

УДК 616-076.4:591.441:615.277.3

## УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС РАЗНЫХ ПЕРИОДОВ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИМУНОФАНА

Бобрышева И.В.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

*Целью работы было изучение ультраструктуры клеток белой пульпы селезенки крыс разных периодов постнатального онтогенеза в условиях иммуностимуляции. В эксперименте на беспородных крысах-самцах трех возрастных периодов (полового созревания, репродуктивного и выраженных старческих изменений) с помощью электронной микроскопии установлено, что введение иммунофана вызывает изменения клеточного состава белой пульпы селезенки, свидетельствующие об активизации клеточного и гуморального звеньев иммунитета на 15 – 60 сутки. У животных периода выраженных старческих изменений повышение функциональной активности белой пульпы протекает на фоне инволютивных изменений органа.*

**Ключевые слова:** крысы, селезенка, белая пульпа, иммунофан.

### Введение

Для многих городов Украины характерна сложная экологическая обстановка, обусловленная наличием и концентрацией предприятий черной и цветной металлургии, теплоэнергетики, химии и нефтехимии, горнодобывающей промышленности, цементных заводов. Влияние на организм человека неблагоприятных факторов антропогенного характера, вызванных загрязнением окружающей среды, приводит к возрастанию уровня заболеваемости. Неуклонно увеличивается число хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных, эндокринных, онкологических и других заболеваний. Защиту от антигенной агрессии обеспечивает иммунная система [1, 7, 17, 18], которая, наряду с другими регуляторными системами организма, нервной и эндокринной, играет важную роль в патогенезе большинства заболеваний [2, 9]. Поиск защитных механизмов для полноценной работы иммунной системы является одной из важных задач современной медицины. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений в решении проблемы сохранения гомеостаза организма является исследование органов иммунной системы при действии иммунотропных препаратов [14, 16, 19, 21].

Среди лекарственных средств в современных условиях особое место занимают иммуномодуляторы [5, 11]. В этой связи высокоэффективные биологические вещества тимуса привлекают всё большее внимание исследователей [6, 8, 13]. Иммунофан является представителем IV поколения производных тимических гормонов, созданных с помощью нанотехнологий [12]. Селезенка - один из органов, используемых для оценки состояния иммунной системы [10, 20].

**Целью работы** было изучение особенностей ультрамикроскопического строения клеточного состава белой пульпы селезенки крыс разных периодов постнатального онтогенеза в условиях экспериментальной иммуностимуляции.

### Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено в сертифицированной гистологической лаборатории в рамках научно-исследовательской работы кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии «Особенности строения органов иммунной и эндокринной систем при иммуностимуляции и иммуносупрессии» (государственный регистрационный номер 0112U000096).

В эксперименте использованы 150 белых беспородных крыс-самцов, органы иммунной системы которых по строению принципиально не отличаются от аналогич-

ных органов человека. Материалом для исследования послужили животные трех возрастных периодов: полового созревания (массой 30-50 г), репродуктивного (130-150 г) и периода выраженных старческих изменений (300-330 г), полученных из вивария лабораторных животных ГЗ «Луганский государственный медицинский университет». Содержание и манипуляции над животными проводили с соблюдением норм национального и международного законодательства в соответствии с положением «Общие этические принципы экспериментов на животных» (Киев, 2001), требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Соблюдение основных биоэтических норм при проведении исследования подтверждены заключением комитета по биоэтике ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (выписка из протокола № 5 от 05.09.2013 г.).

Имунофан, являющийся синтетическим модифицированным фрагментом биологически активного участка молекулы гормона тимуса, вводили по схеме на 1, 3, 5, 7, 9 сутки в дозе 0,7 мкг/кг массы тела животного. Животных выводили из эксперимента через 1, 7, 15 30 и 60 суток после введения препарата.

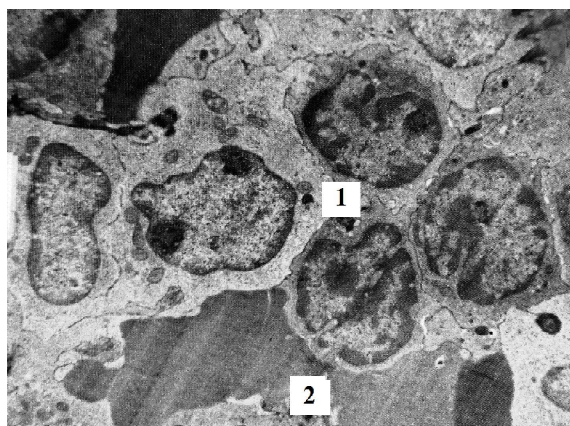
Крысы в зависимости от возрастного периода были разделены на три серии. В каждой серии животные были распределены на 5 групп в зависимости от длительности наблюдения после окончания курса инъекций препарата. Кроме того, материал для исследования забирали у животных контрольных групп, получавшие 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентных объемах, с аналогичными интервалами времени.

Материал для электронномикроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида и 1% растворе тетраоксида осмия, затем обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, ацетоне и заливали смесь эпон-аралдит. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО „Электрон” (Украина), контрастировали в растворе уранилацетата и цитрата свинца по E. Reynolds [22], затем просматривали в электронном микроскопе EM-125. Полученный материал документировали в виде негативных и позитивных фотоснимков. Исследование было проведено в лаборатории электронной микроскопии (заведующий – к. мед. н. О.П. Лукашова) Государственного учреждения «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины».

### Результаты и обсуждение

Клеточный состав белой пульпы селезенки крыс всех возрастных периодов контрольных групп представлен малыми, средними и большими лимфоцитами (лимфобластами), плазмочитами, а также макрофагами, но преобладающими являются малые формы лимфоцитов. Кроме того, наблюдаются клетки миелоидного ряда: нейтрофильные, эозинофильные, базофильные гранулоциты и эритроциты.

Малые лимфоциты – это относительно мелкие клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, расположенные между отростками дендритных клеток. Крупные, округлые ядра малых лимфоцитов равномерно окружены узким ободком цитоплазмы. В ядрах преобладает компактный гетерохроматин, который прилежит к внутренней ядерной мембране в виде широкого пояса, переходящего в центрально расположенные глыбки, между которыми находится диффузный эухроматин (рис. 1). Ядра часто имеют инвагинации кариолеммы, иногда содержат ядрышко.



1 – малые лимфоциты, 2 – эритроциты.  
Увеличение  $\times 12000$

*Рисунок 1 - Белая пульпа селезенки крысы периода полового созревания контрольной группы*

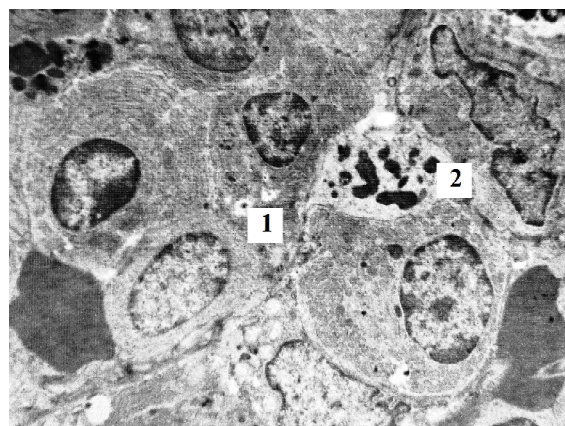
В срезах определяются светлые и темные малые лимфоциты с различной электронной плотностью. В основе деления лимфоидных клеток на такие группы по ультрамикроскопическому строению цитоплазмы лежит степень развития их органелл. Цитоплазма темных лимфоцитов, имеющих высокую электронную плотность, содержит большое количество рибосом и полисом, митохондрий, элементы гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. В цитоплазме светлых лимфоцитов определяется незначительная численность органелл, в основном рибосомы и митохондрии. Цитолемма образует небольшое количество микроворсинок.

Средние лимфоциты встречаются в ультратонких срезах селезенки животных контрольных групп значительно реже, чем малые. Они отличаются более широким, неравномерным по размерам ободком цитоплазмы, содержащей незначительное количество рибосом и полисом, другие органеллы практически не определяются.

Больших лимфоцитов в структурных компонентах белой пульпы селезенки крыс всех возрастных периодов относительно мало, сосредоточены они в основном в центрах размножения лимфатических узелков. Большие лимфоциты представляют собой крупные, светлые клетки, имеющие округлую, овальную или неправильную форму, ровные границы. Они содержат ядро, окруженное неравномерной по ширине, обширной цитоплазмой.

В ядрах находятся в основном рыхлый эухроматин, сравнительно крупные ядрышки. В некоторых ядрах наблюдаются глубокие инвагинации. Цитоплазма электроннопрозрачная, содержит большое количество свободных рибосом, часто сгруппированных в полисомы. Определяются хорошо развитые элементы гладкой и гранулярной эндоплазматической сети, комплекса Гольджи. Митохондрии локализируются у одного из полюсов клетки, около ядра.

В ультратонких срезах селезенки наблюдается также незначительное количество плазмобластов и плазмочитов (рис. 2).



1 – плазмочиты, 2 – фрагмент макрофага. Увеличение  $\times 8000$

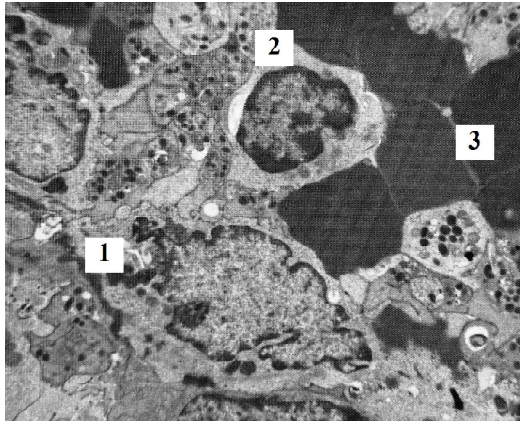
*Рисунок 2 - Краевая зона лимфатического узелка белой пульпы селезенки крысы репродуктивного периода контрольной группы*

В зависимости от функционального состояния плазмочитов и степени их дифференцировки в цитоплазме клеток можно наблюдать как узкие, уплощенные, параллельно расположенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, так и значительно более расширенные, заполненные гомогенным содержимым. В плазмобластах содержится меньший по сравнению со зрелыми клетками объем цитоплазмы. Ядро, более светлое вследствие преобладания эухроматина, расположено в центре. В цитоплазме комплекс Гольджи развит слабо, цистерны гранулярной эндоплазматической сети узкие, параллельно расположенные, содержат незначительное количество белкового материала. Наблюдается большая численность свободных рибосом и полисом.

Ряд авторов относят малые и средние лимфоциты к клеткам с низкой активностью, а большие – к активированным лимфоцитам и лимфобластам [3, 4].

Макрофаги имеют характерную неправильную форму и крупные размеры, что позволяет легко отличить их от других клеток белой пульпы селезенки (рис. 3).

Очень часто в поле зрения попадают их короткие цитоплазматические отростки, расположенные между другими клетками. Макрофаги содержат компактные ядра, содержащие эухроматин и гетерохроматин, сосредоточенный преимущественно под кариолеммой, 1-2 ядрышка. В цитоплазме наблюдается умеренное количество лизосом, представляющих собой плотные тельца разных размеров, соответствующие первичным лизосомам. Обнаруживаются единичные включения негомогенной структуры (фагосомы), иногда с различными субструктурами. В фагосомах выявляются частицы цитоплазмы с органеллами, остатками ядра. Цитоплазма содержит митохондрии с плотным матриксом, эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи. Субмикроскопическое строение



1 – макрофаг, 2 – лимфоцит, 3 - эритроциты.  
Увеличение x 8000

**Рисунок 3 - Краевая зона лимфатического узелка белой пульпы селезенки крысы периода выраженных старческих изменений контрольной группы**

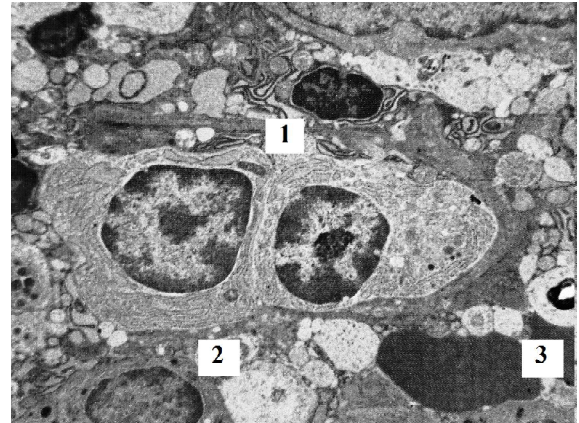
макрофагов свидетельствует об их низкой фагоцитарной активности.

При ультрамикроскопическом исследовании селезенки крыс периода полового созревания через 1 и 7 суток после введения им иммунофана существенных изменений в ультраструктуре селезенки не выявлено.

Через 15, 30 и 60 суток после введения препарата отмечаются значительные изменения субмикроскопического строения всех структурных компонентов белой пульпы. В центрах размножения и мантийной зоне вторичных лимфатических узелков вокруг дендритных клеток группами расположены малые темные лимфоциты, появляется значительное количество больших лимфоцитов, бластных форм клеток, находящихся на разных стадиях митотического деления. Выявляются активные макрофаги, имеющие инвагинации плазмолеммы, длинные цитоплазматические отростки, с помощью которых они контактируют между собой, а также с лимфоцитами. В цитоплазме макрофагов находится большое количество аутофагосом и фагоцитированных клеточных фрагментов. Среди клеточных элементов определяются также плазмциты. Их электронно-микроскопические особенности - характерное расположение гетерохроматина в ядре, интенсивно развитая гранулярная эндоплазматическая сеть, занимающая большую часть цитоплазмы и оттесняющая ядро к периферии клетки, наличие белкового содержимого в расширенных цистернах, хорошо выраженный комплекс Гольджи - являются признаками, которые указывают на активное функциональное состояние клеток (рис. 4).

Наличие большого количества молодых форм клеток, плазмцитоза, а также активных макрофагов в центрах размножения лимфатических узелков белой пульпы свидетельствует о высоком уровне лимфоцитопоэза на фоне иммуностимулирующего влияния иммунофана.

Краевая зона лимфатических узелков является местом формирования иммунного ответа, в котором происходят кооперативные взаимодействия Т-, В-лимфоцитов и макрофагов, через нее в белую пульпу поступают антигены. В этой зоне находятся малые и большие лимфоциты, активные макрофаги, в цитоплазме которых содержатся многочисленные первичные лизосомы, аутофагосомы и гетерофагосомы с фрагментами фагоцитированного материала. Отмечается появление плазмцитоза, цитоплазма которых содержит многочисленные расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической



1 – плазмциты с расширенными цистернами гранулярной эндоплазматической сети, 2 – малый темный лимфоцит, 3 - эритроциты. Увеличение x8000

**Рисунок 4 - Центр размножения лимфатического узелка белой пульпы селезенки крысы периода полового созревания на 15 сутки после введения иммунофана**

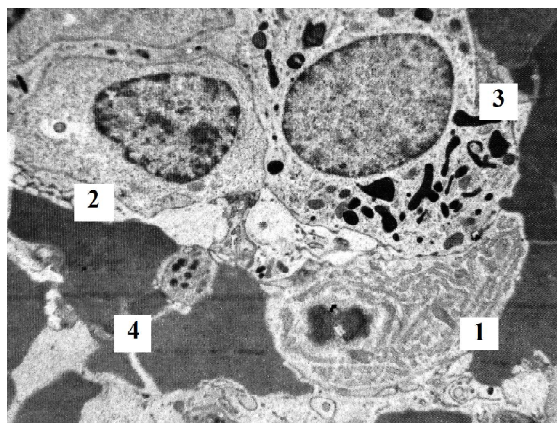
сети, заполненные молекулами иммуноглобулинов, а также хорошо развитый комплекс Гольджи.

В периартериальной зоне лимфатических узелков и периартериальных лимфоидных муфтах также отмечается увеличение численности больших лимфоцитов, лимфобластов, плазмцитоза и макрофагов.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени реактивности селезенки животных периода полового созревания в ответ на введение иммунофана, что проявляется изменением клеточного состава белой пульпы по сравнению с селезенкой контрольных животных.

Белая пульпа селезенки крыс репродуктивного периода также активно реагирует на введение иммунофана. Электронно-микроскопическое исследование показало, что введение иммуномодулирующего препарата вызывает однонаправленные изменения клеточного состава различных зон паренхимы белой пульпы как животных периода полового созревания, так и репродуктивного. Характерной особенностью является тот факт, что значительные изменения белой пульпы наблюдаются в средние и поздние сроки наблюдения (15 – 60 суток), в то время как через 1 и 7 суток ультраструктура селезенки экспериментальных животных не отличается от таковой крыс контрольных групп. Это подтверждается данными литературы о механизмах и сроках действия препарата [10, 13].

При электронно-микроскопическом исследовании селезенки животных периода выраженных старческих изменений в строении белой пульпы наблюдаются изменения, характеризующиеся выраженным полиморфизмом. Через 15, 30 и 60 суток после введения иммунофана наряду с морфологическими признаками, свидетельствующими об активизации клеточного и гуморального звеньев иммунитета (рис. 5), в белой пульпе выявляется значительное количество лимфоцитов с признаками апоптоза. Характерным для этих клеток является наличие конденсированной, сморщенной цитоплазмы, уплотненного ядра, имеющего извилистые контуры, агрегации хроматина в виде глыбок различной формы и размеров, появления булавовидных выпячиваний, глубоких инвагинаций и перетяжек ядерной оболочки, что на более поздних стадиях приводит к фрагментации ядра. Высокая активность процессов апоптоза лимфоидных клеток в белой пульпе селезенки крыс может являться результатом инволютивных процессов [16].



1 – плазмциты с расширенными цистернами ГЭПС, 2 – лимфоцит, 3 – макрофаг, 4 – эритроциты. Увеличение x8000  
**Рис. 5 - Центр размножения лимфатического узелка белой пульпы селезенки крысы периода выраженных старческих изменений на 30 сутки после введения имунофана**

### Литература

1. Алексеев, Л.П. Регуляторная роль иммунной системы в организме / Л.П. Алексеев, Р.М. Хайтов // Российский физиологический журнал имени И.М.Сеченова. - 2010. - Т. 96, № 8. - С. 787-805.
2. Бережная, Н.М. Микроокружение и иммунореабилитация при различной патологии / Н.М. Бережная, Р.И. Сепиашвили // International Journal on Immunorehabilitation. - 2009. - Т. 11, № 1. - С. 5-9.
3. Бонарцев, П.Д. Электронно-микроскопическое исследование типичных лимфоцитов и атипичных клеток периферической крови больных шизофренией / П.Д. Бонарцев // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2008. - Т. 108, № 9. - С. 62-68.
4. Булько, І.В. Ультраструктурний морфометричний аналіз популяції лімфоцитів білої пульпи селезінки при опіковій хворобі / І.В. Булько, Ю.Й. Гумінський // Вісник морфології. - 2011. - Т. 17 (2). - С. 227-230.
5. Забродский, П.Ф. Сравнительная оценка эффективности различных иммуностимуляторов при вторичных постинтоксикационных иммунодефицитах / П.Ф. Забродский // International J. Immunorehabilitation. - 2003. - Т. 5. - № 2. - С. 159.
6. Забродский, П.Ф. Влияние имунофана на показатели системы иммунитета и перекисного окисления липидов после острых отравлений хлорированными углеводородами / П.Ф. Забродский, В.Г. Лим, А.А. Свистунов // Иммунология. - 2005. - № 6. - С. 12- 5.
7. Забродский, П.Ф. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография / П. Ф. Забродский, В.Г. Мандыч. – Саратов: СВИБХБ, 2007. - 420 с.
8. Караулов, А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях / А.В. Караулов // Лечащий Врач. - 2000. - № 5-6. - С. 28-29.
9. Караулов, А.В. Оценка различных методов иммуномониторинга при проведении иммунокоррекции / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов, И.В. Евстигнеева // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т.6, № 2. - С. 136-137.
10. Кочмарь, М.Ю. Особенности ультраструктурной организации белой пульпы селезёнки половозрелых крыс после антигенной стимуляции / М.Ю. Кочмарь, А.А. Гербут, А.С. Головацкий // Морфология. - 2006. - Т. 129, № 4. - С. 70.
11. Крамарь, Л.В. Современные возможности иммуномодулирующей и иммунокорректирующей терапии при инфекционных заболеваниях у детей / Л.В. Крамарь, О.А. Карпущина, Ю.О.

### Заключение

1. Для селезенки крыс характерна высокая степень реактивности в ответ на введение терапевтических доз имунофана, что проявляется изменением клеточного состава структурных компонентов белой пульпы.
2. Введение иммуномодулирующего препарата вызывает однонаправленные изменения клеточного состава различных зон белой пульпы селезенки животных различных периодов постнатального онтогенеза.
3. Имунофан оказывает выраженный иммуностимулирующий эффект у крыс всех возрастных периодов начиная с 15 суток наблюдения, в то время как через 1 и 7 суток ультраструктура селезенки экспериментальных животных не отличается от таковой крыс контрольных групп.
4. У животных периода выраженных старческих изменений повышение функциональной активности клеточного состава белой пульпы при экспериментальной иммуностимуляции протекает на фоне инволютивных изменений органа.

### Literature

1. Alekseev, L.P. Regulyatornaya rol immunoj sistemy v organizme / L.P. Alekseev, R.M. Xaitov // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I.M.Sechenova. - 2010. - Т. 96, № 8. - С. 787-805.
2. Berezhnaya, N.M. Mikrookruzhenie i immunoreabilitaciya pri razlichnoj patologii / N.M. Berezhnaya, R.I. Sepiashvili // International Journal on Immunorehabilitation. - 2009. - Т. 11, № 1. - С. 5-9.
3. Bonarcev, P.D. Elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie tipichnyx limfocitov i atipichnyx kletok perifericheskoj krvi bolnyx shizofreniej / P.D. Bonarcev // Zhurnal nevropatol. i psixiatrii. - 2008. - Т. 108, № 9. - С. 62-68.
4. Bulko, I.V. Ultrastrukturnij morfometrichnij analiz populyacii limfocitiv biloj pulpi selezinki pri opikovij xvorobi / I.V. Bulko, Yu.I. Guminskij // Visnik morfologii. - 2011. - Т. 17 (2). - С. 227-230.
5. Zabrodskij, P.F. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti razlichnyx immunostimulyatorov pri vtorichnyx postintoksikacionnyx immunodeficitax / P.F. Zabrodskij // International J. Immunorehabilitation. - 2003. - Т. 5. - № 2. - С. 159.
6. Zabrodskij, P.F. Vliyanie imunofana na pokazateli sistemy immuniteta i perekisnogo okisleniya lipidov posle ostryx otravlenij xlorirovannymi uglevodородami / P.F. Zabrodskij, V.G. Lim, A.A. Svistunov // Immunologiya. - 2005. - № 6. - С. 12- 5.
7. Zabrodskij, P.F. Immunotoksikologiya ksenobiotikov: Monografiya / P. F. Zabrodskij, V.G. Mandych. – Saratov: SVIBXB, 2007. - 420 s.
8. Karaulov, A.V. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost primeneniya imunofana pri oportunisticheskix infekciyax / A.V. Karaulov // Lechashhij Vrach. - 2000. - № 5-6. - С. 28-29.
9. Karaulov, A.V. Ocenka razlichnyx metodov immunomonitoringa pri provedenii immunokorrekcii / A.V. Karaulov, V.F. Likov, I.V. Evstigneeva // Allergologiya i immunologiya. - 2005. - Т.6, № 2. - С. 136-137.
10. Kochmar, M.Yu. Osobennosti ultrastrukturnoj organizacii beloј pulpy selezyonki polovozrelyx kryс posle antigennoj stimulyacii / M.Yu. Kochmar, A.A. Gerbut, A.S. Golovackij // Morfologiya. - 2006. - Т. 129, № 4. - С. 70.
11. Kramar, L.V. Sovremennye vozmozhnosti immunomoduliruyushhej i immunokorrigiruyushhej terapii pri infekcionnyx zabolovanijax u detej / L.V. Kramar, O.A. Karpuxina, Yu.O. Xlynina // Lekarstvennyj vestnik. - 2011. - Т. 6, № 3 (43). - С. 15-23.
12. Lebedev, V.V. Imunofan – sinteticheskij peptidnyj preparat novogo pokoleniya / V.V. Lebedev, V.I. Pokrovskij // Vestnik RAMN.

- Хлынина // Лекарственный вестник. - 2011. - Т. 6, № 3 (43). - С. 15-23.
12. Лебедев, В.В. Имунфан – синтетический пептидный препарат нового поколения / В.В. Лебедев, В.И. Покровский // Вестник РАМН. - 1999. - № 4. - С. 56-61.
13. Михайлова, М.Н. Использование имунофана для коррекции изменений гематологических показателей, вызванных циклофосфаном / М.Н. Михайлова, Л.М. Меркулова, Г.Ю. Стручко // Inter. J. Immunorehabilitation. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 230.
14. Намазова-Баранова, Л.С. Современный взгляд на иммуномодулирующую терапию / Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева // Вопросы современной педиатрии: Научно-практический журнал Союза педиатров России. - 2012. - Т. 11, № 1. - С. 143-146.
15. Рябикина, А.И. Онтогенетические аспекты стромально-паренхиматозных взаимоотношений в селезенке / А.И. Рябикина, М.Ю. Капитонова, А. А. Нестерова // Морфология. - 2008. - Т. 132, № 2. - С. 58.
16. Хайтов, Р.М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин. - М.: Фармаус принт, 2005. - 27 с.
17. Хайтов, Р.М. Иммуногенетика и биомедицина / Р.М. Хайтов, Л.П. Алексеев // Российский аллергологический журнал: науч.-практ. журнал Российской Ассоциации аллергологов и клиницистов иммунологов. - 2013. - № 1. - С. 5-14.
18. Чава, С.В. Реакция органов иммунной системы на введение иммуномодуляторов / С.В. Чава // Морфология. - 2006. - № 4. - С. -134-138.
19. Чава, С.В. Роль иммуномодуляторов в иммунных процессах / С.В. Чава // Морфология. - 2007. - № 3. - С. 98-99.
20. Чайковский, Ю.Б. Морфологічні зміни селезінки за умов травми периферійного нерва та дії імунодепресанта / Ю.Б. Чайковский, І.В. Чекмарьова, В.Б. Раскалей // Вісник морфології. - 2004. - № 10 (1). - С. 142-145.
21. Шаршембиев, Ж.А. Морфология селезенки после применения иммуномодуляторов нового поколения / Ж.А. Шаршембиев, Б.Р. Джаналиев, А.Р. Рыскулов // Вестник КРСУ. - 2007. - Т. 7, № 3. - С. 17-19.
22. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy / E.S. Reynolds // Journal of cell biology. - 1963. - № 17. - P. 208 - 212.
13. Mixajlova, M.N. Ispolzovanie imunofana dlya korrekcii izmenenij gematologicheskix pokazatelej, vyzvannyx ciklofosfanom / M.N. Mixajlova, L.M. Merkulova, G.Yu. Struchko // Inter. J. Immunorehabilitation. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 230.
14. Namazova-Baranova, L.S. Sovremennij vzglyad na immunomoduliruyushuyu terapiyu / L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishneva // Voprosy sovremennoj pediatrii: Nauchno-prakticheskij zhurnal Soyuzu pediatrov Rossii. - 2012. - Т. 11, № 1. - С. 143-146.
15. Ryabikina, A.I. Ontogeneticheskie aspekty stromalno-parenximatoznyx vzaimootnoshenij v selezenke / A.I. Ryabikina, M.Yu. Kapitonova, A. A. Nesterova // Morfologiya. - 2008. - Т. 132, № 2. - С. 58.
16. Xaitov, R.M. Sovremennye immunomodulyatory. Klassifikaciya. Mexanizm dejstviya / R.M. Xaitov, B.V. Pinegin. - M.: Farnarus print, 2005. - 27 s.
17. Xaitov, R.M. Immunogenetika i biomedicina / R.M. Xaitov, L.P. Alekseev // Rossijskij allergologicheskij zhurnal: nauch.-prakt. zhurnal Rossijskoj Associacii allergologov i klinicheskix immunologov. - 2013. - № 1. - С. 5-14.
18. Chava, S.V. Reakciya organov immunoj sistemy na vvedenie immunomodulyatorov / S.V. Chava // Morfologiya. - 2006. - № 4. - С. -134-138.
19. Chava, S.V. Rol immunomodulyatorov v immunnix processax / S.V. Chava // Morfologiya. - 2007. - № 3. - С. 98-99.
20. Chajkovskij, Yu.B. Morfologichni zmini selezinki za umov travmi periferijnogo nerva ta dii imunodepresanta / Yu.B. Chajkovskij, I.V. Chekmarova, V.B. Raskalej // Visnik morfologii. - 2004. - № 10 (1). - С. 142- 145.
21. Sharshembiev, Zh.A. Morfologiya selezenki posle primeneniya immunomodulyatorov novogo pokoleniya / Zh.A. Sharshembiev, B.R. Džhanaliev, A.R. Ryskulov // Vestnik KRSU.
22. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy / E.S. Reynolds // Journal of cell biology. - 1963. - № 17. - P. 208 - 212.

## ULTRAMICROSCOPIC RESEARCH OF THE RAT SPLEEN DURING DIFFERENT PERIODS OF POSTNATAL ONTOGENESIS AFTER ADMINISTRATION OF IMUNOFAN

*Bobrysheva I.V.*

Educational Establishment «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

*The purpose of the study was to investigate the ultrastructure of the cells of the white pulp of the rat spleen during different periods of postnatal ontogenesis at the immunostimulation. During the experiment, conducted on the outbred male rats of three age periods (pubertal, reproductive and of expressed age-related changes) by electron microscopy it was established that administration of imunofan causes changes in the cellular composition of the white pulp of the spleen, reflecting an activation of cellular and humoral immunity on the 15th – 60th day. In animals with expressed age-related changes the increase of functional activity of the white pulp occurs against the background of involutive changes in the organ.*

**Key words:** rats, spleen, white pulp, imunofan.

Адрес для корреспонденции: e-mail: inessa\_lug@mail.ru

Поступила 28.08.2013