деякі автори називають

вузликівими артеріями, що знову галузяться на ланки гемомікроциркуляторного русла, які потім виходять із вузлика у червону пульпу та знову діляться на 2–5 гілок, що прямують у різні напрямки і називаються китичковими артеріолами, які закінчуються еліпсоїдними капілярами [127]. Наші дані підтверджують, що вузликові кровоносні капіляри є соматичного типу. Інші ланки гемомікроциркуляторного русла лімфатичного фолікула також мають неперервне внутрішнє ендотеліальне вистилання, у якому ендотеліоцити з'єднані за допомогою простих адгезивних контактів із зонами злипання (*zonula adhaerens*).

Морфологічне дослідження філогенетичного напрямку дозволяє визначити механізми пристосування організму до умов існування та з'ясувати вплив навколишнього середовища на таксономічні групи тварин [4, 10]. Крім того, морфологічні особливості організму тварин встановлюють екологічну зумовленість у характері розвитку близьких форм і поглиблюють їх характеристику [4, 22, 25]. Важливим критерієм є дослідження екологічної оцінки якості довкілля, що одночасно дозволяє виявити ступінь та інтенсивність впливу забруднювачів, прослідкувати динаміку деградації екосистем у часі та просторі [431, 432]. Одним з сучасних і перспективних методів екологічної оцінки якості довкілля є біоіндикація, яка дозволяє виявити не тільки вплив забруднювачів, але й відобразити результати в інтегральній формі. Переваги

використання біоіндикаторів для інтегральної оцінки біосистем різного рівня складності в тому, що вони реагують не лише на окремі забруднювачі, а й на весь комплекс діючих речовин певними реакціями організму. Крім того, метод біоіндикації виявляє природні реакції організму тварин, які часто екстраполюються на людину. Всім вимогам, що висуваються до біоіндикаторів, відповідає жаба озерна (*Rana ridibunda* P.), що є широко розповсюдженим видом амфібій у Європі з великими ареалами [431] та має чіткі і зручні ознаки для дослідження, а параметри організму відображають стан локального місцезнаходження. У амфібій відсутня виражена тенденція до міграції. Тому для біоіндикації докільця пропонують використовувати різні види жаб, зокрема, ставкову [433]. За даними Лада Д. А. зі співав. (2012), безхвості амфібії, відіграючи роль консументів другого і вищих порядків у трофічних ланцюгах екосистем, швидко реагують навіть на незначні антропогенні впливи та є доступними для досліджень [434]. При цьому, як біомаркери виступають морфологічні показники, зокрема, відносна маса селезінки. Так, за результатами Спириної Е. И. (2007), Зарипова Ф. Ф., Файзуліна А. И. (2012), відбувається достовірне зниження ВМ селезінки статевозрілих особин *R. ridibunda* P., які мешкають у водоймах, забруднених важкими металами [367], урбанізованих територіях [432] порівняно з жабами, які перебувають на умовно чистій території.

Проте, незважаючи на важливість досліджень щодо цього питання [59, 431], морфофункціональні особливості організації системи імунітету у амфібій не до кінця з'ясовані. Це становить великий теоретичний інтерес, тому що амфібії представляють важливу сходинку в еволюції хребетних тварин і стоять на витоках становлення багатьох вузлових взаємозв'язків, які забезпечують особливості організації та збереження гомеостазу протягом індивідуального розвитку [59, 435]. Крім того, земноводні виступають зв'язувальною ланкою між водними екосистемами і екосистемами суходолу, що робить їх незамінними та зручними об'єктами для оцінки як водного середовища, так і наземного. Постійне перебування цих видів у певній водоймі полегшує інтерпретувати результати, оскільки стан організму буде віддзеркалювати стан локального місцезнаходження і робить його можливим в аквакультури. Проведені нами ультрамікроскопічні дослідження селезінки жаби озерної і жаби ставкової не виявили суттєвих відмінностей у цито- та гістоструктурі органа, дозволяючи тим самим рівноцінно використовувати обидва види як біондикатори для моніторингу довкілля.

Важливим напрямком фундаментальних досліджень органів кровотворення та імунного захисту є імуногістохімія. Сучасні імуногістохімічні методи дослідження створюють можливості для з'ясування стромальних взаємозв'язків в органі [134]. Крім того, імуногістохімічні дослідження дозволяють об'єктивно

з'ясувати імунореактивність організму на основі виявлення та встановлення локалізації, підрахунку кількості клітинних анти-генів, оскільки імунна система, у тому числі лімфоїдна тканина селезінки, має унікальну здатність розпізнавати антигени і специфічно реагувати на них [6, 251, 436-438]. При цьому, молекули (маркери) CD є рецепторами лімфоцитів, які відображають стан зрілості клітин та ступінь їх диференціації. Клітинну ланку імунітету характеризують CD4+ Т-лімфоцитів (Т-хелпери), CD8+ (Т-кілери або цитотоксичні клітини) [6, 436]. За гуморальну імунну відповідь відповідають В-лімфоцити, для яких маркерами є CD19+, CD20+. Стало можливим імунофенотипування лімфоцитів у нормі та за патологічних станів організму, вивчення впливу на популяції різних чинників [267, 436]. Встановлено, що в Т-залежній зоні селезінки (периартеріальні лімфоїдні піхви) переважають лімфоцити популяцій CD3+ і CD4+, у незначній кількості виявляють CD8+, наявні також макрофаги, ретикулярні клітини. У зовнішніх ділянках таких піхв більш поліморфний склад, наявні популяції В-лімфоцитів. Світлий центр лімфоїдного вузлика є Т-незалежною зоною, тут розміщуються основні три типи клітин: В-лімфобласти, які діляться; дендритні клітини, які фіксують антиген і зберігають його протягом тривалого часу, та вільні макрофаги. Крім В-лімфоїдних елементів міститься невелика кількість Т-лімфоцитів, серед яких переважають CD4+, у меншій кількості є CD8+ клітини. Мантійна зона

лімфоїдного вузлика, як і світлий центр, належить до тимусонезалежної зони. У ній відбувається кооперативна взаємодія Т- і В-лімфоцитів, що зумовлює їх різноманітний популяційний склад лімфоцитів [6, 12]. Серед популяцій CD8+ Т-лімфоцитів важливими є клітини пам'яті [51]. Т-лімфоцити з кластерами CD8+ зустрічаються не тільки у білій, а й у червоній пульпі селезінки [436].

Згідно з аналізом літературних джерел, імуногістохімічні дослідження проводять, як правило, у гуманній медицині і вже починають впроваджуватись для продуктивних тварин [6, 436]. Тому перспективними та необхідними для вивчення імуноморфології селезінки є імуногістохімічні дослідження, які дозволяють вивчити розподіл Т- і В-лімфоцитів різних кластерів.

За результатами наших імуногістохімічних досліджень встановлено, що субпопуляції лімфоцитів з кластерами CD4+, CD8+, CD19+, CD20+ в пульпі селезінки голуба, курки, кроля і свині розміщувались поодинокі та дифузні, найчастіше утворювали ланцюги або скупчення.

Кількість лімфоцитів CD4+ у ПАЛП селезінки від загальної кількості популяції пульпи становила 64,44 % у голуба, 75,4 % – курки, 31,55 % – кроля та 30,73 % у свині (рис. 3.25). Решта лімфоцитів CD4+ розташовувалась у ЛВ та червоній пульпі. Встановлено, що найбільша частка лімфоцитів CD4+ у ЛВ від загальної кількості пульпи була у кроля (67,95 %),

найменша – у курки (20,87 %), у свині цей показник дорівнював 66,97 %, у голуба – 34,6 %. В білій пульпі селезінки ссавців вони розподілялись нерівномірно: найбільше було сконцентровано у ЛВ, серед складових ЛВ вагома частка розташовувалась у ПаЗ (рис. 3.26).

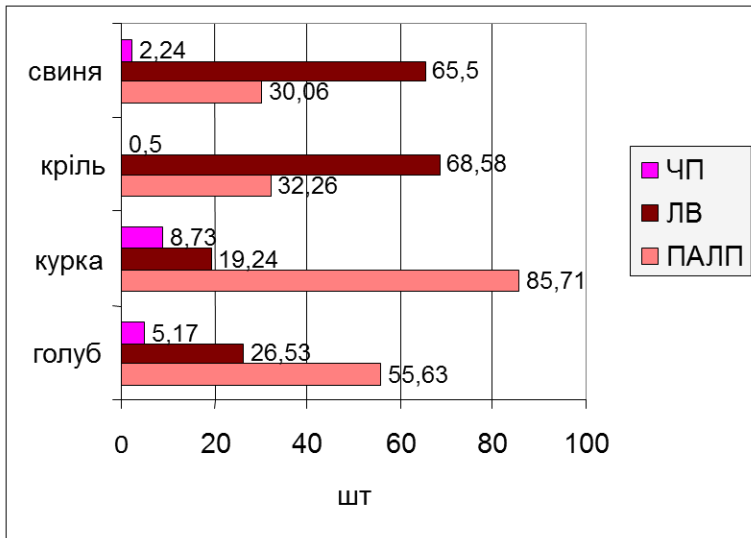


Рис. 3.25. Розподіл CD4+-лімфоцитів в селезінці птахів та ссавців

Клітини CD8+ у ссавців локалізувалися переважно в ЛВ, у птахів – у ПАЛП. Зокрема, у ПАЛП БП їх кількість становила 60,97 % у голуба і 76,81 % – у курки, решта (30,73 % і 15,93 % відповідно) у ЛВ БП. У ЛВ кроля їх кількість нараховувала 74,5 %, у свині – 60,28 %, тоді як у ПАЛП ця кількість була значно меншою і складала 24,51 % та 38,1 % відповідно.

У ЧП селезінки їх кількість не перевищувала 4,45 % у голуба, 2,8 % – курки, 1,0 % – кроля та 1,62 % – свині.

При цьому ІРІ пульпи селезінки дорівнював 2,00 у голуба, 1,85, у курки, 1,82 у кроля та 1,71 у свині.

Науковими дослідженнями Гуральської С. В. (2016) встановлено подібні дані щодо ІРІ у курей. Так, за її даними, у 110-добових курей ІРІ був >1 і дорівнював $(1,76 \pm 0,05)$ [436].

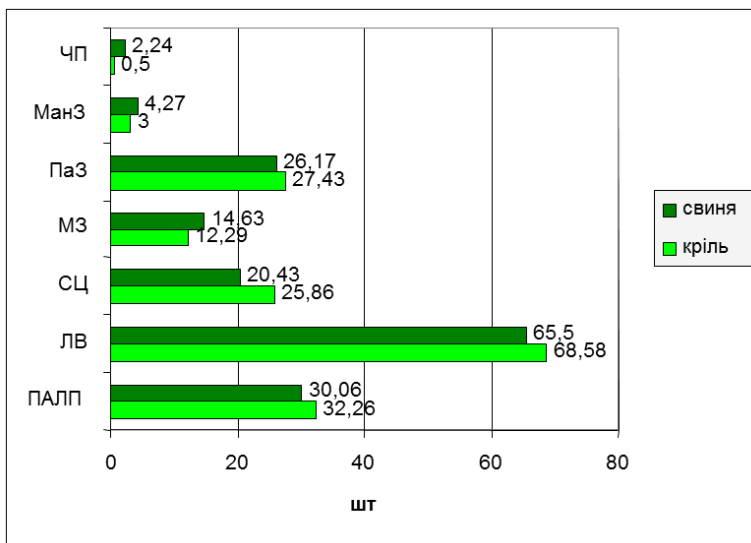


Рис. 3.26. Розподіл CD4⁺-лімфоцитів в селезінці ссавців

Серед популяцій В-лімфоцитів, за результатами наших імуногістохімічних досліджень, переважали CD20⁺-лімфоцити порівняно з CD19⁺: в зонах ПАПП селезінки у курки такі клітини займали 43,65 %, у голуба, відповідно, 18,0 %. У кроля та свині CD20⁺-лімфоцити були розподілені майже однаково (13,2 % та

13,0 % відповідно) та найбільше вони були сконцентровані в ЛВ ссавців – 86,08 % у кроля та 76,96 % у свині. Найбільша кількість лімфоцитів CD19+ знаходилась у ЛВ – 80,97 % у кроля, 77,93 % у свині, 75,19 % у курки, 74,14 % у голуба (рис. 3.27).

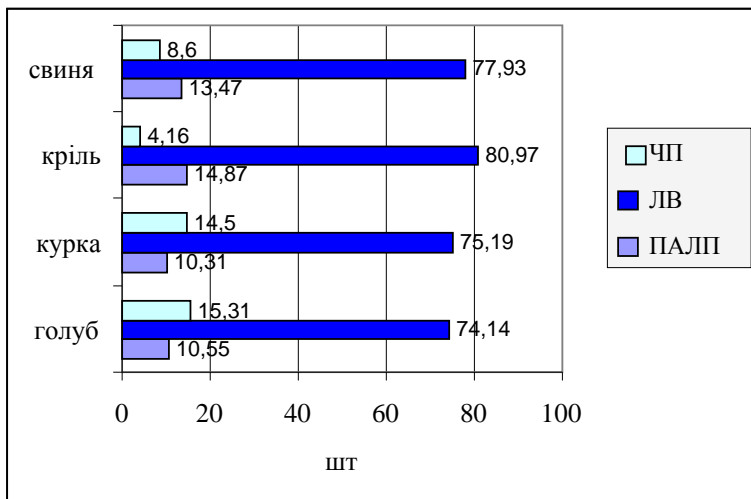


Рис. 3.27 – Розподіл CD19+-лімфоцитів в селезінці птахів та ссавців

У ЧП селезінки кількість лімфоцитів CD19+ та CD20+ була більшою за кількість лімфоцитів CD4+, CD8+ майже вдвічі. Слід зазначити, що в маргінальній зоні ЛВ БП зустрічалися всі субпопуляції у майже однаковій кількості, що зумовлено функцією кооперативної взаємодії Т- і В-лімфоцитів. Притому, кількісний аналіз субпопуляцій лімфоцитів білої пульпи селезінки тварин показує, що серед досліджуваних Т-лімфоцитів вагоме місце зай-мають CD8+. Це не випадково, тому що саме вони можуть

додатково експресуватися на дендритних клітинах [12]. Значний вміст В-клітин пояснюється особливістю первинної імунної відповіді та наявністю у значній кількості розчинних форм антигенів, які найбільше презентативні саме цим популяціям [12].

Таким чином, проведені нами морфофункціональні дослідження селезінки хребетних тварин та аналіз і порівняння їх з результатами літературних джерел не заперечують даних, отриманих іншими науковцями. Так, будова пульпи селезінки сома звичайного мала всі характерні ознаки органа та відповідала загальним даним інших іхтіоморфологів [96–98, 110, 138, 144, 167, 172, 179, 416, 417, 439]. Проте, за нашими даними, є певні відмінності у мікроскопічній будові та морфометричних показниках селезінки не лише між класами, але й між рядами, родинами, родами, видами риб. Проте інколи ЛВ селезінки у риб називають фолікулоподібні скупчення клітин навколо артерії. Проведені нами цитологічні дослідження виявили у БП селезінки сома в незначній кількості базофілів, нейтрофілів, про що свідчать і інші дослідження хрящових риб [119]. У пульпі селезінки сома також наявні меланомакрофагоцитарні центри, які відсутні у інших досліджених тварин.

Амфібії – це один з видів холонокровних хребетних тварин, які піддаються небезпечному антропогенному впливові та змінам навколишнього середовища. Зокрема, дорослі амфібії чутливі до ранавірусів і, як наслідок, у результаті дії патогену, –

істотна смертність та скорочення кількості тварин [445]. Жаби – різноманітна група хребетних тварин, які постійно зазнають загроз деградації умов існування, екологічних змін, інфекційних хвороб. Тому знання про імунну систему є важливим для збереження і заповідного відновлення популяцій [435].

Встановлений нами клітинний склад паренхіми селезінки жаби збігається з результатами досліджень Акуленко Н. М. (2008), Светашевої Д. Р., Грушко М. П. (2015) [59, 181], Bricker N. K., Raskin R. E., Densmore C. L. (2012) [157]. Проте, за результатами наших досліджень, дозріваючі клітини розташовувались поодинокі і невеликими групами з 2–3 клітин. До того ж, у пульпі органа основними були клітини гранулопоетичного і агранулопоетичного рядів, що описували і Светашева Д. Р., Грушко М. П. (2015) [59]. Крім того, дендритні макрофаги були подібні на такі у ссавців, що також було зазначено у працях Акуленко Н. М. (2008) [18]. У червоній пульпі селезінки жаби озерної спостерігали велику кількість еритроцитів, що схоже на депонування крові, як у ссавців. Це явище, на наш погляд, пояснюється особливостями умов середовища існування: за настання асфіксії вони надходять у кров. Особливістю клітинної популяції селезінки жаб є те, що пігментні клітини жаби озерної мають значну кількість гемосидерину за незначної кількості меланіну. Притому, пігментованість вигляд гістоструктури селезінки зумовлюють скупчення гемосидерину в фаголізосомах еритроцитів. При цьому

меланін може бути як фагоцитованим, так і синтезованим самою клітиною. Крім того, типовим варіантом пігментної клітини селезінки є округла форма з круглим ядром і цитоплазмою, заповненою численними дрібними гранулами. Тому для них запропонований термін “меланомакрофагальні скупчення”, котрий відображає подібність з меланомакрофагальними центрами риб і водночас стверджує, що мова йде про інші утворення. Топографічно клітини, котрі містять пігмент, у селезінці можуть знаходитись як у білій, так і червоній пульпі. Меланомакрофагальні скупчення топографічно пов’язані з синусоидами [181]. За нашими даними, сумарна площа меланомакрофагальних скупчень на зрізах селезінки становить у середньому $(1,82 \pm 0,42)$ %. Про наявність в пульпі пігментних клітин вказувала в своїх дослідженнях Акуленко Н.М. (2008) [181].

Рептилії, які також належать до холоднокровних тварин, мають унікальні фізіологічні властивості організму. Вони є єдиними ектотермними амніотами і займають центральне положення у філогенезі хребетних тварин. Плазуни беруть участь у біотичних ланцюгах, кругообігу речовин та в енергетичному балансі екосистеми [429]. Проте імунна система цих тварин вивчена недостатньо і є предметом наукових досліджень. Це зумовлено, по-перше, еволюційним вивченням становлення імунітету, по-друге, скороченням чисельності популяції багатьох з цих тварин [158]. Тому для збереження різноманітності

тваринного світу особливе значення мають комплексні еколого-біологічні дослідження на популяційному, видовому і екосистемних рівнях у різних природних зонах та регіонах. А відтак, питання про особливості та закономірності структурно-функціонального стану морфологічних параметрів організму рептилій є одні з найбільш актуальних у проблемах біологічної науки [111] і мають фундаментальне значення для імуноморфології. До того ж, рептилії є об'єктом широкого спектру екологічних досліджень та використовуються у біомоніторингу, біологічній індикації навколишнього середовища, а як біомаркери довкілля часто виступають морфологічні показники тварин, зокрема, ВМ органів тощо [111]. Нами розроблений комплексний тест-критерій органа, який крім ВМ селезінки враховував ВП її складових та співвідношення між ними. За результатами наших гістологічних досліджень, для цитопопуляції пульпи селезінки ящірки, як і інших пойкилотермних тварин, характерні пігментні клітини, але на відміну від сома й жаби, вони не утворювали центрів або скупчень, а розташовувались поодинокі. Крім того, у гістоструктурі ЛВ селезінки ящірки відсутні світлі центри, що узгоджується з дослідженнями Мананникової М. Н. (2015) [111].

Визначення морфофізіологічної норми стану організмів завжди залишається одним з найважливіших питань природознавства в біологічних, медичних, ветеринарних, токсикологічних та інших дослідженнях

[1, 4, 5, 10, 16]. Не знаючи морфофізіологічних критеріїв, сьогодні неможливо вирішувати завдання розвитку племінного тваринництва тощо. У зв'язку з цим, фізіолого-морфологічні дослідження сільськогосподарських тварин проводяться в широкому масштабі, оскільки вони необхідні для контролю над відтворенням поголів'я і оцінки впливу умов утримання, годівлі тварин тощо [6, 63, 64, 65, 71, 72, 431, 440, 441]. У своїй роботі ми приділяли велику увагу продуктивним сільськогосподарським тваринам з метою встановлення показників норми, які використовують на підприємствах з метою отримання екологічно чистої та безпечної продукції тваринництва, профілактики захворювань, підвищення продуктивної здатності. Серед досліджуваних тварин для оцінки морфофункціонального стану селезінки у порівняльному аспекті ми використовували курку, кроля, вівцю, коня, свиню, бика.

За результатами наших досліджень, у складі білої пульпи селезінки птахів ми виділяли лімфоїдні вузлики і периартеріальні лімфоїдні піхви. Про наявність у пульпі селезінки курей лімфоїдних вузликів зазначали й інші науковці [442]. Згідно з нашими дослідженнями, у лімфоїдних вузликах селезінки світлий центр відсутній, навколо центральної артерії вузлика знаходилась периартеріальна зона. Проте деякі дослідники вказують на наявність у перепелів і курей маргінальної зони [139, 436]. Згідно з морфометричними дослідженнями Лапиної Т. И,

Токарева О. И. (2011) [443], відносна площа ЛВ у курей становить 4,94 %, що дещо відрізняється від наших результатів і, можливо, зумовлено віковими особливостями (60-тижневий вік) та породними (лінія кросу РООС-308), умовами утримання (Ставропольський край). Ми у своїх дослідженнях, які збігаються з даними Фіногенової Ю. А., Зайцевої Е. В. (2009) [444], у червоній пульпі селезінки курей виявляли велику кількість еритроцитів, що може свідчити про депонування клітин крові.

Мікроскопічна будова селезінки ссавців характеризується чітко сформованою червоною, білою пульпами та опорно-скоротливим апаратом. Отримані результати наших досліджень селезінки кроля переважно збігаються з результатами інших науковців [18, 50, 142, 440]. Відсутність у структурі селезінки кроля еліпсоїдів та наявність венозних синусів, що виявлено нашими гістологічними дослідженнями підтверджуються науковими даними Вишневської Т. Я., Абрамової Л. Л. (2013) та Ю. Т. Техвер (1980) [18, 132]. На недостатній розвиток опорно-скоротливого апарату в селезінці кроля також вказують Н. С. Федоровская зі співав. (2011) [10, 11]. Згідно з даних Н. Н. Садыковой (2014) і И. М. Селезнёва (2014), відносна площа БП селезінки кроля становила 35 % [142] або 30,7 % [58] і не збігалася з результатами наших досліджень, що можна пояснити породними та віковими властивостями, умовами утримання й вирощування.

Результати наших досліджень селезінки ВРХ деякою мірою узгоджуються з дослідженнями Л. П. Горальського (2000), який вказував відносні площі БП і ЧП як 21,93 % і 73,43 % [21]. Результати наших досліджень також не заперечують результати дослідження Гавриліна П. М. (2014), який вказував відносну площу БП у 18-місячному віці ВРХ 21,5 %, ОСА у 12- місячному віці 5,32 % [137]. Проте відмінності, що не збігаються з нашими даними, можна пояснити породними особливостями тварин, умовами утримання і годівлі. За даними Газизовой А. И. (2015) [421], у гістоструктурі селезінки спостерігають злиття лімфоїдних вузликів та чітке зонування білої пульпи, зазначивши, що з віком тварин відбуваються більш помітні кількісні і якісні зміни саме у лімфоїдних вузликах. При тому, периартеріальні лімфоїдні півхи менше зазнають вікового впливу.

Онтогенез – це повторення філогенезу [4], тому ми провели дослідження селезінки бика з раннього постнатального періоду і до віку 7 років, що пов'язано з розвитком органів ІС. У процесі постнатального періоду онтогенезу бика АМ селезінки збільшується у 12,5 рази з 0,0632 кг в однодобовому віці до 0,793 кг у віці 5 років. Середній показник ВМ селезінки прямо пропорційний АМ та масі тіла тварин і у процесі постнатального періоду онтогенезу зростає від 0,103 % у однодобових телят до максимального значення 0,225 % у 30-місячному віці, а потім поступово зменшується до 0,182 % у віці 7 років. У тварин упродовж

досліджуваного періоду між АМ та ВМ селезінки зберігається тісний прямий корелятивний зв'язок, коефіцієнт кореляції має найбільше значення (0,99) у 30-місячному віці та найменше у віці 6,5 років (0,85). Мікроскопічна будова селезінки бика різних вікових груп подібна, але різниться за деякими морфометричними показниками: з віком тварин діаметр ЛВ, ширина ПАЛП зростає, частка ВП БП та судинного апарату збільшується; частка ВП ЧП зменшується. На ранніх етапах мікроскопічного рівня структури органа у селезінці ВРХ до 4-місячного віку ЛВ не сформовані. З розвитком організму продовжується та удосконалюється їх морфогенез, вони збільшуються у діаметрі та набувають функціональної зрілості. З'являються СЦ, формуються МанЗ, МЗ, ВП та частка їх у ВП ЛВ з віком зростають. Щільність і співвідношення елементів лімфоїдної тканини різна залежно від функціонального стану ІС та віку: зі збільшенням онтогенетичного віку досліджуваних тварин (після 5-річного віку) ВП БП зменшуються, що вказує на початок розвитку інволютивних процесів.

Селезінка новонароджених телят є сформованим органом з диференційованими стромально-трабекулярним апаратом та пульпою. АМ органа зростає з $(0,0632 \pm 0,0081)$ кг (вік 1 доба) до $(0,793 \pm 0,0351)$ кг (вік 5 років). Морфологія селезінки у процесі постнатального періоду онтогенезу ВРХ зазнає змін, які характерні для кожного періоду. У новонароджених телят до 70 % становлять первинні ЛВ. Найбільшого

розвитку селезінка набуває у віці 30 місяців, коли максимальних значень досягають ВМ ($(0,225 \pm 0,0118)$ %) та ВП БП ($(21,39 \pm 0,86)$ %). У віці 6 років починаються інволюційні зміни, які характеризуються зменшенням ВМ, ВП БП та зменшенням стромально-пульпарного співвідношення.

Гістологічною особливістю селезінки коней є добра розвиненість трабекулярного апарату та наявність у незначній кількості невеликих за розмірами лімфоїдних вузликів. За даними Л. П. Горальського (2000), відносна площа білої пульпи становить 6,5 %, що, можливо, зумовлено віковими особливостями (4–9 років) [21]. У червоній пульпі селезінки коня, на відміну від інших тварин, виявляють значна кількість у вигляді глибок залізовмісного пігменту гемосидерину, що збігається з результатами досліджень Н. А. Каниева (2015), В. С. Маркелова (2015) [253, 302].

Селезінка свиней є морфологічно сформованим компактним органом, яскраво-червоного кольору. За обчисленим ІРС форма селезінки свині визначається як видовжена. Топографія, гістоархітектоніка та клітинний склад селезінки свині, за результатами наших досліджень, збігається з результатами праць Федорова (2010) [159], Андрєєвої С. Д. (2013) [414], Шевченка Б. П., Озерного Е. В. (2014) [166], Шубіної Т. П., Чопорової Н. В. (2015) [415].

Селезінка овець має найбільш варіабельну форму серед досліджуваних тварин, переважно трикутну та еліпсоподібну. За даними Бердалиєвої А. М. зі співавт.

(2015), спостерігають відмінність у абсолютній та відносній масі селезінок овець залежно від породи [410]. Так, у каракульних овець жакетного типу АМ становила $(167,4 \pm 4,0)$ г, ВМ – 0,34 %; ребристого – $(152,5 \pm 4,1)$ г і 0,35 %; у кавказького типу – $(188,9 \pm 3,7)$ г і 0,37 % відповідно [410]. Згідно з даними Чамурлиева Н. Г. зі співавт. (2012), абсолютна маса селезінки овець коливається від 50,8 до 66,5 г, залежно від генотипу [418]. Ці значення абсолютної та відносної маси селезінки овець є подібними до таких, отриманих нами у результаті органометрії. За даними Л. П. Горальського (2000), відносна площа білої пульпи становить 12,6 %, що, можливо, обумовлено віковими та породними особливостями [21].

Отже, у дисертаційній роботі експериментально продемонстровано еволюційні зміни селезінки у класово-видовому ряді хребетних тварин. З'ясовано особливості мікроскопічної будови селезінки різних імунологічних типів. Визначено індекс Керногана, який дозволив охарактеризувати судини білої пульпи. Проведено всебічне морфометричне обстеження основних складових селезінки (опорно-скоротливий апарат, біла і червона пульпи). Завдяки електронномікроскопічному дослідженню можна стверджувати про рівноцінність застосування селезінки жаби озерної і жаби ставкової як біомаркер у системі моніторингу довкілля. Науковий інтерес представляє виявлений соматичний тип ендотелію кровоносних судин селезінки.

Таким чином, застосований нами комплексний підхід з використанням різних методів дослідження дозволив розробити маркерні ознаки селезінки різних класів Хребетних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Криштофорова Б. В., Лемещенко В. В., Стегней Ж. Г. Біологічні основи ветеринарної неонатології. Сімферополь: Редакція газети «Терра Таврика», 2007. 368 с.
2. An anatomic and morphometric analysis of splenic variability using 3D reconstruction and spatial orientation from computed tomography / A. S. Studera et al. *Annals of Anatomy*. 2015. Vol. 201. P. 50–55.
3. Bronte V., Pittet M. J. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity*. 2013. Vol. 39, № 5. P. 806–818. DOI:10.1016/j.immuni.2013.10.010.
4. Держинський, М. Е., Пустовалов А. С., Варенюк І. М. Основи теорії еволюції. К.: Вид.-поліграф. центр «Київський ун-т», 2013. 431 с.
5. Морозова О. В. Селезёнка как орган осуществляющий взаимосвязь систем кровообращения и кроветворения. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV. № 2 (52). С. 62–64.
6. Панікар І. І., Горальський Л. П., Колеснік Н. Л. Морфологія та імуногістохімія органів імуногенезу свиней у період постнатальної адаптації: монографія. Полтава, 2015. 258 с.
7. Комахидзе М. Э., Селезёнка. М.: Наука, 1971. 254 с.
8. Акыева Н. К. Размерные характеристики селезёнки мышей и некоторые показатели её белой пульпы после радиационного воздействия низкой интенсивности и разные сроки реабилитационного периода. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2013. № 12 (3). С. 723–726.

-
9. Диатроптов М. Е., Диатроптова М. А., Макарова О. В. Инфраниантные ритмы морфофункциональных изменений селезёнки у крыс-самцов линии вистар. Иммунология. 2013. № 4. С. 185–188.
 10. Атлас селезёнки (видовые особенности у человека и млекопитающих животных): монография / Н. С. Федоровская и др. Киров: Аверс, 2011. 134 с.
 11. Волошин В. М. Будова селезінки (огляд літератури). Морфологія. 2014. Т. 8. № 1. С. 8–15.
 12. Федоровская Н. С., Дьяконов Д. А. Иммуноморфологическая характеристика селезёнки при цитопениях иммунного генезиса. Киров: Аверс, 2013. 101 с.
 13. Довгаль Г. В. Розвиток селезінки шурів в пізньому пренатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції. Морфологія. 2013. Вип. 4. Т. 2 (105). С. 197–199.
 14. Изменение состава лимфоцитов селезёнки при воздействии на экспериментальных животных аргентогалактомананна и аргенто-поли-1-винил-1,2,4-триазола / В. В. Войткова и др. Бюллетень ANIO NI .АП, 2014. № 5 (99). С. 52–55.
 15. Кацай В. В., Шепітько В. І. Характеристика структурних елементів селезінки при гострому асептичному запаленні черевної порожнини. Світ медицини та біології. 2013. № 1. С. 124–126.
 16. Петренко В. М. Лимфатическая и иммунопротективная система. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. №8. С. 146–147.
 17. Петренко В. М. Селезёнка как противоточная гемоциркуляторная система. Современные наукоёмкие технологии. 2012. №7. С. 15.

18. Вишневецкая Т. Я., Абрамова Л. Л. Динамика морфофункционального состояния селезёнки кролика как индикатор стресса и иммунокоррекции препаратом ронколейкин. Известия Оренбургского гос. аграрного ун-та. 2013. № 6 (44). С. 222–224.

19. Магомедова З. С., Каграманова З. С. Литературный обзор: современные представления о функциональных особенностях иммунной системы. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 2. С. 68–80.

20. Еверт В. В., Гаврилін П. М., Лещова М. О. Морфометрична характеристика органів універсального гемопоезу поросят у період постнатальної адаптації. Науковий вісник Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. 2018. Т. 20. Вип. 83. С. 13–18.

21. Горальський Л. Особливості гістоархітектоники імунних органів сільськогосподарських тварин. Ветеринарна медицина України. 2003. № 2. С. 22–23.

22. Структурные особенности иммунной системы птиц / Селезнев С. Б., Пронин В. В., Дюмин М. С., Фисенко С. П. Российский ветеринарный журнал. 2016. № 3. С. 28–30.

23. Башина С. И. Возрастная морфология селезенки свиньи в норме и при введении в рацион биологически активных добавок: монография. Брянск: Изд-во БГСХА, 2015. 165 с.

24. Ленченко Е. М., Ибрагимова К. А. Морфологическая характеристика органов иммунитета птиц при заражении токсигенным штаммом *Yersinia pseudotuberculosis*. Аграрная наука. 2013. № 6. С. 30–32.

25. Основные принципы структурной организации иммунной системы перепелов / Селезнев С. Б. и

др. Вестник РУДН. Серия: Агрономия и животноводство. 2015. № 4. С. 68–76.

26. Мельник В. В. Топографія та морфологія селезінки гусей. Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Сер.: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. 2013. № 188 (2). С. 40–44.

27. Морфологические особенности селезенки растущих кур в условиях минимальной антигенной нагрузки / Кощаев А. Г., Виноградова Е. В., Усенко В. В., Литвинов Р. Д. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2016. С. 39–42. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-osobennosti-selezenki-rastuschih-kur-v-usloviyah-minimalnoy-antigennoy-nagruzki> (дата звернення 31. 10. 2018).

28. Скрипка М. В., Запека І. Є. Вплив надлишку міді, заліза, кобальту на морфологію селезінки за колібактеріозу у поросят молочного періоду. Вісник Сумського нац. аграрного ун-ту. Серія «Ветеринарна медицина». 2015. Вип. 7 (37). С. 125–128.

29. Григоренко Д. Е. Реакция лимфоидных образований селезенки мышей после длительного космического полета. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 5–2. С. 154–159.

30. Гринцова Н. Б. Перебіг морфологічних змін у селезінці статевозрілих щурів за умов адаптаційно-реадаптаційних змін у кістковій системі та клітинної дегідратації організму. Світ медицини та біології. 2014. № 3 (45). С. 113–116.

31. Евлахова Л. А., Чава С. В., Акыева Н. К. Структурные особенности белой пульпы селезёнки у мышей

после радиационного воздействия низкой интенсивности. Морфологические ведомости. 2013. № 2. С. 98–100.

32. Мельникова О.В. Морфофункциональная характеристика селезенки крыс при экспериментальной гиперкальциемии. Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. Т. 21. № 2. С. 20–25.

33. Морфология селезенки потомства крыс со вторичным иммунодефицитом / Арлашкина О. М., Меркулова Л. М., Стручко Г. Ю., Михайлова М. Н. Acta Medica Eurasica. 2016. № 4. С. 36–40.

34. Цыренова Д. З., Гуляев С. М., Хобракова В. Б. Влияние экстракта *Phlomis tuberosa* (L.) Moench на структуру селезенки мышей при иммуносупрессии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15. № 1. С. 53–57.

35. Морфофункциональное состояние селезенки крыс при введении канцерогена на фоне врожденного иммунодефицита / О. М. Арлашкина и др. Здоровье и образование в XXI веке. 2014. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/morfofunktsionalnoe-sostoyanie-selezenki-krysa-pri-vvedenii-kantserogena-na-fone-vrozhdenogo-immunodefitsita> (дата звернения 31. 10. 2018).

36. Магомедова П. Г., Абрамова М. В. Морфологические изменения белой пульпы селезенки крысы в восстановительном периоде после химической интоксикации. Морфология. 2010. № 4. С. 118–119.

37. Современные вопросы хирургической анатомии селезенки (обзор литературы) / Фатеев И. Н., Жайлыбаев М. С., Абилов Т. С. И др. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 10. Ч. 2. С. 255–259.

-
38. Бритвин Т. А., Корсакова Н. А., Подрез Д. В. Добавочная селезёнка, имитирующая правостороннюю забрюшинную опухоль. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 5. С. 40–53.
39. Вариантная анатомия селезёночной артерии по данным компьютерного моделирования / Колсанов А. В., Яремин Б. И., Юнусов Р. Р., Назарян А. К. Морфологические ведомости. 2017. № 2. С. 27–31.
40. Вариантная анатомия связок селезёнки и проходящих в них артерий / Гайворонский И. В. и др. Морфология. 2015. № 2. С. 38–43.
41. Новый ультразвуковой критерий оценки размеров селезенки у детей и определение диапазона нормативных значений органа / Возгомент О. В. и др. Педиатрическая фармакология. 2014. № 3. С. 89–92.
42. Суменко В. В., Возгомент О. В., Пыков М. И. Нормативные эхографические показатели селезенки у здоровых детей Оренбургской области и факторы, влияющие на них. Детская больница. 2013. № 2. С. 16–22.
43. Масляков В. В., Авраменко А. В. Основные причины диагностических ошибок у пациентов с закрытыми двухфазными разрывами селезёнки. Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10041> (дата звернения: 26.10.2018).
44. Как избежать спленэктомии у ребенка с травмой селезенки / Шапкина А. Н., Козлова М. В., Шмырева Е. С., Шуматов В. Б. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 1. С. 72–74.
45. Войцеховский В. В., Говоров Н. Д. Дифференциальный диагноз спленомегалии. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2018. № 1. С. 23–38.

-
46. Инфаркт или травматический разрыв селезенки? / Толмачев И. А. и др. Судебно-медицинская экспертиза. 2017. № 3. С. 39–41.
47. Эхинококкоз селезенки: особенности диагностики и хирургического лечения / Ионкин Д. А. и др. Анналы хирургической гепатологии. 2017. № 1. С. 88–99.
48. Заворот селезенки у ребёнка / Афуков И. В. и др. Детская хирургия. 2015. № 1. С. 54–55.
49. Перекрут трёх блуждающих добавочных селезёнок у ребёнка / Тандилава Р. З., Бахтадзе Т. И., Коридзе Л. Т., Тандилава З. Р. Анналы хирургии. 2014. № 5. С. 44–47.
50. Сапин М. Р., Этинген Л. Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304 с.
51. Хомич В. Т. Лекції з цитології, ембріології та загальної гістології (П'яте видання). К.: НУБіП України, 2015. 154 с.
52. Петров Р. В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы. Вестник РФФИ (Российский фонд фундаментальных исследований). 2017. № 1. С 96–119. DOI: 10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119.
53. Селезёнка: онтогенез и старение / Кузнецова Е. П. и др. Геронтология. 2015. № 1. URL: gerontology.esrae.ru/ru/9-103 (дата звернення 31. 10. 2018).
54. Селезёнка – периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус / Чулкова С.В. и др. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2014. 5 с.
55. Фундаментальні основи нейроімунних взаємовідносин у нормі та при неврологічній патології /

Ткачук О. В. та ін. Клінічна та експериментальна патологія. 2013. Т. 12. № 2 (44). С. 228–232.

56. Астахова И. Ф., Ушаков С. А. Модель и алгоритм искусственной иммунной системы. Матем. Моделирование. 2016. № 12, Т. 28. С. 63–73.

57. Современные представления об общих закономерностях макро-микроскопической анатомии лимфоидных органов / Никитюк Д. Б. и др. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т. 4, № 2. С. 9–13.

58. Селезнев С. Б., Ветошкина Г. А. Морфологические пути эволюции органов гемо- и иммунопоэза у животных. Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии: сборник статей междунар. научно-практ. конф. М.: МГАВМиБ, 2014. С. 107–109.

59. Светашева Д. Р., Грушко М. П. Формирование некоторых органов лимфоцитопоэза жабы зелёной (*BUFO VIRIDIS LAURENTI*, 1768) в личиночной период развития. Современные тенденции развития науки и технологий : сб. науч. тр. по материалам V Междунар. науч.-практ. конф. (31 августа 2015 г.): в 4 ч. / Под общ. ред. Е.П. Ткачевой. Белгород : ИП Ткачева Е.П. 2015. № 5, ч. I. 164 с. С. 56–57.

60. Филогенез основных систем органов позвоночных животных: Учебное пособие для студентов I курса СтГМУ / А.Б. Ходжаян, Н.Н. Федоренко, М.Г. Гевандова. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2014. 32 с.

61. Кварацхелия А.Г., Ключкова С.В., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезёнки при воздействии факторов различного происхождения. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016.

№5 (3). URL: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-77-83> (дата звернення 31. 10. 2018).

62. Молдавская А. А., Долин А. В. Морфофункциональные аспекты строения селезёнки на этапах пренатального онтогенеза. Морфологические ведомости. 2007. № 1–2. С. 281–284.

63. Сравнительная макроморфология селезёнок цыплят-бройлеров кросса «Смена-7» и цыплят кросса Хайсекс браун / Горшкова Е.В., Копылова С.В., Копылов А.С., Зайцева Е.В. Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. 2014. С. 27–30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-akromorfologiya-selezyonok-tsyplyat-broylerov-krossa-smena-7-i-tsyplyat-krossa-hayseks-braun> (дата звернення 31. 10. 2018).

64. Турицына Е. Г., Климова Е. А. Динамика возрастных морфометрических показателей органов иммунной системы перепелов. Вестник КрасГАУ. 2014. № 6. С. 218–221.

65. Стояновський В.Г., Гармата Л.С., Коломієць І.А. Функціонування імунної системи перепелів в різні періоди постнатального онтогенезу. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького, 2016, Т. 18, № 3 (70). С. 36–39. DOI:10.15421/nvlvet7009.

66. Боголюбовский С. Н. Эмбриология сельскохозяйственных животных. М.: Колос, 1968. 124 с.

67. Жарикова Н. А. Периферические органы системы иммунитета (развитие, строение, функция). Мн.: Беларусь, 1979. 205 с.

68. Александровская О. В., Радостина Т. Н., Козлов Н. А. Цитология, гистология и эмбриология. М.: Агропромиздат, 1987. 448 с.

69. Дунаєвська О. Ф. Морфогенез селезінки у хребетних тварин. Наук. вісн. нац. ун-ту біоресурсів і природокористування України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. 2015. Вип. 227. С. 81–87.

70. Гаврилін П. М., Лещова М. О. Особливості цитоархітекτονіки білої пульпи селезінки плодів великої рогатої худоби. Вісн. ЖНАЕУ. 2014. №2 (42). Т. 1. С. 164–171.

71. Гаврилин П. Н., Лещёва М. А., Филиппова Ю. А. Возрастные аспекты формирования функциональных зон паренхимы селезёнки крупного рогатого скота. Дальневосточный аграрный вестник. 2014. № 2 (30). С. 42–47.

72. Озерной Е. В., Шевченко Б. П. Морфологические особенности селезёнки свиней породы Ландрас в плодном и раннем постнатальном периодах развития. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2014. № 2. С. 185–189.

73. Озерной Е. В., Шевченко Б. П. Динамика роста массы, длины и плотности селезёнки свиней породы Ландрас. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2014. № 4. С. 173–175.

74. Муллахметова Р. Р., Рыжих А. Ф. Онтогенез селезёнки соболя / Р. Р. Муллахметова. Регенерации органов и тканей животных и её стимуляция : тезисы докладов 4 Зональной межвузовской науч. конф. Ереван, 1986. С. 43–45.

75. Никитюк Д. Б., Ключкова С. В., Алексеева Н. Т., Кварацхелия А. Г. Современные представления об общих закономерностях макро- микроскопической анатомии лимфоидных органов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т. 4, № 2. С. 9–13.

76. Галеева Э. Н., Железнов Л. М. Особенности анатомии и топографии селезёнки человека в раннем плодном периоде онтогенеза. Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. XX. №2. С. 278–282.

77. Segmentation of liver and spleen based on computational anatomy models / Chunhua Donga et al. Computers in Biology and Medicine. 2015. Vol. 67, № 1. P. 146–160.

78. Дунаєвська О. Ф. Функції селезінки в організмі хребетних тварин. Наука в епоху дисбалансів : зб. матер. Міжнар. наук.-практ. конф., 25 січня 2016 р. К. : Велес, 2016. Ч. 1. С. 12–17.

79. Inhibition of Spleen Tyrosine Kinase Potentiates Paclitaxel-Induced Cytotoxicity in Ovarian Cancer Cells by Stabilizing Microtubules / Yu Yu et al. Cancer Cell. 2015. Vol. 28. P. 1–15. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2015.05.009> (дата звернення 31. 10. 2018).

80. Splenic Dendritic Cells Survey Red Blood Cells for Missing Self-CD47 to Trigger Adaptive Immune Responses / Tangsheng Yi et al. Immunity. 2015. Vol. 43, № 4. P. 764–765. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.021.

81. Uehara K., Uehara A. Integrin $\alpha v \beta 5$ in endothelial cells of rat splenic sinus: an immunohistochemical and ultrastructural study. Cell Tissue Res. 2014. Vol. 356, № 1. P. 183–193. DOI: 10.1007/s00441-014-1796-x.

82. Морфо-функціональна організація селезінки лабораторних тварин (огляд літератури) / О. В. Авілова, О. О. Приходько, О. О. Трач та ін. Світ медицини і біології. 2017. №1 (59). С. 175–179.

83. Альфонсова Е.В. Функціональна морфологія селезінки при респираторном ацидозе. 2012. № 2. URL: <http://www.science->

education.ru/ru/article/view?id=5911 (дата звернення 31. 10. 2018).

84. Реакції імунної системи під впливом непептидного чинника селезінки / М. Д. Тронько та ін. Фізіол. журн. 2000. №4. С. 3–7.

85. Toll-Like Receptor 4 / Spleen Tyrosine Kinase Complex in High Glucose Signal Transduction of Proximal Tubular Epithelial Cells / Won Seok Yanga et al. Cell Physiol Biochem. 2015. Vol. 35. P. 2309–2319.

86. Морфофункциональные изменения селезёнки и тимуса крысят, родившихся от спленэктомированных крыс-самок / Г. Ю. Стручко и др. Успехи современного естествознания. 2014. № 9–2. С. 70–72.

87. Шкробот Л. В. Морфометрична характеристика перебудови судин тонкої кишки і селезінки при моделюванні гострої тонкокишкової непрохідності в експерименті. Вісник наукових досліджень. 2012. № 3. С. 88–90.

88. Moderate physical training attenuates perinatal low protein induced spleen lymphocyte apoptosis in endotoxemic adult offspring rats / Sueli Moreno Senna et al. Eur J Nutr. 2016. Vol. 55, № 3. P. 1113–1122. DOI 10.1007/s00394-015-0925-y.

89. Алексеев В. С., Катанов Е. С. Сочетанная травма селезёнки. Вестник Чувашского ун-та. 2013. № 3. С. 341–346.

90. Черненко Н. В., Катаев С. И., Вавилов П. С. Влияние спленэктомии на морфофункциональное состояние тимуса и лимфатических узлов белых крыс. Астраханский мед. журнал. 2013. № 8 (1). С. 306–309.

91. Влияние сохранения фрагментов селезеночной ткани при спленэктомии на изменения

иммунного статуса у детей с травмой селезенки / В. В. Масляков и др. *Детская хирургия*. 2012. № 3. С. 15–20.

92. Габитов В. Х., Алмабаев Б. П., Елясин С. А. Способ стимуляции регенерации (приживления) аутотрансплантатов селезёнки. *Медицина и образование в Сибири*. 2014. № 2. С. 40–46.

93. Сухін І. А. Експериментальне дослідження можливостей ультразвукового та рідинно-струминного директора при операціях на паренхіматозних органах. *Клінічна хірургія*. 2012. № 6. С. 53–57.

94. Журба В. А., Вермей Э. И., Ковалёв И. А. Хирургическая клеточная трансплантация тканей селезёнки у собак. *Вестник алтайского гос. аграрн. ун-та*. 2015. № 6 (128). С. 101–105.

95. Якненко В. М. Особенности состава и структуры клеток крови рыб озера Байкал. *Вестник Иркутской государственной сельскохозяйственной академии*. 2013. № 2 (57). С. 71–75.

96. Здоровая рыба. Профилактика, диагностика и лечение болезней / Рахконен Р., Веннерстем П., Ринтамяки П., Каннел Р. Хельсинки. 2013. 180 с.

97. Елеев Э. Л., Грищенко Л. И., Заботкина Е. А. Герпесвирусная инфекция осетровых рыб: патоморфология, патогенез и диагностика болезни. *Аквакультура*. 2016. Т. 162. С. 116–128.

98. Микряков Д. В., Микряков В. Р., Силкина Н. И. Влияние дексаметазона на окислительные процессы в иммунокомпетентных органах стерляди *Acipenser ruthenus*. *Биология внутренних вод*. 2014. № 4. С. 86–90.

99. Лисничая Е. Н., Ефимов В. Г. Особенности морфологического состава крови рептилий. *Наук.-техн.*

бюллетень НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК. 2014. Т. 2. № 1. С. 61–74.

100. Желанкин Р.В. Стимуляция и коррекция иммунитета рептилий при содержании их в неволе. Межведомственный сборник научных и научно-методических трудов «Проблемы аквакультуры». М., 2011. Вып. 5. С. 38–45.

101. Боєчко Ф. Ф., Боєчко Л. О. Вивчення вмісту мангану в тканинах і органах тварин при його додатковому введенні в організм. Вісник Черкаського ун-ту. 2012. Т. 2. Вип. 215. С. 12–17.

102. Механизмы адаптации обменных процессов животного организма на фоне отдалённых последствий острого гамма-облучения / О. А. Усенова и др. Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 613–617.

103. Дунаєвська О. Ф., Васильченко В. С. Макроскопічні особливості селезінки хребетних. Український журнал медицини, біології та спорту. 2015. № 1 (1). С. 135–138.

104. Дунаєвська О. Ф. Особливості морфології селезінки овець романівської породи. Актуальні питання медичної науки та практики. 2015. Вип. 82, т. 2, кн. 2. С. 171–177.

105. Дунаєвська О. Ф. Особливості морфології селезінки коней. Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип.4, т. 2 (125). С. 75–78.

106. Дунаєвська О. Ф. Особливості морфології селезінки кролів. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип.1, т. 1 (126). С. 80–83.

107. Морфологічні особливості селезінки ссавців. Научные ответы на вызовы современности: медицина и фармацевтика, биология, сельское хозяйство, география и

геология: монографія / Горшкова А. С., Маевский Б. Й., Пашковская Н. В., Шаповалов В. В. и др. Одесса: КУПРИЕНКО СВ, 2016. 180 с. (С. 80–91.).

108. Дунаєвська О. Ф. Морфологічні особливості селезінки голубів та курей. Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія: Біологія. 2016. Вип.40. С. 24–28.

109. Дунаєвська О. Ф. Мікроскопічна будова та морфометричні показники селезінки сома (*Siluris glanis* L.). Рибогосподарська наука України. 2016. № 1. С. 80–89.

110. Куровская Л. Я., Лысенко В. Н., Неборачек С. И. Морфофизиологические показатели некоторых видов осетровых рыб (*Acipenseridae*, *Acipenseriformes*) разного возраста, выращиваемых в аквакультуре. Рибогосподарська наук України. 2015. № 1. С. 108–119.

111. Мананникова М. Н. Морфофункциональная характеристика прыткой ящерицы (*Lacerta agilis* L., 1758) южного Приуралья (Оренбургская область). Учёные записки Казанского ун-та. Естественные науки. 2015. Т. 157, кн. 1. С. 103–113.

112. Основные принципы структурной организации иммунной системы перепелов. Вестник РУДН, серия «Агрономия и животноводство». 2015. № 4. С. 65–72.

113. Патогенетическое значение корреляционных связей показателей адаптивного иммунитета при синдроме длительного сдавления. Саидов Марат З. Иммунология. 2016. № 37(6). С. 331–336.

114. Spleen Size Is Significantly Influenced by Body Height and Sex: Establishment of Normal Values for Spleen Size at US with a Cohort of 1200 Healthy Individuals / Kai Uwe Chow et al. Radiology. 2016. Vol. 279, № 1. P. 306–313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015150887>.

115. Гайворонский И. В., Лазаренко В. А., Котив Б. Н. Морфометрические характеристики связок селезёнки и их топографо-анатомические отношения с ветвями селезёночной артерии и хвостом поджелудочной железы. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2015. № 2. С. 66–73.

116. Impact of CAPOX or FOLFOX4 on Spleen size, Platelet Count and Liver Function when Partnered Cetuximab as First-line Treatment for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer / Victor Lee et al. Cancer Research Frontiers. 2015. Vol. 1, № 1. P. 60–74.

117. Inducible nitric oxide synthase response and associated cytokine gene expression in the spleen of mice infected with *Clonorchis sinensis* / Ji-Qing Shen et al. Parasitol Res. 2015. Vol. 114. P. 1661–1670.

118. Луппова И. М., Куришко О. М., Федотов Д. Н. Возрастная морфология органов иммунной и эндокринной системы у нутрий. Ученые Записки УО ВГАВМ. 2014. Вип. 2, т. 50, ч. 1. С. 185–188.

119. Сорокин А. П., Полянкин Н. Я., Федонюк Я. И. Клиническая морфология селезёнки. М.: Медицина, 1989. 154 с.

120. Колоцей В. Н., Страпко В. П. Дистопия селезёнки как причина острой кишечной непроходимости. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 1. С. 108–110.

121. Бритвин Т. А., Корсакова Н. А., Подрез Д. В. Добавочная селезёнка, имитирующая правостороннюю забрюшинную опухоль. Вестник хирургии. 2017. № 6, т. 176. С. 92–95.

122. Перекрут блуждающих селезёнок у ребёнка 14 лет / Тандилава Р. З., Бахтадзе Т. И., Коридзе Л. Т., Тандилава З. Р. Клінічна хірургія. 2015. № 3. С. 79–80.

123. Морфологическая характеристика внутриванкратической добавочной селезенки у новорожденных и детей первого года жизни / Р.Ф. Абдуллин и др. Современная педиатрия. 2014. № 2 (58). С. 95–100. DOI: 10.15574/SP.2014.58.95.

124. Dunaievska O. F. The morphometric parameters of the spleen in poikilothermic animals as biomarker of environmental conditions. *Sworld journal. Biology*. 2016. Vol. 1, № 11. P. 15–18.

125. Локес П. І., Кравченко С. О. Характеристика окремих чинників спленомегалії у свійських собак. Вісник Полтавської державної аграрної академії. 2015. № 3. С. 89–92.

126. Bano N. Sinusoidal dilatations and splenomegaly as feature specifications of drug induced thrombocytopenia in oxaliplatin treated Wistar rats. *Asian J Pharm Clin Res*. 2013. Vol 6, № 2. P. 262–264.

127. Хэм А., Кормак Д. М. Гистология. М.: Мир, 1983. Т. 3. С. 236–252.

128. Вишневская, Т. Я., Абрамова Л.Л. Особенности морфологии селезенки овцы южноуральской породы. Вестник Оренбургского гос. ун-та. 2010. № 1. С. 98–102.

129. Гаврилюк-Скиба Г. О., Волков К. С., Небесна З. М. Динаміка змін мікротричних та морфометричних показників селезінки після експериментальної термічної травми. *Biomedical and biosocial antropology*. 2013. № 20. С. 45–48.

130. Квятковская Т. А., Квятковский Е. А., Федорончик Т. В. Адаптивные особенности строения фиброзных оболочек некоторых органов по данным сканирующей электронной микроскопии. *Світ медицини та біології*. 2014. № 4 (47). С. 134–136.

131. Дунаєвська О. Особливості опорно-скоротливого апарату селезінки хребетних тварин. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: біологічні науки*. 2016. № 12 (337). С. 71–76.

132. Техвер Ю. Т. Гистология сердечно-сосудистой системы и кроветворных органов домашних животных. Тарту: Эстонская с.-х. академия, 1970. 132 с.

133. Минигазимов Р. С., Вагалова В. Ш. Рельеф поверхности брюшины, покрывающей селезёнку. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011. № 6 (4). С. 100–104.

134. Морфологическая характеристика тимуса и селезёнки при воздействии факторов различного происхождения / Кварацхелия А. Г., Ключкова С. В., Никитюк Д. Б., Алексеева Н. Т. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2016. Т. 5, № 3. С. 77–83.

135. Аксененко М. Б., Рукша Т. Г. Оценка взаимосвязи ингибирования матричной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. *Сибирский мед. журнал*. 2013. №2. С. 56–58.

136. Бахмет А. А., Коплик Е. В. Иммунные структуры селезенки и паховых лимфатических узлов у крыс различной стрессоустойчивостью в условиях эмоционального стресса с предварительным введением ПВДС и семакса. *Матер. шестого межд. междисциплин. конгр.*

Нейронаука для медицины и психологии. Судак, 2010. С. 63–64.

137. Вишневская Т. Я., Абрамова Л. Л. Морфофункциональные типы селезёнки разных видов млекопитающих. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2015. №2 (56). С. 247–249.

138. Грушко М. П., Хвостова С. М., Крючков В. Н. Особенности кроветворения у представителей хрящевых рыб. Вестник АГТУ. Сер.: Рыбное хозяйство. 2012. № 1. С. 133–135.

139. Олейник И. С., Дышлюк Н. В. Морфология селезенки курицы, утки и перепела. Достижения и инновации в современной морфологии: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня рожд. акад. Д. М. Голуба, Минск, 30 сент. 2016 г. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; Белорус. науч. о-во морфолог.; Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель. Минск : БГМУ, 2016. Т. 2. С. 73-76.

140. Kannan T. A. Light microscopic studies on spleen of chicken (*Gallus domesticus*) / Kannan T. A. et al. *Naryana Veterinarian*. 2012. Vol. 51. P. 114–115.

141. Дунаєвська О. Ф. Морфологічні особливості білої пульпи селезінки хребетних тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип. 2, т. 3 (130). С. 20–24.

142. Завалеєва С. М., Садыкова Н. Н., Чиркова Е. Н. Возрастные изменения гистологических показателей селезёнки кролика. Вестник Оренбургского гос. ун-та. 2013. № 6 (155). С. 18–20.

143. Дунаєвська О. Гістоархітектоніка селезінки риб. Модернізація національної системи управління державним розвитком: виклики і перспективи : зб. матер.

Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 16-17 грудня 2015 р., Тернопіль, 2015. С. 43–45.

144. Амплеева А. В., Ложниченко О. В. Морфофункциональные особенности кроветворных органов и клеток крови у сеголеток белорыбицы. Вестник АГТУ. Сер.: Рыбное хозяйство. 2012. № 2. С. 125–130.

145. Ламажапова Г. П., Жамсаранова С. Д., Григоренко Д. Е. Морфологические особенности селезёнки байкальской нерпы различного возраста. Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11048> (дата звернення: 02.11.2018).

146. Бобрышева И. В. Морфологические особенности белой пульпы селезёнки крыс в условиях экспериментальной иммуносупрессии. Молодой вчений. 2015. № 2 (17). С. 581–584.

147. Рикало Н. А., Гумінська О. Ю., Тереховська О. І. Особливості морфологічної будови селезінки статевозрілих щурів на тлі хронічного медикаментозного гепатиту. Вісник наукових досліджень. 2013. № 3. С. 95–96.

148. Козлова А.И., Воропаев Е.В., Конопля А.И. Роль дендритных клеток в формировании противоопухолевого иммунитета (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии. 2014. С. 19–24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-dendritnyh-kletok-v-formirovanii-protivoopuholevogo-immuniteta-obzor-literatury> (дата обращения: 26.10.2018).

149. Electron Microscopic Studies of Spleen in Chicken (*Gallus domesticus*) / Kannan T. A. et al. International Journal of Advanced Veterinary Science and Technology. 2015. Vol. 4, № 1. P. 160–165.

150. Бобрышев Ю. В., Орехов А. Н. Дендритные клетки и их потенциальная значимость для иммунотерапии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013. № 4. С. 4–15.

151. Protective Role of Spleen-Derived Macrophages in Lung Inflammation, Injury and Fibrosis Induced by Nitrogen Mustard / Alessandro Venosa et al. *American Journal of Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015. Vol. 309, № 12. P. 1487–1498. DOI: 10.1152/ajplung.00276.2015.

152. Строение селезёнки белых крыс подсосного возраста / Кашенко С. А. та ін. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. № 16 (1). С. 103–106.

153. Spleen contributes significantly to increased circulating levels of fibroblast growth factor23 in response to lipopolysaccharideinduced inflammation / Shweta Bansal et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. Vol. 32, № 6. P. 960–968. DOI: 10.1093/ndt/gfw376.

154. Local Cellular and Cytokine Cues in the Spleen Regulate In Situ T Cell Receptor Affinity, Function, and Fate of CD8+ T Cells / Seo Y.-J. et al. *Immunity*. 2016. Vol. 45. P. 988–998.

155. Подопригора Г. И. Микробиотический фактор развития системы мононуклеарных фагоцитов (гнотобиологические исследования). *Вестник РАМН*. 2013. № 6. С. 26–33.

156. Lack of non-hematopoietic SIRP α signaling disturbs the splenic marginal zone architecture resulting in accumulation and displacement of marginal zone B cells / Shrikant S. Kolana et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015. Vol. 460, № 5. P. 645–650.

157. Bricker N. K., Raskin R. E., Densmore C. L. Cytochemical and immunocytochemical characterization of

blood cells and immunohistochemical analysis of spleen cells from 2 species of frog, *Rana (Aquarana) catesbeiana* and *Xenopus laevis*. *Veterinary Clinical Pathology*. 2012. Vol. 41, № 3. P. 353–361.

158. Соломайкин Е. И., Романова Е. Б., Николаев В. Ю. Гематологические аспекты механизма адаптации рептилий урбанизированных территорий. *Биология – наука XXI века: Сб. тез. 19-ой Междунар. Пушчинской школы-конф. молодых учёных. г. Пушкино, 20–24 апр. 2015 г. Пушкино. 2015. С. 371.*

159. Дунаєвська О. Ф., Васильченко В. С., Кучменко О. Б. Біомаркери селезінки ящірки зеленої. *Біологічні дослідження – 2017 : зб. наук. праць VIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 14-16 березня 2017 р. Житомир, 2017. С. 73–74.*

160. Фёдоров В. Х. Возрастная морфология тимуса и селезёнки у свиней мясных типов. *Ветеринарная патология*. 2010. № 4. С. 111–115.

161. Імунобіологічна дія екстрактів та засобів, отриманих із вищих грибів *Ganoderma lucidum*, *Cordiceps Lucidum* та *Leucoagaricus macrorhizus* / Довгий Р. С. та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2013. Вип. 4 (44), т. 13. С. 92–97.

162. Структурные изменения селезёнки при аллогенной беременности у мышей с нормальной фертильностью, высоким уровнем спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных аборт / Артемьева К. А. и др. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2013. № 3. С. 5–10.

163. Hegab A. S. Light and Electron Microscopic Study on the Spleen of Adult Albino Rabbit with Special

Reference to the Role of Reticular Cells. *Egypt. J. Histol.* 2010. Vol. 33, № 3. P. 532–540.

164. Dunaievskia O. F. Morphological features of the splenic red pulp. *Innovative solutions in modern science.* 2016. Vol. 4. P. 88–99.

165. Никитюк Д. Б., Ключкова С. В., Алексеева Н. Т., Кварацхелия А. Г. Современные представления об общих закономерностях макро- микроскопической анатомии лимфоидных органов. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2015. Т. 4, № 2. С. 9–13.

166. Шевченко Б. П., Озерной Е. В. Морфологические особенности селезёнки свиней породы ландрас в плодном и раннем постнатальном периодах развития. *Изв. Оренбургского ГАУ.* 2014. № 2. С. 185–189.

167. Федорова Н. Н., Журавлева Г. Ф., Земков Г. В. Развитие патологии внутренних органов карпа в зависимости от концентрации сульфата меди. *Вестн. Астрахан. гос. техн. ун-та.* 2004. № 2 (21). С. 156–162.

168. Морфофункциональные характеристики селезёнки человека / Зайцев В. Б. и др. *Вятский медицинский вестник.* 2011. № 3–4. С. 3–6.

169. Васильченко В. С., Дунаевська О. Ф. Особливості клітинного складу селезінки тварин. *Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя : зб. статей тридцять шостої Міжнародної науково-практич. конф. (29.12.2015–05.01.2016).* Запоріжжя, 2016. Т. 2 «Природничі та точні науки». С. 3–4.

170. Ястребова С. А., Смирнова Т. Л., Ялалетдинова Л. Р. Реакция CD4- позитивных макрофагов селезёнки на введение Т-активина. *Вестник Чувашского ун-та.* 2013. № 3. С. 578–580.

171. Tarantino G., Scalera A., Finelli C. Liver-spleen axis: Intersection between immunity, infections and metabolism. *World J Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, № 23. P. 3534–3542.

172. Дунаєвська О. Ф. Біологічно активні речовини селезінки. Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя : зб. статей тридцять восьмої Всеукраїнської наук.-практ. конф., 23-28 травня 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 28–29.

173. Коррекция гистоморфометрических характеристик органов иммунопоза у крыс с аллоксановым диабетом посредством модуляции активности макрофагов / Медведева С. Ю. и др. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. № (2). С. 85–88.

174. Активность перитонеальных макрофагов как критерий развития иммунной системы молодняка кур / Виноградова Е. В. и др. Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2013. № 44. С. 238–240.

175. Мельникова О. В., Сергеева В. Е. Морфологическая реорганизация ИВА-1-позитивных клеток селезёнки в ответ на поступление соли кальция с питьевой водой. *Фундаментальные исследования.* 2014. № 11. С. 73–77.

176. Мельникова О. В., Сергеева В. Е. Иммуногистохимическое исследование по выявлению CD4-позитивных клеток селезёнки на фоне длительного употребления кальция. *Acta Medica Eurasica.* 2015. С. 12–19.

177. Гаврилова М.В., Чернышова И.Н., Хоченков Д.А., Сидорова Е.В. Клеточные взаимодействия при ответе на Т-независимые антигены 2-го типа *in vitro*. *Медицинская иммунология.* 2013. № 15 (4). С. 325–334. URL: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-4-325-334> (дата звернення: 26.10.2018).

178. Яглова Н. В., Обернихин С.С. Регуляторная роль тучных клеток в морфогенетических процессах органов иммунной системы потомства мышей, перенесших активацию иммунной системы в ранние сроки беременности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 2. С. 62–68.

179. Пронина С. В., Пронин Н. М. Тучные клетки селезёнки белых мышей при биопробе на токсичность рыб из озера Котокельское (Прибайкалье). Известия Иркутского гос. ун-та. Серия: Биология. Экология. 2013. № 6 (3). С. 104–107.

180. Дунаєвська О. Ф., Горальський Л. П. Морфологія та імуногістохімія селезінки постнатального періоду онтогенезу у хребетних. Монографія. Житомир: Рута, 2018. 242 с.

181. Акуленко Н.М. Сезонная динамика эритропоза и его топографическое распределение у лягушки озерной. Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки. 2008. №2. С. 5–10.

182. Дунаєвська О. Морфометричні особливості селезінки жуйних у віковому аспекті. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. 2017. № 13 (362). С. 104–110.

183. Гордова В. С., Дьячкова И. М. Антигенпрезентирующие клетки лимфоидных органов. Вестник Чувашского ун-та. 2014. № 2. С. 217–224.

184. Изменение иммунного статуса у самцов мышей, вызванные повторным опытом агрессии / Шурлыгина А. В. и др. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014. №100(11). С. 1268–1279.

185. Конверсия фенотипа наивных т-клеток в Т-клетки памяти при adoptивном переносе сублетально облученным мышам / Митин А. Н. и др. Иммунология. 2014. № 35 (4). С. 225–229.

186. Фенотипическая характеристика и функциональные особенности Т- и В-клеток иммунной памяти / Н. А. Сохоневич и др. Цитология. 2015. Т. 57, № 5. С. 311–318.

187. О возможных дополнениях к современной схеме нормального кроветворения на основе изучения лейкемических бластных клеток / Глузман Д. Ф. и др. Лабораторная диагностика. 2014. № 4. С. 40–43.

188. Пилипець А. З. Вміст ліпідів у селезінці та лімфатичному вузлі великої рогатої худоби різного віку. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. 2014. Т. 16, № 2 (59), ч. 2. С. 277–281.

189. Стрижкова М. В. Содержание макроэлементов в селезёнке крупного рогатого скота. Мир науки, культуры, образования. 2013. № 3. С. 429–431.

190. Шейбак В. М., Павлюковец А. Ю., Смирнов В. Ю. Свободные аминокислоты плазмы крови и селезёнки при ведении животным ацетата свинца и аминокислотно-микроэлементной композиции «Тритарг». Проблемы здоровья и экологии. 2014. № 1. С. 87–91.

191. Доклинические исследования общетоксического и эмбриотоксического действия биологически активных веществ животного происхождения / Русия А. Г., Буданов Р. В., Петрушевская В. В., Лубяко А. А. Прикладная токсикология. 2013. Т. 4, № 1 (9). С. 10–16.

192. Абаленихина Ю. В., Фомина М. А. Катепсин в иммунокомпетентных органах крыс в условиях модуляции и синтеза NO. Научное обозрение. 2013. № 2. С. 48–52.

193. Althubiti M. Spleen Tyrosine Kinase Inhibition Modulates p53 Activity. *Journal of Cell Death*. 2017. Vol. 10. P. 1–5. DOI: 10.1177/1179066017731564.

194. Correlation of disease activity in proliferative glomerulonephritis with glomerular spleen tyrosine kinase expression / Stephen P. Mcadoo et al. *International Society of Nephrology*. 2015. Vol. 18. P. 1–9. URL: <http://www.kidney-international.org> (last accessed: 02.11.2017).

195. Stereological and immunohistochemical study of the spleen in hypothyroid juvenile rats / R. Oksandić Dragutin et al. *Acta Veterinaria-Beograd*. 2015. Vol. 65, № 2. P. 246–259.

196. Кушкевич М. В., Влізло В. В., Мартин Ю. В. Локалізація фізіологічного пріона й активність Na⁺-K⁺ АТФ-ази у тканинах пріон-реплікувальної системи щурів. *Біологічні студії*. 2011. № 3, т. 5. С. 67–76.

197. Субботкина Т. А., Субботкин М. Ф. Особенности содержания лизоцима у трескообразных (отр. Gadiformes) и камбалообразных (отр. Pleuronectiformes). *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2013. № 49 (4). С. 278–284.

198. Котив Б. Н., Гайворонский И. В., Алексеев В. С., Русейкин Н. С. Гемокоагулирующие и фибринолитические свойства ткани селезёнки в ближайшие часы после её забора. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014. № 3. С. 2732.

199. A map of the distribution of sphingosine 1-phosphate in the spleen / Willy D. Ramos-Perez et al. *Nature immunology*. 2015. Published online 26 October 2015. DOI: 10.1038/ni.3296.

200. Tissue proteomics of splenic marginal zone lymphoma / Rita Polati et al. 2015. Vol. 36, No. 14. P. 1612–1621. DOI: 10.1002/elps.201400329.

201. Влияние разных суточных режимов введения ИЛ-2 на пролиферативную активность в субпопуляционный состав клеток тимуса и селезёнки в модели хронической реакции «трансплантат против хозяина» у мышей / Шурлыгина А. В. и др. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 156 (7). С. 85–89.

202. Сохоневич Н. А., Юрова К. А., Гуцол А. А., Хазиахматова О. Г., Мазунин И. О., Литвинова Л. С. Эффекты иммунорегуляторных цитокинов (IL-2, IL-7 и IL-15) на экспрессию генов Gfi1 и U2afll4 в Т-лимфоцитах разной степени дифференцировки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т.159, № 2. С. 196–200

203. Роль галектина-1 в регуляции гомеостаза Т-лимфоцита / Якушина В. Д. и др. Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 6. С. 9399.

204. Дудок О. В., Яценко А. М., Луцик О. Д. Морфологічна та лектиногістохімічна характеристика селезінки за умов застосування блокаторів H1-гістамінових рецепторів у експерименті. 2016. Морфологія. № 1 (10). С. 32–37.

205. Дунаєвська О. Ф., Васильченко В. С. Морфометричні показники судин селезінки теплокровних тварин. Інформаційне суспільство: наука, технології, ринки : зб. матеріалів міждисциплінар. наук.-практ. конф., 17 березня 2017 р. К., 2017. С. 23–25.

206. Макроскопічна анатомія судин селезінки / Колісник І. Л. та ін. Актуальні питання медичної науки та практики. 2015. Вип. 82. Т. 2, кн. 1. С. 149–157.

207. Дунаєвська О. Ф. Особливості судинного русла селезінки хребетних тварин. Научный взгляд в

будущее. 2016. Вып. 1 (1). Т. 9 «Сельское хозяйство. Биология». С. 63–68.

208. Дунаєвська О. Ф. Морфологічні особливості селезінки депонуючого типу. Наукова думка сучасності і майбутнього : зб. статей учасників третьої всеукраїнської практично-пізнавальної конф., 15 червня 2016 р. Дніпро, 2016. С. 37–40.

209. Дунаєвська О. Ф. Особливості мікроскопічної будови селезінки синусного типу у тварин. Молоді вчені у вирішенні проблем тваринництва та ветеринарії : матеріали наук.-практ. конф., 18 листопада 2014 р. Житомир: Полісся, 2014. С. 20–22.

210. Особенности экстраорганных артерий селезёнки, печени, желудка и поджелудочной железы у байкальской нерпы / Н.Н. Рядинская и др. Вестник Крас ГАУ. 2016. № 3. С. 121–129.

211. Сравнительная характеристика артериального русла селезенки мужчин и женщин, 1-го и 2-го периода зрелого возраста/ А.М. Шай и др. Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 1, ч. 2 (61). С. 212–214.

212. Дунаєвська О. Ф. Особливості регуляції функціонування селезінки в організмі тварин. Наука в современном мире : сб. матер. V международной научно-практической конференции. Биологические науки, 21 января 2016 г. К.: Мультидисциплинарный научный журнал «Архивариус», 2016. Ч. 1. С. 6–9.

213. Грабовський С. С., Грабовська О. С. Вплив імуномодуляторів природного походження на концентрацію протеїнових фракцій та рівень кортизолу у плазмі крові кроликів за умов стресу. Біологічний вісник МДПУ. 2015. № 2. С. 93–102.

214. Knowledge of the anatomy and physiology of the spleen throughout Antiquity and the Early Middle Ages / George K. Paraskevas et al. *Anat Sci Int*. 2016. Vol. 91, № 1. P. 43–55. DOI: 10.1007/s12565-015-0305-y.

215. Two cases of sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen with gradual growth: usefulness of diffusion-weighted imaging / Nobutaka Yoshimura et al. *Clinical Imaging*. 2015. Vol. 39. P. 315–317.

216. Stolley J. Michael, Campbell Daniel J. A 33D1+ Dendritic Cell/Autoreactive CD4+ T Cell Circuit Maintains IL-2-Dependent Regulatory T Cells in the Spleen. *The Journal of Immunology*. 2016. Vol. 197. P. 2635–2645. DOI: 10.4049/jimmunol.1600974.

217. Корнева Е.А, Перекрест С.В. Взаимодействие нервной и иммунной системы в норме и при патологии. *Медицинский академический журнал*, 2013. № 3. С.7–17.

218. Вахрушева Т. И. Особенности патоморфологических изменений органов и тканей у курнесушек при патологии репродуктивной системы. *Вестник КрасГАУ*. 2015. № 11. С. 198–207.

219. Овсеенко Т. Е., Каплунова О. А., Соколов В. В. Структурная организация селезёнки в возрастном аспекте. *Медицинский вестник Юга России*. 2011. № 4. С. 39–43.

220. Степанова, Ю. А., Ветшева Н. Н., Ионкин Д. А. Ультразвуковое исследование селезенки. Протокол ультразвукового исследования на этапах хирургического лечения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. № 6. С. 94–102.

221. Маликова, М. Г., Ахметова И. Н., Багаутдинова А. Р. Использование препарата пробиотического действия в рационах коров и его влияние

на качество получаемого приплода. Фундаментальные и прикладные проблемы повышения продуктивности животных и конкурентоспособности продукции животноводства в современных экономических условиях АПК РФ : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию проф. В.Е.Улитко. Ульяновск : УГСХА им. П. А. Столыпина, 2015. Том 1. С. 173–175.

222. Сравнительная макроморфология селезёнок цыплят-бройлеров кросса «Смена-7» и цыплят кросса Хайсекс браун / Е. В. Горшкова и др. Вестник Брянской ГСХА. 2014. № 2. С. 27–30.

223. Бондаренко Т. И., Кутилин Д. С., Михалёва И. И. Коррекция пептидом дельта-сна антиоксидантного статуса тканей крыс при физиологическом старении организма. 2014. № 27 (1). С. 98–107.

224. Рожкова И. С., Теплый Д. Л., Фельдман Б. В. Окислительный стресс в органах иммунной системы крыс при токсическом воздействии. Научный руководитель. 2014. № 2. С. 5–10.

225. Кузнецова Е. П., Костылев А. В., Червякова Н. А. Пептиды восстанавливают иммуногенез в селезёнке при её старении. Российский семейный врач. 2013. № 17 (3). С. 33–36.

226. Молекулярные аспекты иммунопротекторного действия пептидов в селезёнке при её старении / Н. А. Червякова и др. Успехи геронтологии. 2013. № 26 (2). С. 224–228.

227. Дунаєвська О. Використання селезінки в біології, медицині, ветеринарії. Інноваційні технології та інтансифікація розвитку національного виробництва : зб.

матер. III Міжнародної науково-практичної конференції, 20-21 жовтня 2016 р. м. Тернопіль, 2015. С. 152–154.

228. Тестов Б. В., Пьянкова Д. А., Афонина Т. Д. Тимус и селезёнка как индикаторы энергетического состояния животных. Вестник Пермского ун-та. Серия Биология. 2004. № 2. С. 185–187.

229. Анара М. Сравнительный анализ морфофизиологических показателей лесной мыши в юго-восточной части Туркестанского хребта. Территория науки. 2015. № 6. С. 7–11.

230. Гриневич Н. Є., Дунаєвська О. Ф. Перспективи морфологічних досліджень в аквакультурі. Вісник ЖНАЕУ. 2017. № 1 (60), т. 3. С. 42–46.

231. Донник И. М., Проккоева Ж. А. Патоморфологическое состояние рыб, выращиваемых на сбросных водах электростанции. Аграрный вестник Урала. 2013. № 9 (115). С. 29–32.

232. Кирбижеков В. А., Девяткин Г. В. Применение метода морфофизиологических индикаторов в выявлении адаптационных изменений *Martes Zibellina* (на примере некоторых территорий Кузнецкого Алатау, западного и восточного Саяна). Вестник КрасГАУ. 2016. № 1. С. 9–15.

233. К оценке состояния индикаторных видов мелких млекопитающих в прибрежных биотопах рек Жетысу / Магда И. Н. и др. Вестник КазНУ. Серия экологическая. 2014. № 1/1 (40). С. 313–318.

234. Oshomoh O. E., Okolafor I., Idu M. Antimicrobial Screening and the Toxicity of the Aqueous Extract of the Root of *Zanthoxylum Zanthoxyloides* on Haematology and The Spleen of Wistar Rats. Journal of Biomedical Sciences. 2015. Vol. 14, № 1. P. 40–53.

235. Horse spleen segmentation technique as large animal model of preclinical trials / Foz Filho R. P.P. et al. Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2013. Vol. 85, № 4. P. 1411–1417.

236. Исследование влияния внутримышечной имплантации базальтовых нитей на структуру различных тканей в эксперименте на животных / Четвертных В. А. и др. Уральский медицинский журнал. 2014. № 5. С. 5–7.

237. Клінічні, біохімічні та імунологічні маркери гіперчутливості в мурчаків під впливом циклорину / Колос О. М. та ін. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2013. № 4–5 (35). С. 60–65.

238. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра в экспериментах на мышах. Поведенческие реакции, морфология внутренних органов / Зайцева Н. В. и др. Анализ риска здоровью. 2015. № 2 (10). С. 68–80.

239. Вплив світлодіодного випромінювання та протимікробних засобів на морфологічний стан тканин при локалізованому гнійно-запальному процесі / Дубовик О. С. та ін. Вісник проблем біології і медицини. 2014. Вип. 1 (106). С. 246–250.

240. Морфометрическая оценка прогноза течения апластической анемии у больных после спленэктомии / Федоровская Н. С. и др. Клиническая практика. 2014. № 3. С. 15–19.

241. Development of a walleye spleen stromal cell line sensitive to viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV IVb) and to protection by synthetic dsRNA / Nguyen T.K. et al. Fish and Shellfish Immunology. 2015. Vol. 45. P. 83–93.

242. Смоленцев С., Романюк В., Винницки С. Гистологическая картина в паренхиматозных органах свиней

и крупного рогатого скота при применении лечебно-профилактического иммуноглобулина. Вестник Марийского государственного университета. 2013. № 11. С. 13–15.

243. Усенко В. В., Виноградова Е. В. Влияние иммунопрофилактики на развитие внутренних органов молодняка яичных кур. Научный журнал КубГАУ. 2015. № 105 (01). С. 1–24. URL: <http://ej.kubagro.ru/2015/01/pdf/066.pdf> (дата звернения: 10.04.2017).

244. Изучение бионакопления наночастиц серебра и золота в органах и тканях крыс методом нейтронно-активационного анализа / Бузулуков Ю. П. и др. Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2014. № 3. С. 286–286.

245. Феномен спленомегалии в популяциях цикломорфных грызунов: проявление, экологические факторы риска, причины / Оленев Г. В., Салихова Н. М., Григоркина Е. Б., Колчева Н. Е.. Вестник Тверского государственного университета. Серия Биология и экология. 2014. № 4. С. 160–168.

246. Антиоксидантное действие дигидрокверцетина в составе нового органопрепарата селезенки / Заико М. В., Теселкин Ю. О., Павлова Л. А., Козин С. В. Вестник РГМУ. 2014. № 1. С. 57–60.

247. Заико М. В., Козин С. В., Павлова Л. А. История и перспективы медицинского применения сырья животного происхождения на примере органопрепаратов из селезенки. Традиционная медицина. 2014. № 1. С. 42–48.

248. Новый органопрепарат селезенки Спленактив – источник природных цитокинов, регуляторов иммунного гомеостаза / Заико М. В. и др. Бутлеровские сообщения. 2014. № 37 (3). С. 120–124.

249. Бахарева Т. Л., Глинских Н. П. Изучение белкового состава иммунобиологического препарата из селезёнки быка. Аграрный вестник Урала. 2013. № 10. С. 22–24.

250. Major trypsin like-serine proteinases from albacore tuna (*Thunnus alalunga*) spleen: Biochemical characterization and the effect of extraction media / T. Poonsin Lundberg J. M. et al. *Journal of Food Biochemistry*. 2016. Vol. 41, № 2. P. 1–9. DOI: 10.1111/jfbc.12323.

251. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory and Ca-binding activities of peptides prepared from tuna cooking juice and spleen proteases / Jirawadee Kasiwut et al. *International Journal of Food Science and Technology*. 2014. DOI: 10.1111/ijfs.12639.

252. Грабовський С. С. Экстрагирование биологически активных веществ селезёнки с использованием ультразвука. *Perspective innovations in science, education, production and transport '2013 : материалы конф. 17-26 декабря 2013 г.* URL: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/conference/the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/dec-2013> (дата звернення 10.11.2015).

253. Грабовський С. С. Вміст поліамінів і їх корекція в крові і тканинах курчат-бройлерів в умовах стресу. *Біологія тварин*. 2014. № 16 (2). С. 18–25.

254. Тимофієнко І. М. Відтворювальні якості свиноматок при використанні тканинних екстрактів. *Вісник аграрної науки Причорномор'я*. 2015. Вип. 2. Т. 2. С. 234–239.

255. Каниева Н.А., Маркелова В. С., Григоренко Д. Е. Мофрологические исследования органов и тканей

лошадей продуктивного направления. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. с. 555.

256. Неприятель А. А., Луницын В. Г. Селезёнка – новый источник лекарственного сырья в мараловодстве. Зоотехния. 2015. № 6. С. 29–30.

257. Биологическая активность экстрактов животного происхождения при холодовых травмах кожи в культуре фибробластов / Беспалова И. Г. и др. Научные ведомости. Серия Естественные науки. 2014. № 10 (181). Вып. 27. С. 107–113.

258. Вплив екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят на процес загоєння холодових ран у щурів / Беспалова І. Г., Рогоза Л. А., Гальченко С. Є., Сандомирський Б. П. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015. Т. 25, № 2. С. 151–161. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KrioBiol_2015_25_2_8 (дата звернення: 10.04.2017).

259. Комплекс цинка с ферментализатом белка селезёнки свиньи – исследование *in vivo* / Зорин С. Н. и др. Вопросы питания. 2014. № 83 (5). С. 58–63.

260. Продолжительность жизни и динамика роста индуцированных 3,4-бензпиреном опухолей у крыс при проведении экспериментальной аутоспленхимиотерапии / Каплиева И. В. и др. Фундаментальные исследования. 2014. № 7. С. 513–516.

261. Chalisova N. I., Zhekalov A. N. The Effect of Dipeptides Consisting of Leucine and Lysine on Cell Proliferation in an Organotypic Culture of Myocardium and Spleen Tissue from Young and Old Rats. *Advances in Gerontology*. 2015. Vol. 5, № 3. P. 180–183.

262. Detecting microvascular changes in the mouse spleen using optical computed tomography / McErlean C. M. et al. *Microvascular Research*. 2015. Vol. 101. P. 96–102.

263. Voloshin V. N., Koveshnikov V. G., Voloshina I. S. Morphology of the spleen in adult albino rats after whole body exposure to low-level of toluene. *International Journal of Anatomy and Research*. 2014. Vol. 2, № 2. P. 421–430.

264. Дунаєвська О. Ф. Морфологічні зміни селезінки під впливом різноманітних чинників. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія*. 2016. Вип. 27. С. 106–124.

265. In Vivo Splenic Clearance Correlates with In Vitro Deformability of Red Blood Cells from Plasmodium yoelii - Infected Mice / Sha Huang et al. *Infection and Immunity*. 2014. Vol. 82, № 6. P. 2532–2541.

266. Pristane-induced Regulation of Leukocyte Recruitment to the Spleen and Peritoneal Cavity during Pristane-Induced Inflammation / Yu Li et al. *Journal of Immunology Research*. 2017. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/9891348> (last accessed: 02.11.2017).

267. Acute arsenic exposure induces inflammatory responses and CD4+ Tcell subpopulations differentiation in spleen and thymus with the involvement of MAPK, NF-κB, and Nrf2 / Nrf2 / Xiaoxu Duana et al. *Molecular Immunology*. 2017. Vol. 81. P. 160–172.

268. Age-dependent and cell-population-restricted LRRK2 expression in normal mouse spleen / Tatsunori Maekawa et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. Vol. 392, № 3. P. 431–435.

269. Influence of refrigerated storage on tensile mechanical properties of porcine liver and spleen / M. Tuấn

Duronga et al. *International Biomechanics*. 2015. Vol. 2, № 1. P. 79–88.

270. Selective inhibitory effects of 50-nm gold nanoparticles on mouse macrophage and spleen cells / Kingston M. et al. *J Immunotoxicol*. 2016. Vol. 13, № 2. P. 198-200. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1035819.

271. Боков Д. А. Параметры функциональной морфологии селезёнки мелких млекопитающих и оценка перестройки системы крови и иммунитета при действии факторов газоперерабатывающего производства. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015. Т. 17, № 5 (2). С. 327–332.

272. Морфологические изменения внутренних органов каспийской тюльки (*Clupeonella cultriventris caspia*) / Фёдорова Н. Н. и др. *Вестник АГТУ. Сер.: Рыбное хозяйство*. 2014. № 1. С. 84–88.

273. A comparative study on toxicity induced by carbosulfan and malathion in Wistar rat liver and spleen / Ines El-Bini Dhoub et al. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2015. Vol. 124. P 21–28.

274. Avermectin induced autophagy in pigeon spleen tissues / Ci Liu et al. *Chemico-Biological Interactions*. 2015. Vol. 242. P. 327–333.

275. Chang X., Chang-Qing Xia. Administration of sulfosuccinimidyl-4-[N-maleimidomethyl] cyclohexane-1-carboxylate conjugated GP10025–33 peptide-coupled spleen cells effectively mounts antigen-specific immune response against mouse melanoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015. Vol. 468. P. 46–52.

276. Kumar A., Kumar S. Histopathology of spleen of rat fed on doses of sodium fluoride. *Indian J.Sci.Res*. 2013. Vol. 4, № 1. P. 87–92.

277. Wang J., Gangduo Wang, Firoze Khan M. Disorder of G2-M Checkpoint Control in Aniline-Induced Cell Proliferation in Rat Spleen. PLOS ONE. 2015. P. 1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0131457.

278. Морфофункціональні зміни селезінки після оклюзії її судин / Прокопець К. О. та ін. Експериментальна і клінічна медицина. 2014. № 2 (63). С. 127–130.

279. Клинико-гематологические показатели и общее состояние рс, получавших гексацианоферрат (II) калия-железа (III) в качестве сорбента радионуклидов / Мирзоев С. Б. и др. Сельскохозяйственная биология. 2015. Т. 50. № 2. С. 237–244.

280. Терещенко Л. О. Патогенетичне обґрунтування фармакологічного захисту антиоксидантної системи у тканинах опромінених щурів. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. № 3 (37). С. 155–159.

281. Петрина Л. Г. Радіогенні зміни вмісту ДНК у селезінці за опромінення тварин. Науковий вісник Ужгородського ун-ту : Серія: Біологія. 2013. Вип. 34. С. 22–26.

282. Can prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic fi eld affect the morphology of the spleen and thymus, and alter biomarkers of oxidative damage in 21-day-old male rats? / Hanc H. et al. Biotechnic & Histochemistry. 2015. Vol. 90, № 7. P. 535–543.

283. Зміни внутрішніх органів експериментальних щурів під впливом електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону / Селюк М. М. та ін. Ліки України. 2012. № 1–2 (9–10). С. 92–95.

284. Житов І. А., Дунаєвська О. Ф. Особливості впливу електромагнітного випромінювання на селезінку

тварин. Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя : зб. статей тридцять п'ятої Міжнародної наук.-практ. конф., 24–27 листопада р. Запоріжжя, 2015. С. 24–25.

285. Патоморфологічні дослідження внутрішніх органів лабораторних тварин, які зазнали впливу електровипромінювань в умовах холодового стресу / Завгородній І. В. та ін. Сб. тр. XXII Междун.-практ. конф., Харьков: НТМТ, 2014. Т. 1. С. 273–275.

286. Григоренко Д. Е. Сравнительная характеристика действия дистиллированной воды и «лёгкой» бездейтериевой воды в постлучевой период на функциональное состояние лимфоидной ткани селезёнки мышей. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013. № 10 (1). С. 21–25.

287. Мороз Г. О. Динаміка відносної маси надниркових залоз, тимуса і селезінки щурів під впливом гіпергравітації. Морфологія. 2009. Т. III, № 2. С. 42–46.

288. Мороз Г. А. Лектиногистохимическая характеристика лимфоцитов белой пульпы селезёнки при экспериментальной гипергравитации. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2011. Т. 10, № 4. С. 69–73.

289. Состояние агранулоцитов в периферической крови и агранулоцитопоз у стрессированных животных с гипотиреозом / Гармаева Д. В. и др. Вестник Красноярского гос. аграрн. ун-та. 2014. № 3. С. 148–152.

290. Влияние мелатонина на клеточный состав селезёнки и показатели липидного обмена у крыс с алиментарным ожирением / Труфакин В. А. и др. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. № 7. С. 49–52.

291. Эффекты кломипрамина на изменение субпопуляционного состава и клеточного цикла лимфоцитов

тимуса и селезёнки, возникающее у тревожно-депрессивных самцов мышей под влиянием хронического социального стресса / Кудрявцева Н. Н. и др. Психофармакология и биологическая наркология. 2011. Т. 11. Вып. 1–2. С. 2677–2687.

292. Лужнова С. А., Ясневская А. Л., Самогруева М. А. Антиоксиданты как корректоры диссон-индуцированных изменений показателей иммунореактивности. Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2014. № 10. С. 1138–1142.

293. Стимулирующее влияние летучих выделений мочи интактных мышей на пролиферативную активность лимфоидной ткани селезёнки облучённых особей / Цыб А. Ф. и др. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 5. С. 644–646.

294. Духницький В. Б., Колич Н. Б., Бруско Є. П. Патоморфологічні зміни в організмі коней при отруєнні чорнокоренем лікарським [Електронний ресурс]. URL: <http://www.pdaa.edu.ua/sites/default/files/nppdaa-vet/2011/2/22.pdf> (дата звернення: 22.04.2017).

295. Бу В., Сорокина А. А. Влияние сапонинов диоскореи на иммунную систему животных при экспериментальном артрите. Фармация. 2014. № 3. С. 48–50.

296. Тишин А. Л., Коцюмбас Г. И. Микроструктура селезёнки под влиянием противопаразитарного препарата клозаверм-А и двукратной инъекции Е-селена. Вестник Воронежского гос. аграрного ун-та. 2014. № 1–2. С. 131–138.

297. Влияние галантамина и тестостерона на артритную реакцию и содержание дофамина в селезёнке крыс / Нежинская Г. И. и др. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. № 77 (3). С. 33–36.

298. Волошін В. М. Вивчення інгаляційного впливу епіхлоргідрину на органомеричні показники селезінки статевозрілих щурів. Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. № 1 (57). С. 54–57.

299. Ловинская А. В. Органоспецифичность мутагенного действия химических загрязнителей окружающей среды и др. Вестник КазНУ. Серия биологическая. 2014. Т. 60. № 1–2. С. 77–80.

300. Гонохова М. Н., Бойко Т. В., Ельцова А. А. Сравнительная цитоморфологическая характеристика селезёнки крыс при воздействии пестицидов. Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. С. 1056–1056.

301. Лапирова Т. Б. Реакция иммунофизиологических показателей молодежи сибирского осетра (*Acipenser baerii* Brandt) на действие перметрина. Вестник Томского гос. ун-та. Биология. 2011. № 4 (16). С. 124–135.

302. Маркелова В. С., Каниева Н. А., Федерова Н. Н. Морфология органов лошадей кушумской породы в условиях Астраханской области. Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). 2014. Т. VI. С. 122–124.

303. Активність ензимів антиоксидантного захисту в тканинах поросят за різного рівня цинку в раціоні / Сенків О. М. та ін. Біологія тварин. 2014. Т. 16. № 1. С. 133–139.

304. Златник Е. Ю., Передреева Л. В. Дозозависимое действие наночастиц переходных металлов на морфофункциональное состояние селезёнки. Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2014. № 7. С. 282–285.

305. Морфологическая оценка влияния разных типов углеродных нановолокон на некоторые внутренние

органы (почки, селезёнка) крыс линии Вистар / В. В. Чайка и др. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 16, № 5–4. С. 1247–1250.

306. Коваль В. О. Вплив йонів міді на морфологічні показники коропа лускатого різного віку. Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер. Біологія. 2013. № 2. С. 74–77.

307. Наночастицы меди – модуляторы апоптоза и структурных изменений в некоторых органах / Сизова Е. А. и др. Морфология. 2013. № 144 (4). С. 47–52.

308. Жаксылыкова А. К., Алмабаев Ы. А., Ткаченко Н. Л. Морфофункциональные изменения в селезёнке при хроническом воздействии кадмия. Наука и Мир. 2014. № 3 (5). С. 132–134.

309. Визначення кумулятивних властивостей лужного мийно-дезінфікуючого засобу сандез / Тішин О. Л. та ін. URL: <http://www.inenbiol.com/ntb/ntb6/62.pdf> (дата звернення: 12.10.2017).

310. Щербань М. Г. Морфологічні та гістохімічні дослідження органів теплокровних тварин під дією детергентів. Світ медицини та біології. 2012. Т. 8. № 8. С. 118–120.

311. Красюк Ю. М. Вміст аміаку і нітритів в тканинах риб за тривалої дії сполук неорганічного азоту. Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер. Біологія. 2011. № 2 (47). С. 198–201.

312. Данкович Р. С., Андрійчук А. В. Патоморфологічні зміни у внутрішніх органах свиней за асоційованого мікотоксикозу, ускладненого псевдомонозом. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. 2013. Т. 15. № 1 (55), ч. 1. С. 302–307.

313. Прудников В. С., Прудников А. В. Пато- и иммуноморфологические изменения в желудочно-кишечном тракте и органах иммунитета телят при рота и коронавирусной инфекциях. Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". 2014. № 50 (1-1). С. 31–33.

314. Лукашик Г. В., Корнева Г. В. Морфологические изменения в селезёнке и лимфатических узлах домашних свиней при экспериментальном воспроизведении африканской чумы свиней. Наук. пр. південного філіалу НУБіП «Кримський агротехнологічний університет». 2013. Вип. 155. С. 153–156.

315. Development of a walleye spleen stromal cell line sensitive to viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV IVb) and to protection by synthetic dsRNA / Nguyen T. K. et al. *Fish & Shellfish Immunology*. 2015. Vol. 45. P. 83–93.

316. Islam M. Negm, Amel M. El Asely, Abbass Amany A. Influence of dietary ginger (*Zingiber officinale*) on haemato-biochemical parameters, spleen histopathological changes and resistance of *Oreochromis niloticus* fingerlings to *Aeromonas hydrophila* infection. *Egy. J. Aquac.* 2016. Vol. 6, № 1. P. 25–45.

317. Malaria Induces Anemia through CD8+ T Cell-Dependent Parasite Clearance and Erythrocyte Removal in the Spleen / Innocent Safeukui et al. *Mbio.asm.org*. 2015. Vol. 6, № 1. P. 1–13.

318. Prion protein-deficient mice exhibit decreased CD4 T and LT α cell numbers and impaired spleen structure. Soochan Kim Sinsuk et al. 2016. Vol. 221, № 1. P. 94–102.

319. Resolvin D1 activates the inflammation resolving response at splenic and ventricular site following

myocardial infarction leading to improved ventricular function / Vasundhara Kaina et al. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015. Vol. 84. P. 24–35.

320. Ленченко Е. М., Плотникова Е. М. Гистохимическая характеристика иммунной системы птиц при эшерихозе. *Ветеринария*. 2014. № 8. С. 25–28.

321. Шестаков В. А., Лыско С. Б. Гистоструктура фолликулов селезёнки, бursы Фабрициуса, слепых кишок бройлеров при эшерихиозе. *Вестник Омского государственного аграрного университета*. 2014. № 1. С. 64–67.

322. Зон Г. А., Ващик С. В. Морфологічні зміни центральних органів імунної системи курчат-бройлерів за псевдомонозної інфекції. *Зб. наук. пр. Полтавської ДАА, сер. «Вет. мед.»*. 2011. Вип. 2. С. 36–43.

323. Гистологические изменения в некоторых паренхиматозных органах при бабезиозе собак / Калиманов С. Н. и др. *Известия Нижневолжского агроуниверсит. комплекса*. 2015. № 1 (37). С. 1–6.

324. Соотношение проформ и активных форм матриксных металлопротеаз при росте и метастазировании аденокарциномы лёгких льюис мышей / Кисарова Я. А. и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 159. № 4. С. 481–485.

325. Tissue proteomics of splenic marginal zone lymphoma / Polati R. et al. 2015. Vol. 36, № 14. P. 1612-1621. DOI: 10.1002/ELPS.201400329.

326. Spleen Tyrosine Kinase Is Involved in the CD38 Signal Transduction Pathway in Chronic Lymphocytic Leukemia / Benkisser-Petersen M. et al. *PLOS ONE*. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0169159.

327. Сорокіна І. В., Бочарова Т. В., Бондаренко Л. О. Вплив тривалого цілодобовоо освітлення на морфофункціональний стан селезінки кролів. Вісник ВДНЗУ «Українська стоматологічна академія». 2015. Т. 15, вип. 4 (52). С. 272–276.

328. Мікроструктура та вміст білків у тканинах мишей за згодовування високобілкових кормів / Остапів Д. Д. та ін. Наук.-техн. бюл. ін-ту біології тварин та держ. наук.-досл. контролю ін.-ту ветпрепаратів та корм. добавок. 2012. Вип. 13, № 1/2. С. 419–424.

329. Сломчинський М. М., Чернявський О. О. Динаміка маси внутрішніх органів молодняку кролів за згодовування високопротеїнових кормів. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва : зб. наук. пр. 2015. Вип. 2 (120). С. 153–157.

330. Дудков А. В. Пептиды восстанавливают численность субпопуляции клеток CD8+ в селезенке при старении. Российский семейный врач. 2011. Т. 15, № 4. С. 91–92.

331. The effect of manganese-induced toxicity on the cytokine mRNA expression of chicken spleen lymphocytes in vitro / Xinxing Lu et al. Research in Veterinary Science. 2015. Vol. 101. P. 165–167.

332. Реакція імунної системи щурів на введення мультипробіотика «Симбітер» на фоні курсового застосування цефтриаксону / Путніков А. та ін. Біологія. 2014. № 1 (66). С. 69–72.

333. Іщенко А. М. Ефективність використання пробіотика в раціонах молодняку свиней. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва : зб. наук. праць. 2013. Вип. 10 (105). С. 38–41.

334. Салига Н. О. Активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту в щурів за дії L-глутамінової кислоти. Укр. біохім. журн. 2013. Т. 85. № 4. С. 248–249.

335. Гурьянова Е. А., Кроткова О. С., Любовцева Л. А. Влияние акупунктуры на клеточный состав и локализацию тканевых трансмиттеров селезёнки. Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 386–391.

336. Кроткова О. С. Люминесцентно-морфологические особенности селезёнки мышей после иглоукалывания. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. 5 с.

337. Прокопеч Т. О. Моделювання портальної гіпертензії на лабораторних щурах. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2011. Т. 10, № 1. С. 101–104.

338. Динаміка змін фізичних параметрів кровотворних органів коропа впродовж вегетаційного періоду / Клименко О. М. та ін. Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва. 2013. Вип. 10 (105). С. 44–46.

339. Гейн С. В. Шаравьёва И. Л. Влияние ротационного и иммобилизационного стресса на продукцию IL-1 β , IL-2, IL-4 и IFN- γ спленоцитами в условиях блокады опиатных рецепторов *in vivo*. Доклады академии наук. 2014. Т. 454, № 4. С. 485–487.

340. Stress-induced galectin-1 influences immune tolerance in the spleen and thymus by modulating CD45 immunoreactive lymphocytes / Sasaguri K. et al. J Physiol Sci. 2017. Vol. 67, № 4. P. 489–496. DOI: 10.1007/s12576-016-0478-8.

341. Иммуноморфология центральных и периферических лимфоидных органов в постстрессовом

периоде / Шефер Е. Г. и др. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 8. С. 66–67.

342. Identification and structural composition of the blood–spleen barrier in chickens / Qian Zhang et al. The Veterinary Journal. 2015. Vol. 204, № 1. P. 110–116.

343. Яглова Н. В., Обернихин С. С. Морфофункциональные изменения селезёнки потомства мышей в разные периоды постнатального онтогенеза после однократного иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 10. С.499–502.

344. Влияние «Митофена» на макрометрические показатели органов иммунитета цыплят, вакцинированных против инфекционной бурсальной болезни / Кудкум Ф. С. и др. Ученые записки учреждения образования "Витебская ордена "Знак почета" государственная академия ветеринарной медицины". 2014. №50 (2-1). С. 31–34.

345. Ковешніков В. Г., Волошин В.М. Вплив настоянки ехінацеї на гістоморфометричні показники селезінки білих шурів. Таврич. мед.-биол. вестник. 2013. Т. 16, № 1, ч. 1. С. 110–112.

346. Бучко О., Степченко Л. Вільнорадикальні процеси й антиоксидантна система організму свиней за дії гумінової добавки. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2014. Випуск 64. С. 90–96.

347. Бобрышева И. В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуностимуляции. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013. Т. 1, № 3. С. 315–321.

348. Щербак В. А. Влияние вилона на морфометрические показатели селезёнки а эксперименте. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 5. С. 123–127.

349. Hassan F. F., Khashman B. M. Effect of Immunization against Aflatoxin B1 on the Expression of COX-2 in Liver, Kidney and spleen of Rabbits treated with aflatoxin B1. Journal of Biology. Agriculture and Healthcare. 2015. Vol.5, № 14. P. 8–16.

350. Апт О. А. Особливості формування Т-залежних зон селезінки після внутрішньоутробної дії антигенів. Світ медицини і біології. 2014. №4 (47). С. 80–83.

351. Спленизм – функция селезенки как органа, осуществляющего взаимосвязь систем кровообращения и кроветворения / Филимонов В.И. и др. Патология. 2013. №2. С. 92–96.

352. Macrophages retain hematopoietic stem cells in the spleen via VCAM-1 / Partha Dutta Lundberg et al. J. M. Exp. Med. 2015. Vol. 212, № 4. P. 497–512.

353. Minimally invasive spleen-preserving distal pancreatectomy: Does splenic vessel preservation have better postoperative outcomes? A systematic review and meta-analysis / Fady Elabbasy et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. All rights reserved. 2015. DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60399-X.

354. Penicillar arterioles of red pulp in residual spleen after subtotal splenectomy due to splenomegaly in cirrhotic patients: a comparative study / Xiaoji Zhu et al. Int J Clin Exp Pathol. 2015. Vol. 8, № 1. P. 711–718.

355. Spleen Segmentation and Assessment in CT Images for Traumatic Abdominal Injuries / Reza Soroushmehr S. M. et al. J Med Syst. 2015. Vol. 39. P. 87. DOI: 10.1007/s10916-015-0271-x.

356. Spleen Size in Cirrhosis of Different Etiologies / Amir Kashani et al. *Ultrasound Med.* 2015. Vol. 34. P. 233–238.

357. Роль обміну ліпопротеїнів та селезінки в розвитку атеросклеротичного процесу / В. С. Васильченко, О. Б. Кучменко, О. Ф. Дунаєвська, М. П. Мостов'як. Біологічні дослідження – 2016 : зб. наук. праць VII всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів, 10-11 березня 2016 р. Житомир, 2016. С. 66-67.

358. Дунаевская О. Ф. Особенности морфологии селезёнки у жвачных и лошадей. Современные технологии сельскохозяйственного производства: сб. науч. статей по материалам XVIII Междунар. науч.-практ. конф. Гродно: ГГАУ, 2015. С. 190–191.

359. Goralsky L. P., Dunaievska O. F. Morphological features of the spleen of domestic animals. *Austria-science.* 2018. Vol. 16, № 1. P. 3–6.

360. Dunaievska O. F. Morphological features of the splenic red pulp. *Innovative solutions in modern science.* 2016. № 4 (4). P. 88–99.

361. Дунаєвська О. Ф. Морфометричні особливості селезінки овець постнатального періоду онтогенезу. Актуальні проблеми сучасної науки : зб. матер. XII Міжнар. інтернет-конф., 15-17 жовтня 2015 р. К., 2015. С. 33–41.

362. Дунаєвська О. Морфологічні особливості селезінки амфібій. Актуальные научные исследования в современном мире: материалы VII Междунар. науч.-практ. инт.-конф., 24-25 ноября 2015 г. Переяслав-Хмельницкий, 2015. Вып. 7, ч. 5. С. 15–18.

363. Дунаєвська О. Ф. Анатомічні особливості селезінки хребетних тварин. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 4, № 1 (17). С. 243–248.

364. Дунаєвська О. Ф. Гістологічні особливості опорно-скоротливого апарату селезінки хребетних тварин. Научные труды SWorld. 2015. Вып. 4 (41). Т 12. С. 135–138.

365. Дунаєвська О. Ф. Особливості гістоархітекτονіки селезінки захисного типу у тварин. Актуальні питання біологічної науки : зб. статей II міжнар. заочної науково-практичної конференції. Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя, 2016. С. 124–126.

366. Зайцев В. Б., Федоровская Н. С., Железнов Л. М. Морфометрические особенности структуры селезёнки человека. Вестник новых медицинских технологий . 2018. Т. 25, №3. С. 153-159.

367. Корж А. П., Задорожня В. Ю. Морфометрические и морфофизиологические показатели зеленых лягушек городской и сельской местности юго-востока Украины. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки . 2013. № 3 (146). Вып. 22. С. 72–77.

368. Дунаевская О. Ф. Относительная масса селезёнки рыб и амфибий как биомаркер антропогенной загрузки. Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства : сб. матер. XIX междунар. науч.-практ. конф., 2-3 июня 2016 г. Горки : БГСХА, 2016. Ч. 2. С. 103–106.

369. Дунаєвська О. Ф. Морфометричні особливості селезінки жаби озерної. Біологічні дослідження – 2018 : зб. наук. праць. Житомир : Рута, 2018. С. 116–117.

370. Тарахтий Э. А. Исследование системы крови мелких млекопитающих, обитающих на территориях с низкой плотностью радиационного загрязнения. Успехи современной биологии. 2014. № 134 (4). С. 424–432.

371. Макалиш Т. П. Морфофункциональные особенности селезенки при воздействии на организм факторов различного генеза. Таврический медико-биологический вестник. 2013. № 16 (1-1). С.265–269.

372. Бабушкина А. Е. Влияние пробиотических препаратов на основе бактерий рода *Bacillus* на морфологию органов мишеней млекопитающих при интоксикации солями свинца. Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 500–510.

373. An anatomic and morphometric analysis of splenic variability using 3D reconstruction and spatial orientation from computed tomography / Studera A. S. et al. *Annals of Anatomy*. 2015. Vol. 201. P. 50–55.

374. Исследование CD3+ и CD8+ Т-лимфоцитов селезенки больных с рефрактерной формой иммунной тромбоцитопении / Н.С. Федоровская и др. Международна научна школа "Парадигма". Лято-2015. Медицина: сб. науч. тр. Под ред. А. В. Берлов, Т. Попов и Л. Ф. Чупров. Варна: ЦНИИ «Парадигма», 2015. Т. 7. 420 с.

375. Инаков А. К. Анатомия и топография селезенки человека в постнатальном онтогенезе. Онтогенез и возрастная анатомия кровеносной и лимфатической систем человека. М., 1983. С.32–36.

376. Горальський Л. П., Хомич В. Т., Кононський О. І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології: навч. посібник. Житомир : Полісся, 2019. 288 с.

377. Пасюга В., Гусакова В., Мамотюк Є. Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів за умов впливу соку ноні. Вісник Львівського ун-ту. Серія біологічна. 2012. Вип. 59. С. 257–270.

378. Волков В. П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезёнки. *Universum: Медицина и фармакология*. 2015. № 5-6 (18). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2341> (дата звернення 09.01.2017).

379. Патент на корисну модель №100223 Спосіб фарбування гістологічних зрізів органів кровотворення для виявлення клітин крові при вивченні їх у нормі та при патології / Панікар І. І., Горальський Л. П., Дунаєвська О. Ф., Горальська І. Ю., Сокульський І. М., Пінський О. В., Прасолов Є. Я.; власник: Панікар І. І.; заявл. 05.03.2015 ; опубл. 10.07.2015, Бюл. №13. Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.07.2015.

380. Міжнародна ветеринарна анатомічна номенклатура / Хомич В. Т., Левчук В. С., Горальський Л. П., Ших Ю. С., Калиновська І. Г.; за ред. Хомича В. Т., Левчука В. С. Житомир: Полісся, 2012. 390 с.

381. Луцик О. Д., Чайковський Ю. Б. Гістологічна термінологія. Міжнародна термінологія з цитології та гістології людини. Київ: Медицина, 2010. 304 с.

382. Горальський Л. П., Дунаєвська О. Ф. Морфологія селезінки у сільськогосподарських тварин. *Наук. вісник Львівського нац. ун-ту вет. медицини ім С. З. Жицького*. Львів, 2015. Т. 17, № 1 (61). Ч. 2. С. 7–13.

383. Дунаєвська О. Ф., Васильченко В. С., Кучменко О. Б. Біомаркери селезінки ящірки зеленої. *Біологічні дослідження – 2017 : зб. наук. праць VIII всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю, 14-16 березня 2017 р. Житомир, 2017. С. 73–74.*

384. Дунаевская О. Ф. Особенности морфологии селезёнки овец романовской породы. *Актуальні питання*

анатомії, гістології, ембріології, топографічної анатомії: зб. тез доповідей VI конгресу анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України / під ред. проф. М.А. Волошина, 16-18 вересня 2015 р. Запоріжжя : ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», 2015. С. 39.

385. Дунаєвська О. Ф., Васильченко В. С. Індекс селезінки як важливий критерій оцінки фізіологічного стану тварин. Молоді вчені у вирішенні проблем тваринництва та ветеринарії: матеріали другої наук.-практ конф., 24 листопада 2015 р. Житомир : Полісся, 2015. С. 36–38.

386. Дунаєвська О. Особливості цитопопуляції білої пульпи селезінки ссавців. Науковий вісник Східноєвропейського нац. ун-ту ім. Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. 2018. № 8 (381). С. 49–55.

387. Дунаєвська О. Анатомо-морфометричні критерії селезінки статевозрілих *Gallus gallus*, *forma domestica* L., *Columbia livia* G., *Coturnix coturnix* L. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2018. Т. 2, №4. С. 221–231. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2018.2.4.151572>.

388. Дунаєвська О. Ф. Біомаркери селезінки у інтегральній оцінці впливу навколишнього середовища на організм. Актуальні питання лабораторної діагностики : зб. матеріалів першої регіональної наук.-практ. конф., 18 квітня 2018 р. Житомир: КВНЗ «Житомирський медичний інститут» Житомирської обласної ради, 2018. С. 53–55.

389. Дунаєвська О. Ф. Особливості гістоархітекτονіки селезінки жаби озерної (*Rana ridibunda* P.). Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип.1. Т. 2 (127). С. 43–47.

390. Горальський Л. П., Дунаєвська О. Ф., Ярошенко Т. Я. Порівняльна анатомо-імуногістохімічна характеристика селезінки представників класів птахи та

свавці. Медична та клінічна хімія. 2018. Т. 20. № 4. С. 72–78.
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9806.

391. Дунаєвська О. Ф. Морфометричні особливості лімфоїдних вузликів селезінки ссавців. Біологія тварин. Львів, 2016. Т. 18. №3. С. 136.

392. Дунаевская О. Ф., Горальский Л. П. Використання морфометричних параметрів селезінки жаб у біомоніторингу довкілля. Екологічні дослідження у вищих навчальних закладах: зб. наук. праць. Херсон: ФОП Вишемирський В.С., 2018. С. 47–50.

393. Дунаєвська О. Ф. Біомаркерні показники селезінки *Rana ridibunda* P. Питання біоіндикації та екології. 2018. № 2. С.

394. Дунаєвська О. Ф. Морфологічні особливості селезінки ящірки зеленої (*Lacerta viridis* L.). Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип. 4. Т. 1 (133). С. 88–91.

395. Дунаєвська О. Ф. Морфологічні особливості селезінки теплокровних тварин. Біологічний вісник МДПУ імені Богдана Хмельницького. 2016. № 6 (3). С. 399–406.

396. Дунаєвська О. Ф. Морфометричні особливості селезінки пойкилотермних тварин. Научный взгляд в будущее. 2016. Вып. 4. Т. 10. С. 61–64.

397. Дунаєвська О. Ф. Морфометричні особливості лімфоїдних вузликів селезінки хребтних тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип.4. Т. 2 (134). С. 193–196.

398. Панікар І. І., Горальский Л. П., Дунаєвська О. Ф. Морфометричні дослідження в морфології. Методичні рекомендації. Полтава, 2014. 16 с.

399. Дунаєвська О. Ф. Співвідношення основних структурних складових селезінки хребтних тварин. Молоді вчені у вирішенні проблем тваринництва та ветеринарії:

матеріали третьої наук.-практ. конф., 29 листопада 2016 р. Житомир : “Полісся”, 2016. С. 20–21.

400. Дунаєвська О. Визначення індексу Керногана судин селезінки представників птахів і ссавців. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. 2017. № 7 (356). С. 154–157.

401. Дунаєвська О. Ф. Імуногістохімічна характеристика субпопуляцій лімфоцитів селезінки кролів. Вісник проблем біології і медицини. 2017. Вип.3, т. 2 (138). С. 60–63.

402. Дунаєвська О. Ф. Визначення індексу Керногана для судин селезінки пойкилотермних тварин. Ukrainian Journal of Ecology. 2017. Vol 7, № 4. С. 25–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.15421/2017074>.

403. Дунаєвська О. Ф. Морфометричні особливості селезінки пойкилотермних тварин. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2017. Вип. 76. С. 138–144.

404. Дунаєвська О. Ф. Комплексний алгоритм дослідження селезінки. Актуальні питання біологічної науки : зб. ст. IV між нар. заочн. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю від дня народження Петра Григоровича Богача, 12 квітня 2018 р. Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2018. С. 56–58.

405. Дунаєвська О. Ф. Імуногістохімічна характеристика субпопуляцій лімфоцитів селезінки голубів та курей. Ukrainian Journal of Ecology. 2018. Vol 8, № 1. С. 282–288. DOI: http://dx.doi.org/10.15421/2018_213.

406. Дунаєвська О. Ф. Імуногістохімічне дослідження селезінки свині. Вісник проблем біології і медицини. 2018. Вип. 1, т. 2 (143). С. 52–55.

407. Дунаєвська О. Ф., Горальський Л. П. Морфологія та імуногістохімія селезінки постнатального періоду онтогенезу у хребетних. Монографія. Житомир: Рута, 2018. 242 с.

408. Особливості ультрамікроскопічної будови селезінки жаби озерної і жаби ставкової / Дунаєвська О. Ф. та ін. Світ біології і медицини. 2018. № 2. С. 194–198.

409. Ультрамікроскопічні особливості клітин та судин селезінки (експериментальне дослідження) / Горальський Л. П. та ін. Wiadomości Lekarskie. 2018. T. LXXI. № 5. С. 1019–1025.

410. Интерьерные особенности каракульских овец смушковых типов в условиях Южного региона / Бердалиева А. М. и др. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 6. С. 473–475.

411. Система гемоциркуляции в селезёнке человека: открытая или закрытая? Любаева Е. В., Маркова В. И., Ваньков В. А. и др. Морфологические ведомости. 2018. № 1. С. 38–41.

412. Вишневская Т. Я., Верхошенцева Л. Д., Шишкина М. П. Кровеносные сосуды селезенки свиньи. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2008. С. 147–148. <https://cyberleninka.ru/article/n/krovenosnye-sosudy-selezenki-svini> (дата звернення 25.11.2018).

413. Белик О. В. Морфологические особенности сосудов селезёнки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2013. Т. 12, № 4. С. 26–31.

414. Андреева С. Д. Характеристика лимфоидных структур селезёнки свиней. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Биологические науки. 2013. № 4. С. 97–98.

415. Шубина Т. П., Чопорова Н. В. Морфология некоторых лимфоидных органов у свиней в постнатальном онтогенезе. Ветеринарная патология. 2015. № 1. С. 64–68.

416. Кузьмина Н. С. Видовые, сезонные, половые отличия индекса селезёнки некоторых видов черноморских рыб и его подверженность антропогенному фактору. 2008. № 42 (2). С. 135–142.

417. Фунг Н. Д., Распопов В. М., Сергеева Ю. В. Морфобиологическая характеристика заводской молоди осетра для формирования запасов. Вестник АГТУ. Сер.: «Рыбное хозяйство». 2013. № 2. С. 191–196.

418. Чамурлиев Н. Г., Яковлева И.Н. Показатели развития внутренних органов баранчиков в зависимости от их генотипа. Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса. 2012. № 1 (25). С. 1–4.

419. Морфофункциональная характеристика тимуса и селезёнки при пищевой депривации и информационной нагрузке у мышей линии BALB/c / М. В. Кондашевская и др. Клиническая и экспериментальная морфология. 2013. № 1. С. 39–44.

420. Мурзалиев И. Дж. Исследование гистосрезов внутренних органов у ягнят при спонтанных пневмовирусных инфекциях. Ученые записки УО ВГАВМ. 2014. Т. 50. Вып. 1, ч. 1. С. 25–27.

421. Газизова А. И., Аткинова А. Б. Морфологические особенности макромикроскопического строения селезёнки крупного рогатого скота. Science and world. 2015. № 10 (26). Vol. I. С. 49–51.

422. Фоменко Л. В., Хонин Г. А. Видовые особенности гистологического строения аорты у неясыти обыкновенной, совы полярной и ястреба-тетеревяника.

Вестник Омского гос. ун-та. Ветеринарные науки. 2016. № 1 (21). С. 174–181.

423. Славнов А. А., Долгих В. Т. Морфологические изменения в стенке аорты после кровопотери (экспериментальное исследование). Общая реаниматология. 2014. № 10. Т. 4. С. 37–43.

424. Левків М. О. Морфологічна характеристика судинного русла привушної залози на різних термінах обтураційного холестазу. Клінічна стоматологія. 2014. № 1. С. 12–16.

425. Демус Н. В. Ріст і розвиток теличок чорно-рябої породи залежно від типів автономної регуляції серцевого ритму. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. 2013. Т. 15. № 3 (57). С. 64–70.

426. Шульгай А. Г., Кицак Я. М. Морфометрическая оценка особенностей ремоделирования сосудистого русла терминального отдела подвздошной кишки при механической желтухе. Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. 2013. № 2. С. 39–42.

427. Nickel V. V., Efremova V. P. Age-related changes Kernogan`s index of venous vessels hollow and parenchymatous organs at stages of a postnatal ontogenesis. Adv Gerontol. 2016. Vol. 29, № 5. P. 732–736.

428. Comparative histology in the liver and spleen of three species of freshwater teleost / Camila F. Sales et al. Neotropical Ichthyology. 2017. Vol. 15, № 1. P. 1–12. DOI: 10.1590/1982-0224-20160041.

429. Гасо В. Я., Єрмоленко С. В., Гагуг А. Н. Особенности популяций *Natrix tessellata* (Reptilia, Colubridae) Приднепровья Северной Степной Подзоны. Питання біоіндикації та екології. 2016. № 1-2. С. 180–193.

430. Абиотические и биотические факторы, формирующие условия обитания биоресурсов Каспийского моря / Карыгина Н. В. и др. Сохранение биологических ресурсов Каспия сб. материалов и докладов Международной науч.-практ. конф., 18–19 сентября 2014 г. Астрахань: Изд-во АГТУ, 2014. С. 201–214.

431. Закс М. М., Ермаков О. А. Межпопуляционная изменчивость звукового сигнала озёрной лягушки *Pelophylax (Rana) ridibundus* в среднем Поволжье. Известия ПГПУ им. В. Г. Белинского. Естественные науки. 2012. № 29. С. 213–215.

432. Зарипова Ф. Ф., Файзулин А. И. Характеристика морфофизиологических показателей популяций озёрной лягушки *Rana ridibunda* (Anura, Amphibia) урбанизированных территорий республики Башкортостан. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14, № 5. С. 145–149.

433. О питании прудовой лягушки (*Rana lessonae*) урбанизированных территорий среднего Поволжья / Файзулин А. И. и др. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14, № 1. С. 139–143.

434. Об оценке состояния окружающей среды по уровню флуктуирующей асимметрии у бесхвостых амфибий на примере озерной лягушки (*Rana ridibunda*) / Лада Г. А. и др. Принципы экологии. 2012. Т. 1. № 3. С. 82–88.

435. Conservation and divergence in the frog immunome: pyrosequencing and de novo assembly of immune tissue transcriptomes / Savage Anna E. et al. Gene. 2014. Vol. 542, № 2. P. 98–108.

436. Гуральська С. В. Імуногістохімічна характеристика субпопуляцій лімфоцитів у селезінці курей при вакцинації їх проти інфекційного бронхіту. Наук. вісн.

Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. 2016. Т. 16, № 3 (70). С. 62–66.

437. Immune signatures of protective spleen memory CD8 T cells / Brinza L. et al. *Scientific Reports*. 2016. DOI: 10.1038/srep37651.

438. Overexpression of bovine Fc γ R in mice enhances T-dependent immune responses by amplifying T helper cell frequency and germinal center enlargement in the spleen / Zita Schneider et al. *Frontiers in Immunology*. 2015. Vol. 6. P. 1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00357.

439. Comparative histology in the liver and spleen of three species of freshwater teleost / Sales Camila F. et al. *Neotropical Ichthyology*. 2017. Vol. 15, № 1. P. 1–12. DOI: 10.1590/1982-0224-20160041.

440. Anatomical variation of arterial supply to the rabbit spleen / Ikegami R. et al. *J. Vet. Med. Sci.* 2016. Vol. 78, № 2. P. 199–202. DOI: 10.1292/jvms.15–0297.

441. Dunaievskia O. F., Vasylichenko V. S. The algorithm for determining the functional immunomorphology in rabbits spleen. *Paradigm of knowledge*. 2017. Vol. 3, № 23. P. 27–36.

442. Патоморфологические изменения у цыплят при ассоциативном течении инфекционной анемии и инфекционной бурсальной болезни / Громов И. Н. и др. *Ветеринарная патология*. № 3. 2012. С. 38–44.

443. Лапина Т. И., Токарев О. И. Патогистологическая картина тимуса и селезенки кур при вирусном гепатите Е. Современные проблемы патологической анатомии, патогенеза и диагностики болезней животных : сб. науч. трудов материалов 17-й Всероссийской научно-методической конф. по

патологической анатомии животных. Москва, 2011. С. 71–74.

444. Финогенова Ю. А., Зайцева Е. В. Адаптивные преобразования селезенки цыплят-бройлеров к суспензии хлореллы в условиях изменяющейся окружающей среды. Вестник СПб. 2009. Т. 14. № 3. С. 124–127.

445. High susceptibility of the endangered dusky gopher frog to ranavirus / W. B. Sutton et al. Dis Aquat Org. 2014. Vol. 112. P. 9–16. DOI: 10.3354/dao02792.

Наукове видання

ДУНАЄВСЬКА Оксана Феліксівна
ГОРАЛЬСЬКИЙ Леонід Петрович
СОКУЛЬСЬКИЙ Ігор Миколайович

**МАРКЕРНІ ОЗНАКИ СЕЛЕЗІНКИ ТВАРИН В
ОНТО- І ФІЛОГЕНЕЗИ**

Монографія

Макетування та дизайн обкладинки *І. М. Сокульського*

Підписано до друку **27.11.2020 р.**
Формат 60x84/16. Гарнітура Times New Roman
Зам. № 506. Умов.-друк.арк. 15,11
Наклад 200 прим.
Зам. № 580.

Свідоцтво суб'єкта про державну реєстрацію
ДК № 3402 від 23.02.2009 р.
Житомирський національний агроекоогічний університет
10008, м. Житомир, бульвар Старий, 7