

Н. С. Федоровская¹, Л. М. Железнов², В. Б. Зайцев², Д. А. Дьяконов¹, Е. В. Коледаева³

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИСТОАРХИТЕКТониКИ СЕЛЕЗЕНКИ ЧЕЛОВЕКА

¹ Лаборатория патоморфологии (зав. — канд. мед. наук Н. С. Федоровская), ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА РФ, г. Киров; ² кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии (зав. — д-р биол. наук Н. А. Сунцова), ³ кафедра биологии (зав. — канд. биол. наук Е. В. Коледаева), ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Цель — определить характерные особенности гистоархитектоники селезенки человека в сопоставлении с основными этапами иммунного ответа.

Материал и методы. Работа выполнена на аутопсийном материале селезенок 20 человек, не имевших в анамнезе патологии системы кроветворения. Медиана возраста составила 39 (27; 65) лет. С помощью гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методик изучали площади красной и белой пульпы на срезе, а также клеточный состав в ткани селезенки на разных этапах иммунного ответа.

Результаты. Установлено, что изменения морфометрических параметров белой и красной пульпы, а также ее составляющих зависят от степени активности иммунных процессов, происходящих в тканевых компартментах селезенки на различных этапах иммунного ответа. Выявлены различия в содержании клеточных элементов в изученных функциональных зонах органа.

Выводы. Для исследования гистоархитектоники селезенки важно учитывать особенности миграции клеточных элементов, динамику и численность их распределения в белой пульпе и красной пульпе на основных этапах иммунного ответа, что, несомненно, влияет на массу органа и, соответственно, его функциональных компартментов. Полученные результаты могут быть использованы для анализа гистоархитектоники селезенки и изучения ее клеточного состава при диагностике заболеваний с поражением органов иммунной системы.

Ключевые слова: селезенка человека, иммуногистохимия, морфометрия

Введение. В исследованиях, посвященных изучению иммунного ответа на различные воздействия, часто возникает необходимость оценить структурные особенности селезенки с помощью морфометрических методов. Интерпретация морфологических данных в сопоставлении с различными этапами иммунного ответа обуславливает понимание реакций, происходящих в этом сложном органе [1, 5, 7, 11, 13].

Цель работы — определить морфометрическую характеристику гистоархитектоники селезенки человека.

Материал и методы. Аутопсийные образцы селезенок получены у 20 человек (12 мужчин, 8 женщин), скончавшихся скоропостижно и не имевших в анамнезе заболеваний системы крови и другой патологии органа (Кировский НИИ гематологии и переливания крови). Медиана возраста составила 39 (27; 65) лет. Группировка по полу и возрасту не была проведена в связи с малочисленностью выборки. Средняя масса селезенки составила 122,5 (115; 143,8) г. Исследование

проведено в соответствии с современными принципами биомедицинской этики и безопасности клинических исследований (протокол заседания локального этического комитета при ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России № 4, 20.02.2018 г.).

Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Парафиновые гистологические срезы ткани селезенки толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином — эозин по стандартной методике. Для дифференцировки В- и Т-клеточных зон белой пульпы (БП) селезенки, а также для изучения особенностей распределения основных клеточных популяций в функциональных зонах органа использовалось иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание первичными антителами фирм Dako (Дания) и BioGenex (США) в готовых разведениях. Применялась система визуализации EnVISION, PEROXIDASE (DAB+) фирмы Dako (Дания) (табл. 1).

Морфометрию проводили с помощью светового микроскопа Leica (Германия) со встроенной фотовидеокамерой и программного обеспечения анализа изображений ImageScope Color (версия M). Для вычисления размеров БП и красной пульпы (КП) микрофотосъемку проводили цифровой камерой в 20 полях зрения для каждого образца по направлению от капсулы вглубь селезенки. Исследование

Сведения об авторах:

Федоровская Надежда Станиславовна (e-mail: fednadst@mail.ru), Дьяконов Дмитрий Андреевич (e-mail: diakonovda@rambler.ru), лаборатория патоморфологии, ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА РФ, 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Железнов Лев Михайлович (e-mail: lmz-a@mail.ru), Зайцев Валерий Борисович, (e-mail: kf7@kirovvgma.ru), кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, Коледаева Елена Владимировна (e-mail: kf4@kirovvgma.ru), кафедра биологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112

Характеристика использованных в работе первичных антител

МКАТ	Клон	Производитель	Маркируемые клетки
CD20	L26	Dako, Дания	В-лимфоциты
CD3	PS1	Dako, Дания	Общая популяция Т-лимфоцитов
CD8	C8/144В	Dako, Дания	Цитотоксические Т-лимфоциты
CD4	4В12	BioGenex, США	Т-хелперы
CD68	PG-M1	Dako, Дания	Тканевые макрофаги

размеров компартментов БП выполняли в не менее 20 фолликулярных структурах на каждом препарате. Для измерения площади функциональных зон и числа клеток использовали пункт меню «Ручное выделение объектов». Средние площади БП и КП определяли при ув. 100; средние площади периартериальных лимфоидных муфт (ПАЛМ), маргинальной зоны (МЗ), лимфоидных узелков (ЛУ) и герминативных центров (ГЦ) измеряли при ув. 200, цитоморфометрию проводили при ув. 1000. Программа автоматически измеряет площадь, занимаемую тем или иным компартментом в процентах к общей исследуемой площади среза. Аналогично определялись и относительные количественные значения клеточного состава. Пересчет показателей в абсолютные значения с учетом массы органа выполнялся по авторским оригинальным и запатентованным методикам [5, 6], патент на изобретение № 2535059 от 08.10.2014 г.

Исходя из полученных относительных значений (в %), полученных при морфометрии, вычисляли массу БП и КП селезенки по формулам: $b = m_{\text{сел}} \times D\% / 100\%$, где b — масса БП (г), $m_{\text{сел}}$ — общая масса селезенки (г), D — средняя площадь БП, %; $p = m_{\text{сел}} \times G\% / 100\%$, где p — масса КП (г), G — средняя площадь КП, %.

Размеры компартментов БП вычисляли аналогичным способом из относительных значений, полученных при морфометрии и пересчете в абсолютные показатели с учетом массы органа.

Вычисления абсолютного значения клеточных элементов производили согласно патенту на изобретение № 2599021 от 08.09.2016 г.

Далее эти же образцы с ИГХ-окрашиванием (например: В-лимфоциты CD20⁺) исследовали морфометрически с помощью той же программы, подсчитывая относительные значения числа клеток, экспрессирующих данный маркер, отдельно в каждой функциональной зоне (в БП и КП).

Таблица 2

Морфометрические значения величин компартментов белой пульпы

Объект	Параметр	
	Площадь, %	Масса, г
Белая пульпа	10,6 (9,5; 12,5)	13,1 (11,8; 14,9)
Маргинальная зона	1,2 (0,9; 2,1)	1,5 (0,9; 2,3)
Периартериальные лимфоидные муфты	3,3 (2,6; 4,6)	4,6 (3,0; 5,2)
Лимфоидные узелки	5,8 (4,8; 6,8)	7,5 (5,5; 8,9)
Герминативные центры	0 (0; 0,7)	0 (0; 1,0)

Таблица 1

Исходя из полученных результатов, вычисляли массу В-лимфоцитов в БП селезенки по формуле: $U = b \times C\% / 100\%$, где b — масса БП (г), U — масса В-лимфоцитов в БП (г), C — среднее содержание В-лимфоцитов (%) в БП.

Затем вычисляли массу В-лимфоцитов в КП селезенки по формуле: $Z = p \times J\% / 100\%$, где p — масса КП (г), Z — масса В-лимфоцитов в КП (г), J — среднее содержание В-лимфоцитов (%) в КП.

Таким образом, содержание В-лимфоцитов в селезенке будет соответствовать: $X = U + Z$, где X — содержание В-лимфоцитов в селезенке (г); $Y = X \times 100\% / m_{\text{сел}}$, где Y — среднее содержание В-лимфоцитов в селезенке (%).

Получение абсолютных значений наиболее полно отражает объем изучаемых объектов и может быть использовано для анализа реакций, происходящих в селезенке на разных этапах иммунного ответа.

Для статистической обработки применялась программа IBM SPSS Statistics 23. Для выявления различий между показателями в сравниваемых группах использовали непараметрические двусторонние критерии Краскела—Уоллеса, Манна—Уитни с учетом поправки Бонферони при множественных сравнениях. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены с указанием медианы, а также нижнего (25%) и верхнего (75%) квартиля.

Результаты исследования. При изучении особенностей гистоархитектоники селезенки человека были использованы морфометрические показатели величин компартментов БП в относительных (%) и абсолютных (г) значениях, а также размеры КП (табл. 2, 3).

Установлено, что колебания размеров параметров, составляющих БП и КП, зависят от степени активности иммунных процессов, происходящих в компартментах этих зон на различных этапах иммунного ответа.

На 1-м этапе иммунного ответа гистоархитектоника селезенки характеризуется расширением БП за счет МЗ, небольшими ПАЛМ и ЛУ без ГЦ, при умеренно-клеточной КП.

На 2-м этапе иммунного ответа продолжается расширение МЗ, в ЛУ происходит формирование герминативных центров, увеличиваются размеры ПАЛМ (рис. 1, 2).

ПАЛМ, являясь Т-зависимой зоной БП селезенки, содержат Т-лимфоциты (CD3), среди которых преобладают CD4⁺-клетки. В меньшем количестве встречаются лимфоидные элементы, экспрессирующие CD8⁺. Изменение размеров этой зоны отражает степень активности Т-клеточных процессов, происходящих в БП (рис. 3).

На величину ЛУ влияют вид антигена, его доза и время персистенции в организме. Функциональная активность ЛУ определяется тем, на какой стадии развития находятся их ГЦ. В период активности ГЦ данная область увеличи-

Таблица 3

Показатели массы функциональных зон селезенки в зависимости от этапов иммунного ответа

№ п/п	Масса, г							Этап иммунного ответа
	Селезенка	Белая пульпа	Маргинальная зона	Лимфоидные узелки	Герминативные центры	Периартериальные лимфоидные муфты	Красная пульпа	
1	85	10,6	0,9	5,1	0	4,3	63,3	0–1
2	90	13,2	0,8	7,8	0,9	4,5	65,1	2
3	115	11,3	1,4	7,8	0	2,5	88,8	1
4	120	12,2	0,8	6,8	0	5,6	92,2	1–2
5	157	13,5	1,6	7,2	1,6	4,7	123,0	2–3
6	161	12,2	1,0	6,4	0	5,2	127,8	3
7	135	15,1	3,37	7,7	1,6	4,5	102,3	1–2
8	140	13,2	1,3	8,4	0,7	3,4	108,6	2–3
9	150	16,7	3,1	9,0	0	4,7	113,8	3
10	115	11,9	2,4	4,7	2,3	2,6	88,2	1–2
11	125	19,0	1,5	10,3	0	7,8	89,8	1–2
12	100	10,0	1,3	5,3	0	4,3	77,0	0–1
13	120	10,3	0,7	5,5	0	5,0	94,0	0–1
14	150	15,9	1,5	7,8	0	6,2	114,6	3
15	140	12,3	1,7	9,1	0	0,7	109,5	3
16	130	13,8	0,7	7,2	0	5,2	99,3	0–1
17	120	13,0	4,0	4,3	1,0	4,0	91,3	1–2
18	95	11,9	2,0	5,5	0,7	2,9	70,8	1–2
19	115	14,1	1,4	12,1	0	0,6	85,9	0–1
20	145	29,4	2,8	17,8	1,2	7,0	96,7	1–2
Нижний квартиль (25 %)	115,0	11,8	0,9	5,5	0	3,0	86,5	
Медиана	122,5	13,1	1,5	7,5	0	4,6	93,1	
Верхний квартиль (75 %)	143,8	14,9	2,3	8,9	1,0	5,2	109,3	

вается. Уменьшение параметра связано с процессом обратного развития ГЦ.

Величина площади КП селезенки на разных этапах иммунного ответа также претерпевает существенные изменения (табл. 4). Медиана величины массы капсулы, трабекул и сосудов составляла 15,95 (15,0; 18,72) г.

Расширение этой функциональной зоны может быть обусловлено ее повышенным кровенаполнением или увеличением клеточного состава в пульпарных тяжах вследствие миграции иммунокомпетентных клеток (ИКК) (рис. 4). Обратные процессы ведут к уменьшению размеров КП селезенки.

Определение содержания клеточного состава в функциональных зонах селезенки было выполнено также в относительных (%) и абсолютных значениях (г).

Данные количественного состава основных популяций ИКК в функциональных зонах селезенки представлены в табл. 5.

Установлено, что CD20⁺-В-клетки в относительных цифрах преобладают в БП (p<0,05). В абсолютных значениях число В-лимфоцитов в БП и КП не имело значимых различий. Показатели общей популяции Т-лимфоцитов (CD3⁺) в процентном содержании также были больше в БП по сравнению с КП, а при пересчете с учетом массы органа и функциональных зон существенное преобладание данных клеток в КП не выявлено. При сравнении содержания субпопуляции CD4⁺-Т-хелперов определялось значимое увеличение его в БП в относительных значениях по отношению к КП, а абсолютные показатели были существенно выше в КП. Процентное содержание цитотоксических CD8⁺-

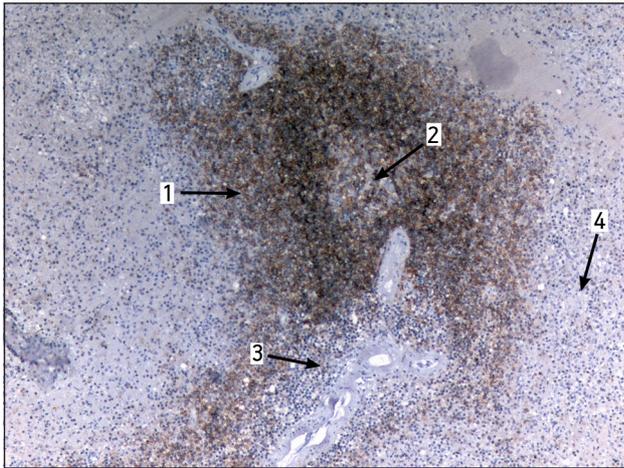


Рис. 1. Селезенка человека, 1–2 этап иммунного ответа.

Белая пульпа увеличена за счет маргинальной зоны (1), в лимфоидных узелках происходит формирование герминативных центров (2), периартериальные лимфоидные муфты небольших размеров (3), красная пульпа умеренно-клеточная (4). Окраска CD20, clone L26, Dako. Ув. 100

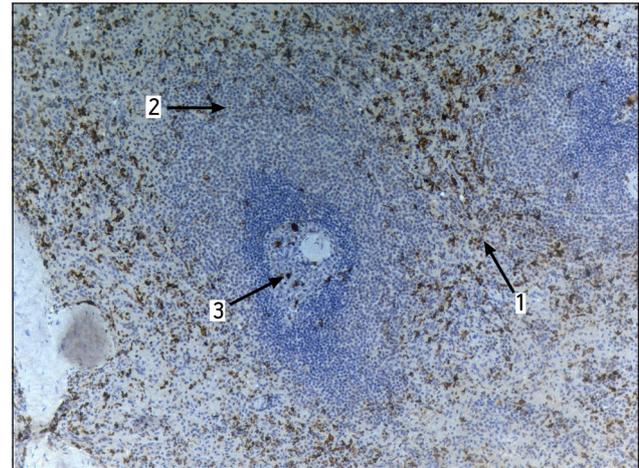


Рис. 2. Селезенка человека, 1–2 этап иммунного ответа.

Распределение макрофагов в красной пульпе (1), маргинальной зоне (2) и герминативном центре лимфоидного узелка (3). Окраска CD68, clone PG-M1, Dako. Ув. 100

Таблица 4

Морфометрические параметры красной пульпы

Объект	Параметр	
	Площадь, %	Масса, г
Красная пульпа	76,4 (74,6; 77,5)	93,1 (86,5; 109,3)

T-лимфоцитов в КП значительно превышало таковое в БП.

Преимущественной зоной локализации популяции макрофагов (CD68) является КП, что подтверждается как относительными, так и абсолютными показателями.

Обсуждение полученных данных. В исследуемом гистологическом материале селезенки при помощи ИГХ и морфометрии получены численные значения площадей компарментов функциональных зон, а также популяций ИКК, которые выявлялись в различных количествах в отделах пульпы. Наши данные о составе клеточных элементов в селезенке соответствуют результатам исследований этого иммунного органа при различных воздействиях [1, 2, 4]. В то же время, оценить в каждом отдельном случае реактивные изменения, происходящие в селезенке, невозможно без четкого понимания миграционных свойств ИКК в комплексном сопоставлении с функциями данных клеток на этапах иммунного ответа. Эти явления имеют морфологическое отражение в изменениях размеров компарментов, участвующих в иммунных процессах. В соответствии с полученными данными нам представляется возможным выделить три этапа течения иммунореактивных процессов в функциональ-

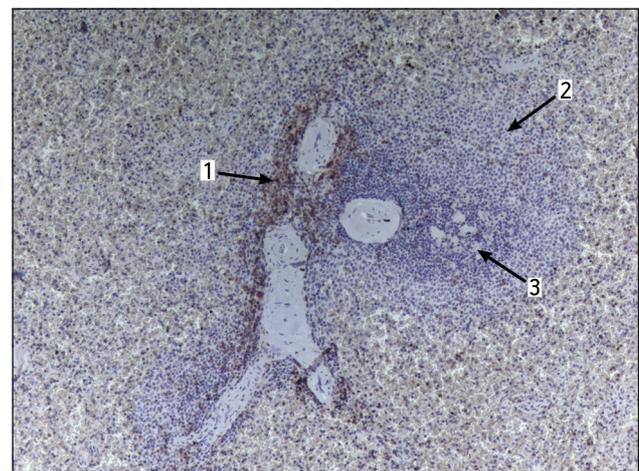


Рис. 3. Селезенка человека, 1 этап иммунного ответа.

Периартериальные лимфоидные муфты (1) небольших размеров (распределение T-хелперов), широкая маргинальная зона (2), лимфоидный узелок без герминативного центра (3). Окраска CD4, clone 4B12, BioGenex. Ув. 100

ных зонах селезенки. Этапы иммунного ответа определялись в процессе сопоставления гистологического и иммуногистохимического исследования структуры селезенки с морфометрическими показателями размеров функциональных зон.

1 этап — распознавание антигена. Поступление в селезенку антигенов, свободных или связанных с антиген-презентирующими клетками (АПК).

Известно, что возможные пути попадания антигенов в различные отделы селезенки чаще всего зависят от вида антигена. Антигены в МЗ взаимодействуют как с макрофагами, так и с В-лимфоцитами, что подтверждается исследованиями многих авторов [7, 9, 11]. Следовательно, гистоархитектоника селезенки на данном этапе характеризуется: широкой МЗ,

небольшими ПАЛМ и ЛУ без ГЦ, умеренно-клеточной КП (см. рис. 2, 3).

2 этап — формирование эффекторов: развитие иммунных реакций, презентация обработанных антигенов Т-хелперам; выбор пути дифференцировки CD4⁺-Т-клеток в направлении Th1- или Th2-хелперов; развитие гуморального иммунного ответа.

Для первичного иммунного ответа активация Т-хелперов зависит от взаимодействия с АПК (ДК, макрофаги, В-лимфоциты), приносящими антигены в ПАЛМ. Узнавание антигенов Т-клеточными рецепторами обеспечивает первый сигнал активации Т-клеток [7, 12]. Поскольку АПК рециркулируют через ПАЛМ или МЗ с дальнейшей их миграцией в ПАЛМ, антигенспецифический сигнал эти клетки передают Т-хелперам для запуска тимусзависимого гуморального, а также цитотоксического Т-клеточного иммунных ответов. В ПАЛМ чаще всего образуются Th1, которые не нуждаются в представлении антигена В-лимфоцитами, тогда как в зонах контакта В- и Т-клеток образуются в основном Th2-клетки [8, 10, 15].

Гуморальный иммунный ответ развивается после того, как В-лимфоцит получает специфический антигенный сигнал и ряд дополнительных сигналов от Т-хелперов [7, 10]. В результате происходят активация В-лимфоцитов, их пролиферация и дифференцировка [12, 15]. Индукция антителообразования структурно связана с ГЦ, реагирующими на антигенную стимуляцию. После того как ограниченные в ЛУ активизированные В-лимфоциты взаимодействуют с антигеном происходит их дальнейшая стимуляция, вызывающая увеличение ГЦ [12, 14, 15].

В связи с описанными механизмами развития иммунных процессов нами определены характерные особенности селезенки на этом этапе: увеличение БП, преимущественно за счет МЗ, ПАЛМ и ЛУ с ГЦ. КП — умеренно-клеточная (см. рис. 1, 2).

3 этап — эффекторная часть иммунного ответа. Формирование эффекторного звена иммунной реакции происходит путем дифференцировки клона В-лимфоцитов и образования цитотоксических Т-лимфоцитов.

Бласттрансформированные В-клетки дифференцируются в клетки памяти и плазматические клетки, секретирующие антитела. Значительная часть плазматических клеток мигрируют в МЗ

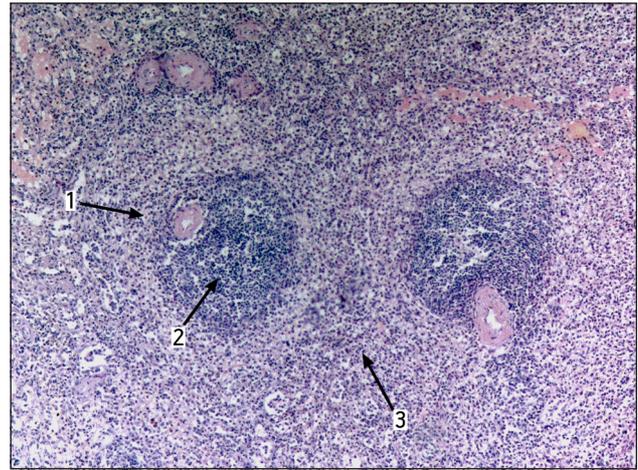


Рис. 4. Селезенка человека, 3 этап иммунного ответа.

Компартменты белой пульпы в стадии обратного развития, маргинальная зона сужена (1), лимфоидный узелок без герминативного центра (2), увеличение клеточности красной пульпы (3). Окраска гематоксилином — эозином. Ув. 100

и КП селезенки, а затем покидают этот лимфоидный орган [14, 15].

Субпопуляция Th1 CD4⁺-Т-лимфоцитов (эффекторные Т-клетки) в центральных ПАЛМ секретирует провоспалительные цитокины (типа интерферона- γ), что способствует разнообразным воспалительным реакциям. Эти клеточные элементы могут поступать в КП и затем мигрировать к участкам депонирования антигена на периферии [13, 14].

Точно также CD8⁺-Т-лимфоциты рециркулируют через ПАЛМ и, если они входят в контакт с родственным антигеном на АПК, они активируются, клонально пролиферируют и дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты. Образующиеся эффекторные Т-клетки (CD8⁺)

Таблица 5

Относительные и абсолютные значения состава популяций иммунокомпетентных клеток селезенки

Параметр	Селезенка	Белая пульпа	Красная пульпа
CD20, %	8,8 (7,0; 10,9)	47,1 (34,28; 55,93) *	5,0 (2,9; 8,38) *
г	11,6 (7,46; 16,22)	6,0 (4,7; 7,2)	4,5 (2,8; 7,8)
CD3, %	4,8 (1,1; 5,8)	13,2 (9,3; 20,4) *	5,2 (4,4; 7,4) *
г	8,3 (5,4; 11,0)	2,0 (1,5; 4,3)	5,2 (3,5; 7,3)
CD4, %	5,5 (4,2; 7,4)	12,5 (9,1; 16,6) *	4,6 (4,0; 6,8) *
г	6,7 (4,8; 9,4)	1,6 (1,2; 2,8) **	4,9 (3,2; 6,2) **
CD8, %	0,5 (0,3; 0,9)	0 (0; 0,6) *	0,4 (0,3; 0,7) *
г	0,6 (0,4; 1,1)	0 (0; 0,7)	0,4 (0,3; 0,6)
CD68, %	5,35 (4,4; 6,85)	2,0 (1,2; 2,8) *	6,0 (5,0; 8,5) *
г	5,91 (4,82; 8,85)	0,25 (0,2; 0,38) **	5,53 (4,56; 8,15) **

* Различия между показателями БП и КП (%) значимы при $p < 0,05$.

** Различия между показателями БП и КП (г) значимы при $p < 0,05$.

имеют большое значение в разнообразных реакциях организма, включая отторжение аллотрансплантата, защиту против многих вирусных инфекций и в аутоиммунных процессах [12].

В соответствии с результатами настоящего исследования на 3 этапе развития иммунных реакций в селезенке уменьшаются размеры БП: МЗ, ПАЛМ, ЛУ и ГЦ претерпевают стадию обратного развития, а площадь КП расширяется за счет увеличения ее клеточного состава (см. рис. 4).

Поглощение антигенов клетками стромы КП важно не только для деструкции патогенов, но и является первым этапом в индукции как первичного, так и вторичного иммунного ответа [3, 11]. Задержка антигенов в КП, прикрепление к ним антител формируют иммунные комплексы, которые через Fc-области Ig взаимодействуют с рецепторами на фагоцитах и других клетках стромы органа. Опсонизированные антителами циркулирующие антигены вовлекают в фагоцитоз FcR-положительные клетки, включая макрофаги и нейтрофилы КП [2, 11].

Заключение. Для исследования гистоархитектоники селезенки важно учитывать особенности миграции клеточных элементов, динамику и численность их распределения в БП и КП на основных этапах иммунного ответа, что, несомненно, влияет на массу органа и, соответственно, его функциональных компартментов. Морфометрическое исследование селезенки с использованием параметров величины ее массы является достаточно объективным и рациональным. Представленные базовые параметры необходимы при анализе морфологических изменений селезенки в диагностике заболеваний с поражением органов иммунной системы.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. С. Ф.

Сбор и обработка материала: Н. С. Ф., Д. А. Д.

Статистическая обработка данных: Д. А. Д., Е. В. К.

Анализ и интерпретация данных: Н. С. Ф., Л. М. Ж., В. Б. З.

Написание и редактирование текста: Н. С. Ф., Л. М. Ж., В. Б. З.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезенки // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн.* 2015. № 5–6 (18) [Volkov V.P. A New algorithm for the morphometric assessment of functional immunomorphology spleen // *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektronnyi nauchnyi zhurnal.* 2015. № 5–6 (18). In Russ.].
- Зайцев В.Б., Федоровская Н.С., Дьяконов Д.А., Федоровский А.М., Дорох Л.В., Коледаева Е.В., Гамулинская И.Н. Иммуноморфология селезенки человека // *Морфология.* 2013. Т. 143, вып.3. С. 27–31 [Zaitsev V.B., Fedorovskaya N.S., Dyakonov D.A., Fedorovsky A.M., Dorokh L.V., Koledaeva E.V., Gamulinskaya I.N. Immunomorphology of the human spleen // *Morphologiya.* 2013. Vol. 143, № 3. P. 27–31. In Russ.].
- Зайцев В.Б., Абдуллин Т.Г., Муслимов С.А., Коледаева Е.В., Мусина Л.А., Лебедева А.И. Морфогенез и гистофизиология системы мононуклеарных фагоцитов человека: учеб. пособие для студентов мед. вузов / Под ред. В.А.Черешнева; Кировская гос. мед. академия Росздрава. Всерос. Центр гл. и пл. хирургии. Киров, Уфа: Дом печати Вятка, 2009. 140 с. [Zaitsev V.B., Abdullin T.G., Muslimov S.A., Kalegaev E.V., Musina L.A., Lebedeva A.I. Morphogenesis and histophysiology of the human mononuclear phagocyte system: textbook. manual for medical students / ed. V.A.Chereshnev; Kirov state medical. Academy. The centre of the eye and plastic surgery. Kirov, Ufa: Dom pechati Vyatka, 2009. 140 p. In Russ.].
- Макалиш Т.П. Морфофункциональные особенности селезенки при воздействии на организм факторов различного генеза // *Таврический медико-биологический вестник.* 2013. Т. 16, № 1. Ч. 1 (61). С. 265–269 [Macules T.P. Morphofunctional characteristics of the spleen during organism exposure to factors of different genesis // *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2013. Vol. 16, № 1. H. 1 (61). P. 265–269. In Russ.].
- Федоровская Н.С., Дьяконов Д.А., Федоровская Н.А., Паньков В.Н. Способ прогнозирования течения апластической анемии после спленэктомии // Патент на изобретение № 2535059 от 08.10.2014 [Fedorovskaya N.S., Dyakonov D.A., Fedorovskaya N.A., Pankov V.N. Method for predicting the course of aplastic anemia after splenectomy // Patent for invention № 2535059 dated 08.10.2014].
- Федоровская Н.С., Дьяконов Д.А., Федоровская Н.А., Паньков В.Н., Ванеева Е.В. Способ прогнозирования течения иммунной тромбоцитопении после спленэктомии по массе CD4+Т-лимфоцитов селезенки (Патент № 2599021 от 8 сентября 2016 г.) [Fedorovskaya N.S., Dyakonov D.A., Fedorovskaya N.A., Pankov V.N., Vaneeva E.V. Method for predicting the course of aplastic anemia after splenectomy // Patent for invention № 2599021 dated 08.09.2016].
- Balazs M., Martin F., Zhou T., Kearney J. Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses // *Immunity.* 2002. Vol. 17, № 3. P. 341–352.
- Cesta M.F. Normal structure, function, and histology of the spleen // *Toxicol. Pathol.* 2006. № 34, № 5. P. 455–465.
- Den Haan J.M., Kraal G. Innate immune functions of macrophage subpopulations in the spleen // *J. Innate Immun.* 2012. Vol. 4, № 5–6. P. 437–445.
- Hoek K.L., Gordy L.E., Collins P.L., Parekh V.V., Aune T.M., Joyce S., Thomas J.W., Kaer L.V., Sebzda E. Follicular B cell trafficking within the spleen actively restricts humoral immune responses // *Immunity.* 2010. Vol. 33, № 2. P. 254–265.
- Hume D.A. Macrophages as APS and the dendritic cell myth // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181, № 9. P. 5829–5835.
- Kuchar E., Miśkiewicz K., Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function // *Br. J. Haematol.* 2015. Vol. 171, № 5. P. 683–694.

13. Matsuno K., Ueta H., Shu Z, Xue-Dong X., Sawanobori Y., Kitazawa Y., Bin Y., Yamashita M., Shi C. The microstructure of secondary lymphoid organs that support immune cell trafficking // Arch. Histol. Cytol. 2010. Vol. 73, № 1. P. 1–21.
14. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen // Nat. Rev. Immunol. 2005. Vol. 5, № 8. P. 606–616.
15. Steiniger B.S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice // Immunology. 2015. Vol. 145, № 3. P. 334–346.

Поступила в редакцию 11.04.2018

Получена после доработки 17.07.2019

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF HISTOARCHITECTONICS OF THE HUMAN SPLEEN

*N. S. Fedorovskaya*¹, *L. M. Zheleznov*², *V. B. Zaitsev*²,
*D. A. Diakonov*¹, *Ye. V. Koledaeva*³

Objective — to determine the characteristic features of the human spleen histoarchitectonics in correlation with the main stages of the immune response.

Material and methods. The work was performed on the autopsy material of spleen taken from 20 people, who had no history of the pathology of the hematopoietic system. The median age was 39 (27; 65) years. Histological, immunohistochemical,

and morphometric study of white and red pulp areas and cellular composition of spleen at different stages of immune response was carried out.

Results. It was found that changes in the morphometric parameters of white and red pulp, as well as its components, depended on the degree of activity of the immune processes that occur in tissue compartments of the spleen at various stages of the immune response. Differences in the content of cellular elements in the functional zones of the organ were revealed.

Conclusions. To study the histoarchitectonics of the spleen, it is important to take into account the specifics of the migration of cellular elements, the dynamics and abundance of their distribution in white and red pulp at the main stages of the immune response, which undoubtedly affects the mass of the organ and, accordingly, its functional compartments. The results can be used to analyze the histoarchitectonics of the spleen and study its cellular composition in the diagnosis of diseases causing damage to the organs of the immune system.

Key words: *spleen, morphometry, immunohistochemistry*

¹ Laboratory of Pathomorphology, Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of Federal Medical and Biologic Agency, 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia; ² Department of Histology, Embryology and Cytology, ³ Department of Biology, Kirov State Medical University, 112 K. Marksa St., Kirov 610998, Russia