

PECULIARITIES OF GERMINAL CENTER CYTOARCHITECTONICS IN LYMPHOID NODULES OF RAT MESENTERIC LYMPH NODES AFTER THE EXPOSURE TO AN ACUTE STRESS

Ye.A. Ivanova

The purpose of this work was to study the processes of recovery occurring in the germinal centers of lymphoid nodules in the mesenteric lymph node cortex, after the exposure to an acute emotional stress. The experiments were conducted on male Wistar rats, which were divided into the groups of behaviorally active (stress-resistant) and passive (stress-prone) animals,

using the «Open field» test. As a model of acute emotional stress, 1-hour-long immobilization of the animals in plexiglass boxes with a simultaneous electrical stimulation of the back, was used. The most pronounced changes in cellular composition of the zones studied occurred during the acute period of stress, as compared to those at 1, 3, 7 and 14 days after the exposure. In behaviorally active rats, the increase in the number lymphoid cells was observed at day 1 following the cessation of stress, while in stress-prone rats, it was found at day 7.

Key words: *mesenteric lymph nodes, lymphoid nodules, germinal centers, emotional stress*

Department of Human Anatomy, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

© Коллектив авторов, 2010
УДК 611.41+611.451]:616.832-002:599.323.4

Л.А. Прасолова, И.Н. Оськина, С.Г. Шихевич и И.З. Плюснина

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ИНДУКЦИИ РЕАКЦИЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У СЕРЫХ КРЫС, СЕЛЕКЦИОНИРОВАННЫХ ПО ПОВЕДЕНИЮ

Лаборатория эволюционной генетики животных (зав. — проф. А.Л. Маркель), Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск; e-mail: pras@bionet.nsc.ru

На крысах, селекционированных на агрессивное и доместикационное (ручное) поведение, проведено исследование морфофункциональных изменений селезенки в условиях клеточного иммунного ответа на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), ведущую роль в развитии которого играет клеточный иммунный ответ. Обнаружено, что у ручных крыс в большей мере проявляются клинические признаки, характерные для ЭАЭ, чем у животных с агрессивным поведением. При ЭАЭ отмечены значимые различия изменений массы тела у ручных и агрессивных крыс. Относительная масса надпочечников у контрольных животных обеих групп не различается, при ЭАЭ она возрастает у агрессивных крыс и не меняется у ручных. Относительная масса селезенки у контрольных ручных крыс выше, чем у агрессивных. При ЭАЭ она резко возрастает у ручных крыс и несколько снижается у агрессивных. Диаметр лимфоидных узелков селезенки у контрольных агрессивных крыс меньше, чем у ручных. При ЭАЭ он снижается у агрессивных крыс и не меняется у домашних. У агрессивных крыс при ЭАЭ более резко уменьшается ширина маргинальной зоны, значительно увеличивается диаметр герминативного центра. Возможно, что различия реакции крыс разного поведения на ЭАЭ связаны с разнонаправленным влиянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на баланс клеточной и гуморальной составляющей иммунного ответа у животных контрастного поведения.

Ключевые слова: селезенка, агрессивность, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, крысы.

Известно, что между нервной, эндокринной и иммунной системами, которые образуют единую регуляторную систему организма — нейроиммуноэндокринную, существует сложная взаимосвязь. Изменения в функционировании одной из них влечет за собой изменения в других. Так, цитокины и интерлейкины, являясь медиаторами иммунной системы, не только контролируют поведение при различных заболеваниях, но и могут принимать участие в регуляции нейроэндокринной системы в условиях покоя или при действии стрессоров не иммунной природы [10]. В

то же время, нейроэндокринная система способна регулировать деятельность иммунной системы и модулировать величину ее ответа [12]. Особая роль в этих процессах отводится гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС) и, прежде всего, гормонам коры надпочечников — глюкокортикоидам. Они являются важными медиаторами нейроэндокринно-иммунных взаимодействий, обладая как иммуностимулирующим, так и иммуносупрессивным свойством в зависимости от многих факторов: пола, возраста, генотипа животного, от вида и продолжительности стрессорного

воздействия. Кроме того, они принимают участие в определении преимущественного направления развития иммунного ответа по гуморальному или клеточному типу [11, 13].

В Институте цитологии и генетики в результате длительного отбора диких серых крыс на подержание (агрессивные) и элиминацию агрессивного поведения (ручные) по отношению к человеку получены две линии крыс. Эти линии различаются не только по ряду поведенческих показателей, но и по базальной и стрессорной активности ГГНС [3]. У крыс ручного типа поведения активность этой системы значительно снижена по сравнению с таковой у агрессивных. Учитывая единство нейроиммуноэндокринной системы, можно было предположить, что отбор по поведению будет соответствовать различиям также и реактивности иммунной функции. Действительно, исследования показали, что линии крыс не одинакового поведения различаются по степени выраженности гуморального иммунного ответа на Т-зависимый антиген: у агрессивных крыс гуморальный иммунный ответ выражен сильнее, чем у ручных [4]. Наряду с гуморальным иммунным ответом, в развитии реакции иммунной системы участвует и клеточный иммунный ответ. Одним из примеров клеточного иммунного ответа является экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ), в развитии которого преобладают Т-клеточные механизмы [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей структуры селезенки при индукции реакций клеточного иммунитета на модели ЭАЭ у крыс разного типа поведения.

Материал и методы. Эксперименты проведены на взрослых самцах серых крыс, селекционированных на подержание (агрессивные) и элиминацию (ручные) агрессивного поведения по отношению к человеку (в каждой группе — по 12 животных). Для индукции иммунной реакции клеточного типа экспериментальным крысам однократно подкожно вводили в одну из задних лап 0,1 мл раствора основного белка миеллина в полном адьюванте Фрейнда [17], что вызывало развитие ЭАЭ. Данный раствор содержит 1,5 мг основного белка миеллина (Sigma Chemical Co, США) на 1 мл изотонического раствора с добавлением 1 мл полного адьюванта Фрейнда (DIFCO laboratories, США). Степень заболевания с 7-х по 25-е сутки эксперимента оценивали ежедневно в баллах по наличию клинических проявлений: 0 — нет признаков заболевания, 1 — мягкий хвост, 2 — паралич хвоста, 3 — паралич одной лапы, 4 — паралич обеих лап, 5 — паралич до диафрагмы. Животных декапитировали через 31 сут после начала эксперимента. Контролем служили интактные животные (по 15 крыс в каждой группе).

Для определения относительной массы селезенки и надпочечников взвешивали животных, селезенку и надпочечники. Для получения гистологических препаратов селезенку фиксировали в растворе Карнуа, хранили в 70% спирте. Парафиновые поперечные срезы толщиной 5–7 мкм делали

в самой широкой части селезенки и окрашивали гематоксилином—эозином. На препаратах с помощью окулярного микрометра при об. 3,7 и ок. 15 измеряли диаметры лимфоидных узелков (ЛУ), ширину маргинальной зоны (МЗ), диаметры герминативных центров (ГЦ) — при об. 10, ок. 15. Для вычисления площади поперечного сечения селезенки в центральной ее части, имеющей вид равнобедренного треугольника, измеряли высоту и ширину сечения на препаратах при об. 3,7, ок. 15.

Статистический анализ результатов проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа и t-критерия Стьюдента.

Эксперименты проводили в соответствии с требованиями проведения работ с использованием экспериментальных животных (МЗ СССР, 1977 г.; МЗ РСФСР, 1977 г.; приказ № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г.).

Результаты исследования. Двухфакторный дисперсионный анализ показал значимые различия в динамике ответа на введение белка миеллина у агрессивных и ручных крыс ($F_{17,446}=16,62, P<0,001$). Признаки развития ЭАЭ у ручных животных начинали проявляться раньше, чем у агрессивных. На 8-е сутки после введения миеллина у ручных крыс балл, свидетельствующий о степени заболевания, был уже значимо выше, чем в предыдущие сутки ($P<0,01$), в то время как у агрессивных животных в эти же сроки клинических признаков заболевания не было обнаружено. Наибольшая выраженность реакции у ручных крыс наблюдалась на 16-е сутки, а у агрессивных крыс — на 11–12-е сутки от начала эксперимента. Максимальная степень проявления заболевания (в баллах), зафиксированная в ходе исследования, у ручных крыс была в несколько раз выше, чем у агрессивных. Необходимо отметить, что у 30% агрессивных крыс вообще не выявлялось никаких симптомов заболевания. Таким образом, ЭАЭ, по клиническим признакам, протекал в более тяжелой форме у ручных крыс, чем у агрессивных.

О степени активации ГГНС и напряженности иммунного ответа в определенной степени можно судить по изменению массы таких органов, как надпочечники и селезенка. У экспериментальных ручных животных относительная масса надпочечников была значимо ниже ($P<0,01$), чем у агрессивных (рис. 1, а). Относительная масса надпочечников у экспериментальных агрессивных животных значимо увеличивалась по сравнению с контролем ($P<0,05$), тогда как у ручных крыс данный показатель не изменялся.

Относительная масса селезенки у интактных ручных крыс значимо больше, чем у агрессивных, и эти различия еще существеннее в экспериментальных группах (см. рис. 1, б). У ручных интактных крыс значимо больше площадь поперечного сечения селезенки, а при ЭАЭ она в 2,7 раза превышала таковую у агрессивных (таблица). В селе-

зенке у ручных крыс экспериментальной группы чаще встречались «цепочки» из нескольких лимфоидных узелков, кровеносные сосуды были сильно расширены. Красная пульпа преобладала над белой (рис. 2).

У ручных крыс контрольной и экспериментальной группы диаметр ЛУ значительно больше, чем у агрессивных (см. таблицу). Существенно то, что у ручных крыс экспериментальной группы диаметр ЛУ не изменяется по сравнению с таковым у контрольной группы, а у агрессивных — уменьшается (см. таблицу). Ширина МЗ у разного поведения животных контрольных групп значительно не различается. При ЭАЭ этот показатель уменьшается у агрессивных крыс на 46% по сравнению с таковым у крыс контрольной группы, а у ручных — на 36%. Таким образом, у экспериментальных ручных животных ширина МЗ значительно больше, чем у экспериментальных агрессивных. Типичные ГЦ в селезенке контрольных крыс разного поведения отсутствуют, а в экспериментальных группах у агрессивных животных диаметр ГЦ значительно больше, чем у ручных (см. таблицу).

Обсуждение полученных данных. Из литературы известно, что при воспалительных или аутоиммунных заболеваниях происходит активация ГГНС, которая рядом авторов рассматривается как хронический иммунологиче-

ский стресс [18]. Предполагается, что повышение содержания глюкокортикоидов в крови в течение начальной, индуктивной фазы иммунного ответа, когда еще не наблюдаются клинических признаков заболевания, регулирует пролиферацию лимфоцитов, являясь главным фактором подавления индуктивной и перехода заболевания в следующую, продуктивную фазу. Повышение содержания гормонов в продуктивной фазе заболевания может регулировать иммунные механизмы, способствующие выздоровлению [16]. Ранее было показано, что у ручных крыс содержание кортикостерона в крови как в условиях покоя, так и в ответ на эмоциональный и иммунологический стресс снижено по сравнению с таковым у агрессивных крыс [8]. Судя по структуре пучковой зоны, по форме и размеру ядер светлых клеток, их надпочечники также функционально менее активны, чем у агрессивных [5]. В данной работе также наблюдается значительно меньшая относительная масса надпочечников у ручных крыс контрольной группы, и при ЭАЭ она не изменяется. У агрессивных же крыс экспериментальной группы относительная масса надпочечников значительно увеличивается по сравнению с контролем, что может указывать на их более высокую функциональную активность. Отмеченные нами различия в динамике развития заболевания у крыс кон-

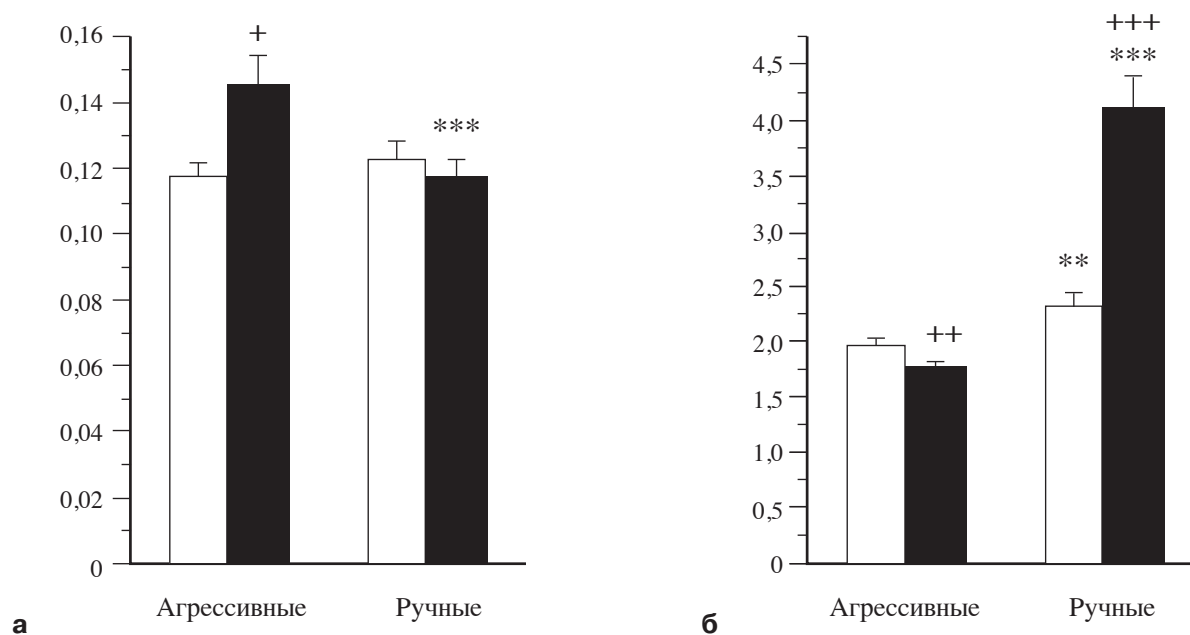


Рис. 1. Относительная масса надпочечников (а) и селезенки (б) при экспериментальном аллергическом энцефалите у агрессивных и ручных крыс.

Светлые столбики — контрольные животные; черные столбики — экспериментальные животные. По горизонтальной оси — группы животных; по оси ординат — относительная масса надпочечников и селезенки (мг/г массы тела). Различия значимы: ** при $P < 0,01$; *** при $P < 0,001$ по сравнению с показателями у агрессивных крыс; + при $P < 0,01$; ++ при $P < 0,01$; +++ при $P < 0,001$ по сравнению с показателями у контрольных крыс. Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки.

**Характеристика селезенки при экспериментальном аллергическом энцефалите
и у интактных серых агрессивных и ручных крыс ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)**

Исследованные параметры	Группы крыс			
	агрессивные		ручные	
	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент
Высота поперечного сечения, мм	3,13±0,12	3,16±0,04	3,78±0,10***	5,19±0,21***, +++
Ширина поперечного сечения, мм	5,10±0,05	5,43±0,10 ⁺⁺	7,03±0,08***	9,03±0,20***, +++
Площадь поперечного сечения, мм ²	16,0±0,8	17,1±0,4	26,6±0,9***	46,5±1,5***, +++
Диаметр лимфоидного узелка, мкм	141±4	109±6 ⁺⁺	165±7**	162±6***
Ширина маргинальной зоны, мкм	50,0±1,0	26,9±1,4 ⁺⁺⁺	54,0±2,0	34,4±1,2***, +++
Диаметр герминативного центра, мкм	0	66,1±2,5	0	49,5±2,9***

Примечание. Различия значимы: при сравнении с данными у агрессивных крыс: ** при $P < 0,01$; *** при $P < 0,001$; при сравнении с данными у контрольных крыс: ++ при $P < 0,01$; +++ при $P < 0,001$.

трастного поведения также могут быть связаны с неодинаковым базальным уровнем активности ГГНС, на фоне которого была сделана инъекция [3, 9]. Показано, что содержание кортикостерона в крови оказывает влияние на предрасположенность к экспериментальным аутоиммунным заболеваниям. Высокие концентрации гормона предотвращают развитие ЭАЭ, в то время как предварительная адреналэктомия повышает чувствительность к артриту у малочувствительных к данному заболеванию линий крыс, а у подверженных заболеванию животных может привести

к летальному исходу [14]. Не исключено, что различия в иммунной реакции на ЭАЭ у крыс контрастного типа поведения связаны с различиями в функциональной активности глюкокортикоидных гормонов. Известно, что в развитии клеточного и гуморального иммунного ответа участвуют 2 субпопуляции Т-лимфоцитов — Т-хелперы 1 и 2, соотношение которых и определяет класс иммунного ответа. Глюкокортикоиды влияют на баланс этих хелперов. Они стимулируют секреторную активность Т-хелперов 2, участвующих в гуморальном ответе и подавляют синтез цито-

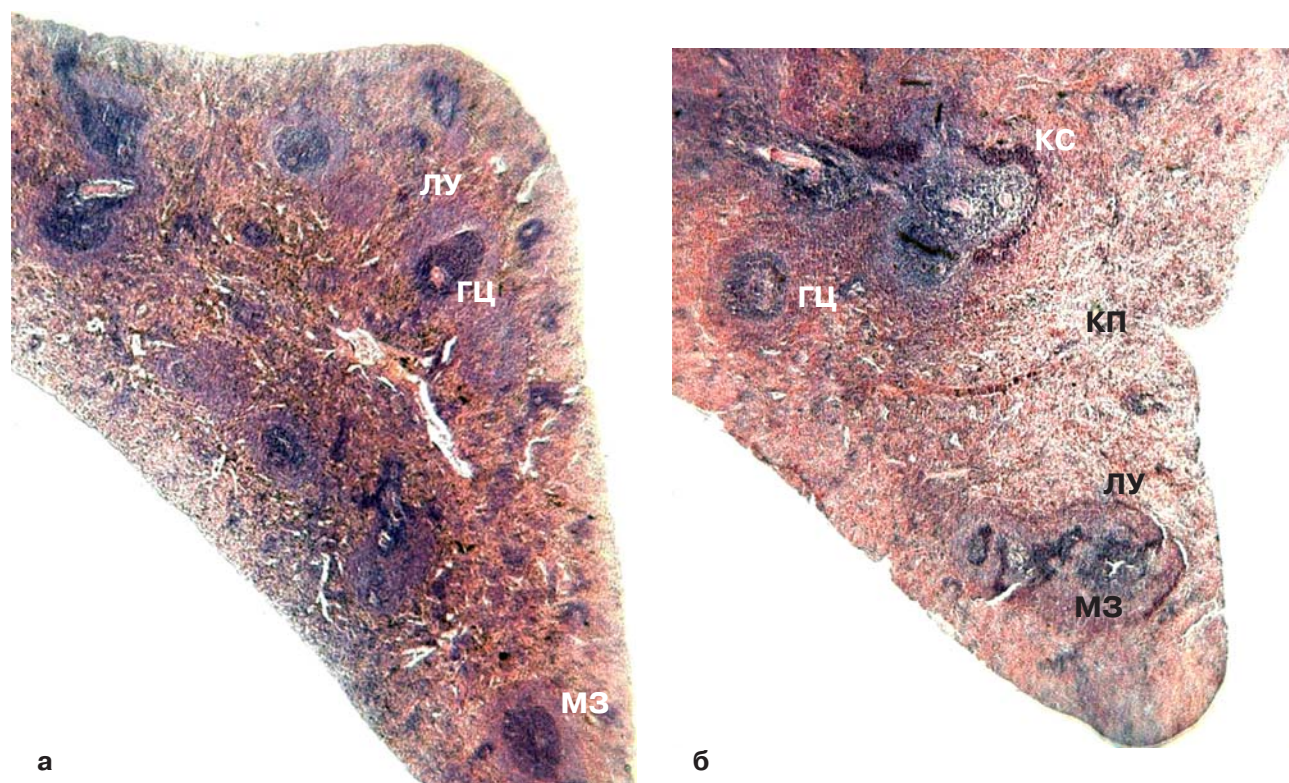


Рис. 2. Общий вид поперечного среза селезенки у экспериментальных агрессивных (а) и ручных крыс (б).

КП — красная пульпа; КС — кровеносный сосуд; ЛУ — лимфоидный узелок; ГЦ — герминативный центр; МЗ — маргинальная зона. Гематоксилин — эозин. Об. 2, ок. 10.

кинов Т-хелперами 1, участвующих в клеточном иммунном ответе. По мнению ряда авторов, гипотактивная стресс-система может поддерживать аутоиммунные процессы Т-клеточной природы и способствовать им [11, 13]. Возможно, это наблюдается в нашем эксперименте у крыс ручного типа поведения.

Хотя обычно морфологические изменения селезенки не рассматриваются как специфические признаки при ЭАЭ, в нашем эксперименте мы обнаружили очень существенные изменения ее массы и строения по сравнению с таковыми в контроле у крыс разного типа поведения. Большая относительная масса и размеры селезенки у ручных контрольных крыс могут быть связаны с исходным большим функциональным напряжением лимфоидной ткани. Увеличение относительной массы и размеров селезенки у ручных крыс экспериментальной группы по сравнению с таковыми у агрессивных, вероятно, связано с большей активацией у них кроветворной функции, о чем свидетельствует наличие расширенных кровеносных сосудов, заполненных клетками крови. Из литературы известно об увеличении массы селезенки у мышей, крыс разного типа поведения под влиянием стресса [2] и показана высоко значимая корреляционная связь ($r=0,8$) между массой селезенки и количеством в ней лейкоцитов [15]. Значимо большие размеры ЛУ у контрольных и экспериментальных крыс ручного поведения по сравнению с таковыми у агрессивных, по-видимому, также являются отражением большего функционального напряжения у них лимфоидной ткани селезенки. Подобные данные были получены при сравнении крыс активного и пассивного типа поведения. Оказалось, что у пассивных крыс площадь сечения ЛУ больше, чем у активных [1]. Появление ГЦ в ЛУ свидетельствует, наряду с увеличением относительной массы селезенки, об активации ее иммунной функции гуморального типа в первую очередь [7]. Известно также, что чем больше размеры ГЦ, тем они активнее. Так как ГЦ особенно чувствительны к глюкокортикоидам [8], то можно предположить, что у ручных крыс при ЭАЭ меньший размер ГЦ, чем у агрессивных, связан с более низкой активностью иммунных процессов гуморального типа из-за более низкого уровня активности ГГНС. Отсутствие изменений величины ЛУ при уменьшении размера МЗ у экспериментальных ручных крыс по сравнению с таковыми у агрессивных, напротив, может свидетельствовать об их более активных иммунных процессах клеточного типа, о том, что образование иммунокомпетентных клеток в ЛУ и их выведение из ЛУ проис-

ходит достаточно активно. В проведенном нами ранее исследовании гуморальной иммунной реакции крыс разного типа поведения также не было обнаружено изменений размеров ЛУ по сравнению с контролем [6]. В настоящем эксперименте иммунная реакция у ручных крыс идет преимущественно по клеточному типу, хотя наличие ГЦ в ЛУ может свидетельствовать о том, что в какой-то степени также присутствует иммунная реакция гуморального типа. Значимо больший размер ГЦ у экспериментальных агрессивных крыс, чем у ручных, может указывать на более активно протекающие иммунные процессы гуморального типа, а значимо большее уменьшение размеров ЛУ и МЗ у агрессивных крыс по сравнению с таковым у ручных при ЭАЭ может быть обусловлено более ранней ремиссией заболевания у агрессивных крыс после экспериментального воздействия, о чем свидетельствуют и клинические признаки.

Таким образом, у крыс, селекционированных на ручное и агрессивное поведение, выявлены различия в клинических проявлениях и морфологических изменениях селезенки и надпочечников при ЭАЭ. Не исключена вероятность, что одним из факторов, влияющих на более высокую восприимчивость и динамику развития ЭАЭ у ручной линии крыс, является более низкая функциональная активность ГГНС.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 08-04-01412).

ЛИТЕРАТУРА

1. Груздева О.Н. и Чихман В.Н. Структура белой пульпы селезенки и показатели периферической крови у крыс в условиях повышенной мышечной деятельности. *Морфология*, 1999, т. 116, вып. 6, с. 65–68.
2. Иванова Е.А. Морфометрические исследования групповых лимфоидных узелков у крыс линии Вистар с различной поведенческой активностью при остром стрессорном воздействии. *Морфология*, 2009, т. 135, вып. 3, с. 55–58.
3. Оськина И.Н. и Плюсина И.З. Гипофизарно-надпочечниковая система при отборе животных на доместикационное поведение. В кн.: *Современные концепции эволюционной генетики*. Новосибирск, изд. Ин-та цитологии и генетики СО РАН, 2000, с. 327–333.
4. Оськина И.Н., Шихевич С.Г. и Гулевич Р.Г. Влияние отбора по поведению на первичный и вторичный иммунный ответ у серых диких крыс. *Бюл. exper. биол.*, 2003, т. 136, №10, с. 455–458.
5. Прасолова Л.А. и Оськина И.Н. Эффект отбора по поведению диких серых крыс (*Rattus norvegicus*) на морфологию коры надпочечников. *Генетика*, 2001, т. 37, с. 238–242.
6. Прасолова Л.А., Оськина И.Н. и Шихевич С.Г. Влияние рестрикционного стресса на некоторые морфофункциональные характеристики селезенки у крыс разного поведения. *Морфология*, 2004, т. 125, вып. 1, с. 59–63.

7. Сапин М.Р. и Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М., АПП «Джангар», 2004.
8. Селятицкая В.Г. и Обухова Л.А. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. Новосибирск, Изд-во СО РАМН, 2001.
9. Шихевич С.Г., Оськина И.Н. и Плюснина И.З. Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессорные и иммунные стимулы у серых крыс, селекционируемых по поведению. Рос. физиол. журн., 2002, т. 88, № 6, с. 781–789.
10. Besedovsky HO. and del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. Brain Behav. Immun., 2007, v. 21 p. 34–44.
11. Elenkov I. J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2004, v. 1024, p. 138–146.
12. Eskandari F., Webster J.I. and Sternberg E. M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. Arthritis Res. Ther., 2003, v. 5, p. 251–265.
13. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2004, v. 1024, p. 124–137.
14. Heesen C., Gold S.M., Huitinga I. and Reul J.M.H.M. Stress and hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis — a review. Psychoneuroendocrinology, 2007, v. 32, p. 604–618.
15. Kinsey S.G., Bailey M.T., Sheridan J.F. et al. Repeated social defeat causes increased anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice. Brain Behav. Immun., 2007, v. 21, p. 458–466.
16. McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W. et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. Brain Res. Rev., 1997, v. 23, p. 79–133.
17. Stefferl A., Linington C., Holsboer F. and Reul J. M. H. M. Susceptibility and resistance to experimental allergic encephalomyelitis: relationship with hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsiveness in the rat. Endocrinology, 1999, v. 140. p. 4932–4938.
18. Suzuki H., Kawasaki M., Ohnishi H. et al. Regulatory mechanism of the arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein fusion gene expression in acute and chronic stress. Peptides, 2009, v. 30, p. 1763–1770.

Поступила в редакцию 15.03.10

SPLEEN MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES AFTER THE INDUCTION OF CELL-MEDIATED IMMUNE REACTION IN BEHAVIORALLY SELECTED GRAY RATS

L.A. Prasolova, I.N. Os'kina, S.G. Shikhevich and I.Z. Plyusnina

In rats selected for aggressive or domesticated (tame) behavior, spleen morpho-functional changes were examined under the conditions of cell-mediated immune response using experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model. Tame rats were found to present more severe clinical manifestations, characteristic to EAE, than those with an aggressive behavior. Body mass changes in EAE were significantly different in tame and aggressive rats. The relative adrenal gland mass of control animals in both groups was not different, while in EAE it increased in aggressive rats and remained unchanged in tame rats. The relative spleen mass in control tame rats was greater than in aggressive ones. In EAE, it sharply increased in tame rats and slightly decreased in aggressive animals. Spleen lymphoid nodule diameter in control aggressive rats was smaller than in tame rats. In EAE, it decreased in aggressive rats and remained unchanged in tame rats. In aggressive rats with EAE, marginal zone width decreased more abruptly, while germinal center diameter increased more markedly than in tame animals. It is suggested that different responses to EAE of rats with dissimilar behavioral characteristics, are associated with differently directed effect of their hypothalamic-pituitary-adrenal systems on the balance of cell-mediated and humoral components of the immune response in animals with contrasting behavior.

Key words: *spleen, aggressive behavior, experimental autoimmune encephalomyelitis, rats, gland*

Laboratory of Animal Evolutionary Genetics, RAS SB Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk