ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 577.171.7+577.161.2+611.018
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-2-166-174

Поступила в редакцию 12.09.2018
Received 12.09.2018

А. А. Астроўскі[1], Ю. З. Максімчык[1], В. А. Гурыновіч[1], А. Б. Астроўская[2], А. Г. Майсяёнак[1]

[1]Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі, Гродна, Рэспубліка Беларусь
[2]Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Гродна, Рэспубліка Беларусь

ЗМЯНЕННЕ ГІСТАЛАГІЧНАЙ СТРУКТУРЫ СЕЛЯЗЁНКІ ПАЦУКОЎ ПАД УЗДЗЕЯННЕМ ПРЭДНІЗАЛОНА І ЯГО КАМБІНАЦЫІ З ВІТАМІНАМ D

Аннотация. Изучена возможность использования витамина D для нормализации гистологической структуры селезенки лабораторных крыс, измененной под воздействием преднизолона. Животным ежедневно внутрижелудочно на протяжении 3 недель вводили либо физиологический раствор, либо преднизолон в дозе 5 мг/кг массы, либо преднизолон в комбинации с витамином D (в дозе 800 МЕ/кг). Результаты проведенного морфометрического анализа показали, что введение преднизолона ведет к значительному уменьшению размеров селезенки, объема белой пульпы и размеров герминативных центров лимфатических фолликулов в ее составе и к увеличению плотности размещения мегакариоцитов в красной пульпе органа. Указанные эффекты преднизолона в различной степени нивелируются введением витамина D, в частности наблюдается тенденция к нормализации размеров герминативных центров селезенки. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения возможных механизмов коррекции витамином D иммунологической и гемопоэтической функций организма млекопитающих, измененных введением глюкокортикоидов.

Ключевые слова: селезенка крыс, преднизолон, витамин D, белая пульпа, герминативные центры, мегакариоциты, эозинофилы

Для цитирования: Змяненне гісталагічнай структуры селязёнкі пацукоў пад уздзеяннем прэднізалона і яго камбінацыі з вітамінам D / А. А. Астроўскі [і інш.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 166–174. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-166-174

A. A. Astrowski[1], Yu. Z. Maksimchyk[1], V. A. Gurinovich[1], A. B. Astrowskaja[2], A. G. Moiseenok[1]

[1]Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
[2]Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

HISTOLOGICAL CHANGES IN THE SPLEEN OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF PREDNISOLONE AND ITS COMBINATION WITH VITAMIN D

Abstract. The possibility of using vitamin D to normalize the histological structure of the spleen changed under the influence of prednisolone in rats was studied. The animals were subjected to the intragastric administration of saline and either prednisolone (5 mg/kg b. w.) or its combination with vitamin D (800 IU/kg) daily for 3 weeks. The results of morphometric analysis of spleen slices reveal that the administration of prednisolone leads to a significant decrease in spleen sizes, white pulp volume, and in sizes of germinal centers of lymphatic follicles within the white pulp, and to an increase in the number of megakaryocytes in the red pulp. Vitamin D alleviates histological changes due to the prednisolone treatment, in particular the substantial restoration in sizes of germinal centers in the spleen has been found. The data obtained suggest the benefits of further studies of possible mechanisms of vitamin D to normalize immunological and hematopoietic functions in subjects subjected to glucocorticoid treatment.

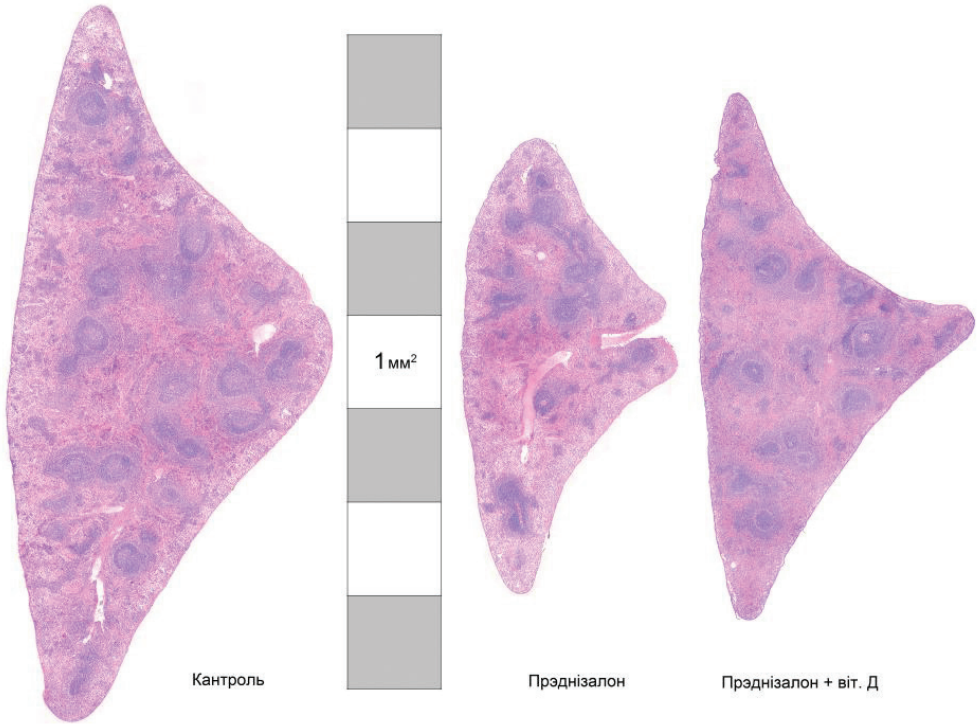
Keywords: rat spleen, prednisolone, Vitamin D, white pulp, germinal centers, megakaryocytes, eosinophils

For citation: Astrowski A. A., Maksimchyk Yu. Z., Gurinovich V. A., Astrowskaja A. B., Moiseenok A. G. Histological changes in the spleen of rats under the influence of prednisolone and its combination with vitamin D. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 166–174 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-166-174

Уводзіны. Адно з агульнавядомых наступстваў глюкакартыкоіднай тэрапіі – прыгнечанне функцыі імуннай сістэмы. За выключэннем выпадкаў, калі на такі вынік адбываецца адмысловае нацэльванне, адзначаны эфект належыць да непажаданых. У сувязі з гэтым з'яўляецца актуальным пошук рэчываў, якія маглі б, не зніжаючы пазітыўных вынікаў прымянення глюкакартыкоідаў, памяншаць іх прыгнячальны ўплыў на імунную сістэму.

у большасці млекакормячых і чалавека прызначэнне прэднізалона вядзе да памяншэння памераў селязёнкі, тармозіць працэс праліферацыі лімфацытаў у ёй [15, 16], што і назіралася ў большасці жывёл ў нашым даследаванні.

Форма і памеры атрыманых папярочных зрэзаў селязёнкі (мал. 2, табл. 2) добра ўзгадняюцца з масай органа, вымеранай непасрэдна пасля забою жывёл. Так, плошча папярочнага сячэння селязёнкі была найбольшай у кантрольных жывёл, найменшай – у пацукоў «прэднізалонавай» групы (58 % ад кантроля), і мела прамежкавае значэнне ў «прэднізалонава- вітамінавай» групе.



Мал. 2. Тыповыя адрозненні паміж папярочнымі зрэзамі, узятымі ад селязёнак пацукоў кантрольнай, «прэднізалонавай» і «прэднізалонава-вітамінавай» груп

Fig. 2. Typical cross-sectional view of the rat spleen in the control, prednisolone and prednisolone plus vitamin D treated groups

У прэпаратах селязёнкі, узятай ад жывёл усіх трох груп, мяжа паміж белай і чырвонай пульпай была дастаткова добра бачная, што дазволіла зрабіць адпаведныя вымярэнні. Высветлілася, што ў селязёнках жывёл «прэднізалонавай» групы некалькі памяншаўся абсалютны аб'ём як чырвонай, так і белай пульпы, пры гэтым адносная доля белай пульпы таксама некалькі памяншалася (але недаставерна (табл. 2)). Тут у якасці заўвагі варта адзначыць, што самы распаўсюджаны на сённяшні дзень метад марфаметрыі, заснаваны на вымярэнні адноснай плошчы, якую займае белая пульпа ў асобных палях зроку мікраскопа (гл., напрыклад, [17, 18]), не дазваляе выявіць некаторыя з адрозненняў.

На адзначаныя эфекты прэднізалона мала паўплывала дадатковае ўвядзенне вітаміна D – зрухі ў кірунку нормы мелі месца, але не былі даставернымі (табл. 2).

Т а б л і ц а 2. **Прынцыповыя змены структуры селязёнкі пацукоў пад уздзеяннем вялікіх доз прэднізалона і вітаміна D**

T a b l e 2. **Main changes in the rat spleen structure at the administration of a high dose of prednisolone and vitamin D**

Група жывёл	Агульная плошча папярочнага зрэза органа, мм²	Плошча чырвонай пульпы на зрэзе, мм²	Плошча белай пульпы на зрэзе, мм²	Адносная доля белай пульпы на зрэзе, %
1. Кантроль (n = 6)	13,2 ± 0,91	9,0 ± 0,45	4,2 ± 0,57	31,1 ± 2,32
2. Прэднізалон (n = 5)	7,7 ± 0,7**	5,6 ± 0,42**	2,1 ± 0,44**	26,4 ± 4,56
3. Прэднізалон + вітамін D (n = 6)	8,8 ± 0,42**	6,4 ± 0,36**	2,4 ± 0,27**	27,7 ± 2,3

Ва ўсіх жывёл кантрольнай групы ў складзе белай пульпы селязёнкі прысутнічаюць развітыя лімфатычныя фалікулы, створаныя ў асноўным сукупнасцю лімфацытаў ды макрафагаў, лакалізаваных вакол дробных артэрый. Ва ўсіх фалікулах ёсць добра развітая мантыйная (з найбольшай шчыльнасцю размяшчэння клетак) і маргінальная зоны. У фалікулах вялікага памеру цэнтральнае месца часта займае дастаткова вялікая гермінатыўная зона (гермінатыўны цэнтр), як правіла, авальнай формы, дыяметрам да 250 мкм і больш. Тут знаходзяцца многія лімфацыты у стане мітатычнага дзялення і, як правіла, у яшчэ большай колькасці групы апаптатычных цельцаў (апошнія лёгка выяўляюцца па фрагментах ядзернага матэрыялу). Мітозы і апаптатычныя цельцы сустракаюцца таксама і ў мантыйнай ды маргінальнай зонах фалікулаў, але ў значна меншай колькасці. Гэта пацвярджае, што ў селязёнцы асноўным месцам праліферацыі лімфацытаў (у асноўным В-лімфацытаў [7]) і іх адбору з'яўляюцца гермінатыўныя цэнтры лімфатычных фалікулаў. Уражвае, што колькасць груп апаптатычных цельцаў тут перавагае над колькасцю фігур мітоза. Назіраемую з'яву масавага апаптозу лімфацытаў у гермінатыўных цэнтрах лімфатычных фалікулаў селязёнкі, прынамсі часткова, варта лічыць праявай механізму фарміравання імуналагічнай талерантнасці да аўтаантыгенаў [19].

У жывёл «прэднізалонавай» групы лімфатычныя фалікулы выглядалі менш развітымі, а гермінатыўныя цэнтры, калі іх атрымлівалася аб'ектыўна выявіць, мелі мінімальныя памеры (табл. 3). У жывёл «прэднізалонава-вітамінавай» групы названыя адзнакі мелі прамежкавую ступень выразнасці, прычым былі настолькі набліжанымі да кантрольных значэнняў, што ад іх даставерна не адрозніваліся. Такім чынам, дадатковае ўвядзенне вітаміна D прывяло да істотнага зруху у бок нармальнага стану памераў гермінатыўных цэнтраў, даставерна паменшаных пад уплывам прэднізалона.

Т а б л і ц а 3. **Памер гермінатыўнай зоны (ГЗ) лімфатычных фалікулаў селязёнкі пацукоў**

T a b l e 3. **Sizes of the germinal centers in lymphatic follicles of rat's spleen**

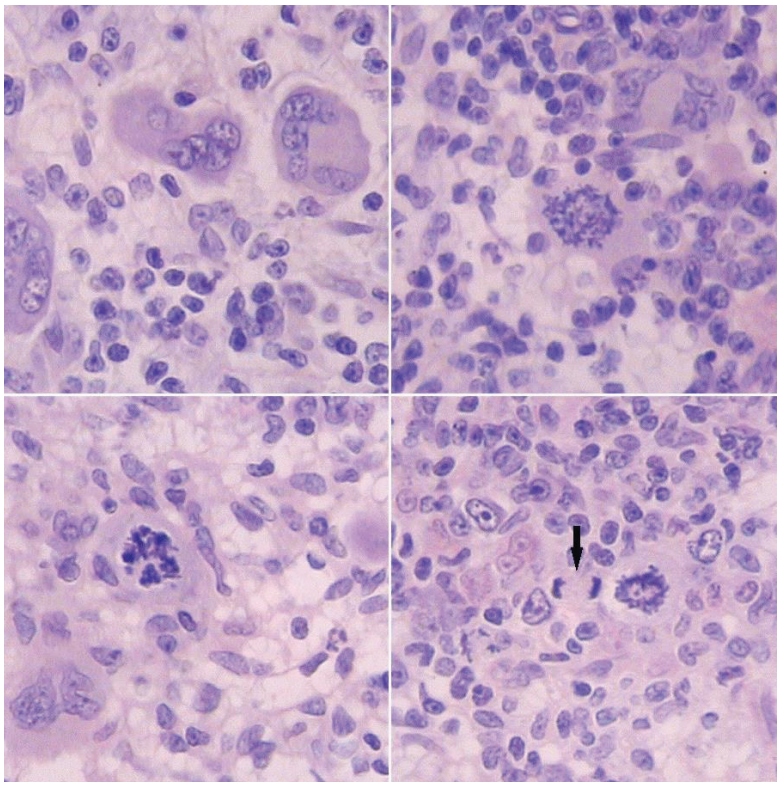
Група жывёл	Абсалютная плошча ГЗ на 1 зрэзе, мм^2	Плошча ГЗ адносна плошчы зрэза, %	Плошча ГЗ адносна плошчы белай пульпы
1. Кантроль (n = 6)	0,075 ± 0,028	0,53 ± 0,18	1,71 ± 0,55
2. Прэднізалон (n = 5)	0,005 ± 0,003*	0,065 + 0,04*	0,21 ± 0,13**
3. Прэднізалон + вітамін D (n = 6)	0,018 ± 0,01	0,226 + 0,09	0,86 ± 0,32

З а ў в а г а. * – $p < 0,05$ у параўнанні з кантрольнай групай па няпарным t-тэсце.

З атрыманых намі даных вынікае, што такія колькасныя паказчыкі, як плошча папярочнага зрэза селязёнкі, плошча белай пульпы на ім, памер гермінатыўных цэнтраў лімфатычных фалікулаў, а таксама праліферацыя ды апаптоз лімфацытаў у складзе апошніх безумоўна могуць служыць індыкатарамі выніковасці ўздзеяння тых ці іншых рэчываў на імунную функцыю арганізма млекакормячых.

Чырвоная пульпа селязёнкі насычана эрытрацытамі, якія, як правіла, знаходзяцца ў прасвеце вянозных сінусаў. Тут жа, а яшчэ больш паміж сінусамі, у складзе так званых селязёнкавых (пульпарных) цяжоў Больротэ, прысутнічаюць лімфацыты, манацыты-макрафагі, нейтрафільныя ды эазінафільныя лейкацыты. У складзе злучальна-тканкавых трабекул селязёнкі бачны фібрабласты. У чырвонай пульпе таксама сустракаюцца мегакарыяцыты з гіганцкай па аб'ёме цытаплазмай і некалькімі ядрамі, якія размяшчаюцца альбо разам шчыльнай групай, альбо паўмесяцам, колам, васьмёркай (мал. 3). У складзе чырвонай пульпы дастаткова часта сустракаюцца клеткі ў стане мітатычнага дзялення, у тым ліку фігуры мітатычнага дзялення ядраў мегакарыяцытаў, якое адбываецца сінхронна (мал. 3).

У жывёл «прэднізалонавай» групы чырвоная пульпа ў цэлым выглядала менш насычанай клеткавымі элементамі ў параўнанні з кантролем, але ў ёй па-ранейшаму прысутнічала ўся іх разнастайнасць, характэрная для звычайнага стану селязёнкі. Што да мегакарыяцытаў, дык іх колькасць на адзінцы плошчы зрэза нават павялічылася (табл. 4).



Мал. 3. Мегакарыяцыты (на верхнім фота злева) і розныя фазы мітозу іх ядраў (на іншых фота) у селязёнцы пацука. На ніжнім фота справа стрэлкай паказана позняя анафаза мітозу звычайнай аднаядзернай клеткі. ×40

Fig. 3. Megakaryocytes (top, on the left) and different mitosis stages (other pictures) in the rat spleen. The arrow (bottom, on the right) indicates the late anaphase of mitosis in the regular mononuclear cell. ×40

Дадатковае ўвядзенне вітаміна D зрушвала асноўныя паказчыкі колькасці мегакарыяцытаў і мітозу іх ядраў у кірунку нормы, але ключавы з іх – шчыльнасць размяшчэння мегакарыяцытаў у чырвонай пульпе – не цалкам вяртала да кантрольных значэнняў (табл. 4).

Т а б л і ц а 4. **Шчыльнасць размяшчэння, памеры і мітозы ядраў мегакарыяцытаў (МКЦ)**

T a b l e 4. **Amounts and sizes of megakaryocytes and the nuclei mitoses in megakaryocytes**

Група жывёл	Колькасць МКЦ на 1 зрэзе	Колькасць МКЦ на 1 мм² чырвонай пульпы	Сярэдняя плошча МКЦ на зрэзе, мкм²	Знойдзена мітозаў МКЦ на 1 зрэзе	Мітатычны індэкс МКЦ, %
1. Кантроль (n = 6)	93,7 ± 14,2	10,4 ± 1,42	341 ± 8,1	0,67 ± 0,49	7,32 ± 5,8
2. Прэднізалон (n = 5)	154 ± 34,6	26,9 ± 4,9**	335 ± 9,0	1,8 ± 0,7	13,4 ± 4,0
3. Прэднізалон + вітамін D (n = 6)	122 ± 19,4	19,0 ± 2,9**	371 ± 10,3*	0,50 ± 0,2	5,86 ± 3,2

З а ў в а г а. * – $p < 0{,}05$ у параўнанні з кантрольнай групай па няпарным t-тэсце.

Як вядома, мегакарыяцыты развіваюцца з плюрыпатэнтнай гемапаэтычнай камлёвай клеткі, праходзячы адпаведныя этапы клеткавай камітацыі [20]. Адносна спелы мегакарыяцыт губляе здольнасць да дзялення, але здольны да рэплікацыі ДНК. Гэты працэс завяршаецца сінхронным мітатычным дзяленнем усіх ядраў мегакарыяцыта, але без наступнага цытакінэзу [21, 22]. У выніку мегакарыяцыт набывае канчатковую поліплоідную форму. Заўважана, што формула спадчыннага матэрыяла ў мегакарыяцытах чалавека можа павялічыцца да 64n, у мышэй – да 256n [20].

Атрымліваецца, што павелічэнне шчыльнасці размяшчэння мегакарыяцытаў у чырвонай пульпе селязёнкі, асабліва выразнае ў жывёл «прэднізалонавай» групы, нельга тлумачыць уласнай праліферацыяй мегакарыяцытаў. Гэта можа быць абумоўлена альбо больш хуткім

утварэннем дадзеных клетак з адпаведных папярэдніц (пра што сведчыць тэндэнцыя да павышэння мітатычнага індэкса мегакарыяцытаў), альбо іх «канцэнтраваннем» у селязёнцы, якая стала меншай па аб'ёму (гл. табл. 1, 2), альбо першым і другім адначасова.

У чырвонай пульпе селязёнкі пацукоў адбываюцца праліферацыя і даспяванне эазінафілаў. Пра апошняе сведчаць як групавое знаходжанне эазінафілаў у чырвонай пульпе (групамі ад 2–3 штук да 2–3 і больш дзясяткаў), так і карціны мітатычнага дзялення іх няспелых форм. Колькасць эазінафілаў у чырвонай пульпе селязёнкі асабліва моцна вагалася ў жывёл «прэднізалонава-вітамінавай групы», але ў сярэднім у пацукоў усіх трох груп была блізкай.

Нарэшце, апошні заўважаны намі феномен, які варта ўзгадаць, гэта большае крованапаўненне чырвонай пульпы селязёнкі ў жывёл «прэднізалонава-вітамінавай» групы, чым у жывёл першых дзвюх груп.

У цэлым, праведзенае даследаванне сведчыць аб перспектыўнасці далейшага вывучэння магчымасці карэкцыі вітамінам D імуналагічнай ды гемапаэтычнай функцый арганізма млекакормячых, зменены уздзеяннем глюкакартыкоідаў. У перспектыўных даследаваннях павінен быць выкарыстаны большы дыяпазон доз вітаміна D, а ключавыя працэсы прасочаны ў дынаміцы.

Такім чынам, палімарфізм у механізмах актыўнасці вітаіна D набывае новыя рысы і можа быць пашыраны не толькі на імунамадулюючыя, але і на гемапаэтычныя функцыі. Магчыма, гэта звязана з рэгулюючымі ўласцівасцямі гарманальнай формы вітаміна на сігнальны каскад PI3K/AKT/mTOR [23] ці адлюстроўвае агульныя эфекты кальцыферолаў на працэсы праліферацыі.

Заключэнне. З пункту гледжання клеткава-біялагічных доследаў, селязёнка пацука з'яўляецца важным дадатковым органам імунагенэзу і гемапаэзу. Пад уздзеяннем прэднізалона ў абраным варыянце яго выкарыстання назіраецца скарачэнне агульных памераў селязёнкі, аб'ёмаў яе чырвонай і белай пульпы, памераў гермінатыўных цэнтраў лімфатычных фалікулаў органа. Аднак у чырвонай пульпе павялічваецца шчыльнасць размяшчэння мегакарыяцытаў. Вітамін D у выкарыстанай дозе зрушвае некаторыя з паказчыкаў морфафункцыянальнага стану селязёнкі ў бок нармалізацыі. Асабліва значна набліжаюцца да нормы памеры гермінатыўных цэнтраў лімфатычных фалікулаў органа, што сведчыць аб імунатропнасці гарманальнай формы кальцыферолаў.

Канфлікт інтарэсаў. Аўтары заяўляюць аб адсутнасці канфлікту інтарэсаў.

Падзякі. Праца выканана ў межах праекта 5.11 «Аптымізацыя біядаступнасці вітаміна D пры недастатковасці вітаміна і выкарыстанні розных кальцый-утрымліваючых субстанцый» Дзяржаўнай праграмы навуковых даследванняў «Хімічныя тэхналогіі і матэрыялы».

Acknowledgements. This work was performed as a part of the project 5.11 "Optimization of bioavailability of vitamin D under its deficiency and by the use of different calcium containing substances" of State Scientific Research Program "Chemical technologies and materials".

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Godschalk, M. Glucocorticoids decrease vitamin D receptor number and gene expression in human osteosarcoma cells / M. Godschalk, J. R. Levy, R. W. Downs // J. Bone Miner. Res. – 1992. – Vol. 7, N 1. – P. 21–27. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650070105

2. Hidalgo, A. A. Glucocorticoid regulation of the vitamin D receptor / A. A. Hidalgo, D. L. Trump, C. S. Johnson // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 121, N 1–2. – P. 372–375. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.081

3. Dhawan, P. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription / P. Dhawan, S. Christakos // J. Cell Biochem. – 2010. – Vol. 110, N 6. – P. 1314–1323. https://doi.org/10.1002/jcb.22645

4. Kassi, E. Vitamin D affects glucocorticoid action in target cells / E. Kassi, N. Nasiri-Ansari, A. G. Papavassiliou // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, N 5. – P. 7220–7221. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13997

5. Moore, K. L. Clinically Oriented Anatomy / K. L. Moore, A. F. Dalley. – 5th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1029 p.

6. Cumano, A. Ontogeny of the hematopoietic system / A. Cumano, I. Godin // Annu. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25, N 1. – P. 745–785. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141538

7. Steiniger, B. S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice / B. S. Steiniger // Immunology. – 2015. – Vol. 145, N 3. – P. 334–346. https://doi.org/10.1111/imm.12469

8. Effects of betel nut on cardiovascular risk factors in a rat model / M. P. Iqbal [el al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2012. – Vol. 12. – Art. 94. https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-94

9. Marien, G. J. Splenic megakaryocytes and circulating platelets in pregnant rats / G. J. Marien, K. D. McFadden // Am. J. Anat. – 1970. – Vol. 128, N 2. – P. 225–233. https://doi.org/10.1002/aja.1001280207

10. Megakaryocyte function and dysfunction / A. Eldor [et al.]. // Baillieres Clin. Haematol. – 1989 – Vol. 2, N 3. – P. 543–568. https://doi.org/10.1016/S0950-3536(89)80033-2

11. Davoine, F. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity / F. Davoine, P. Lacy // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – Art. 570. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570

12. Thermal injury increases the number of eosinophil progenitors in rat spleen and bone marrow / J. G. Noel [et al.] // Inflammation. – 2001. – Vol. 25, N 5. – P. 339–349.

13. Bro-Rasmussen, F. Effect of Cortisol on the Eosinophils in the Rat Spleen. Autoradiographic Studies / F. Bro-Rasmussen // Scan. J. Haematol. – 1973. – Vol. 11, N 1. – P. 59–70. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1973.tb00096.x

14. Shephard, R. J. Responses of the human spleen to exercise / R. J. Shephard // J. Sports Sci. – 2016. – Vol. 34, N 10. – P. 929–936. https://doi.org/10.1080/02640414.2015.1078488

15. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis / J. D. Reeves [et al.] // J. Pediatr. – 1979. – Vol. 94, N 2. – P. 210–214. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80825-2

16. Prednisone treatment inhibits the differentiation of B lymphocytes into plasma cells in MRL/MpSlac-lpr mice / S.-X. Yan [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2015. – Vol. 36, N 11. – P. 1367–1376. https://doi.org/10.1038/aps.2015.76

17. Бобрышева, И. В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуностимуляции / И. В. Бобрышева // Журн. клін. та експерим. мед. досліджень. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 315–321.

18. Кащенко, С. А. Особенности гистологического строения белой пульпы селезенки крыс в разные периоды постнатального онтогенеза в условиях экспериментальной иммуносупрессии / С. А. Кащенко, И. В. Бобрышева // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2014. – № 1. С. 51–54.

19. Hogquist, K. A. Central tolerance: learning self-control in the thymus / K. A. Hogquist, T. A. Baldwin, S. C. Jameson // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5, N 10. – P. 772–782. https://doi.org/10.1038/nri1707

20. Gordon, M. S. Growth factors affecting human thrombocytopoiesis: potential agents for the treatment of thrombocytopenia / M. S. Gordon, R. Hoffman // Blood. – 1992. – Vol. 80, N 2. – P. 302–307.

21. Presence of a defect in karyokinesis during megakaryocyte endomitosis / L. Lordier [et al.] // Cell Cycle. – 2012. – Vol. 11, N 23. – P. 4385–4389. https://doi.org/10.4161/cc.22712

22. Anastasi, J. Some observations on the geometry of megakaryocyte mitotic figures: Buckyballs in the bone marrow / J. Anastasi // Blood. – 2011. – Vol. 118, N 24. – P. 6473–6474. https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-374074

23. Lisse, T. S. Vitamin D. A new player in the world of mTOR signaling / T. S. Lisse, M. Hewison // Cell Cycle. – 2011. – Vol. 10, N 12. – P. 1888–1889. https://doi.org/10.4161/cc.10.12.15620

References

1. Godschalk M., Levy J. R., Downs R. W. Glucocorticoids decrease vitamin D receptor number and gene expression in human osteosarcoma cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1992, vol. 7, no. 1, pp. 21–27. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650070105

2. Hidalgo A. A., Trump D. L., Johnson C. S. Glucocorticoid regulation of the vitamin D receptor. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2010, vol. 121, no. 1–2, pp. 372–375. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.081

3. Dhawan P., Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2010, vol. 110, no. 6, pp. 1314–1323. https://doi.org/10.1002/jcb.22645

4. Kassi E., Nasiri-Ansari N., Papavassiliou A. G. Vitamin D affects glucocorticoid action in target cells. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 5, pp. 7220–7221. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13997

5. Moore K. L., Dalle A. F. *Clinically Oriented Anatomy. 5th ed.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 1029 p.

6. Cumano A., Godin I. Ontogeny of the hematopoietic system. *Annual Review of Immunology*, 2007, vol. 25, no. 1, pp. 745–785. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141538

7. Steiniger B. S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology*, 2015, vol. 145, no. 3, pp. 334–346. https://doi.org/10.1111/imm.12469

8. Iqbal M. P., Mehboobali N., Haider G., Pervez S., Azam I. Effects of betel nut on cardiovascular risk factors in a rat model. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2012, vol. 12, art. 94. https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-94

9. Marien G. J., McFadden K. D. Splenic megakaryocytes and circulating platelets in pregnant rats. *American Journal of Anatomy*, 1970, vol. 128, no. 2, pp. 225–233. https://doi.org/10.1002/aja.1001280207

10. Eldor A., Vlodavsky I., Deutsch V., Levine R. F. Megakaryocyte function and dysfunction. *Baillière's Clinical Haematology*, 1989, vol. 2, no. 3, pp. 543–568. https://doi.org/10.1016/S0950-3536(89)80033-2

11. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in Immunology*, 2014, vol. 5, art. 570. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570

12. Noel J. G., Wells D. A., Guo X., Kong F., Lovell G. J., Ogle C. K. Thermal injury increases the number of eosinophil progenitors in rat spleen and bone marrow. *Inflammation*, 2001, vol. 25, no. 5, pp. 339–349.

13. Bro-Rasmussen F. Effect of cortisol on the eosinophils in the rat spleen. Autoradiographic studies. *Scandinavian Journal of Haematology*, 1973, vol. 11, no. 1, pp. 59–70. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1973.tb00096.x

14. Shephard R. J. Responses of the human spleen to exercise. *Journal of Sports Sciences*, 2016, vol. 34, no. 10, pp. 929–936. https://doi.org/10.1080/02640414.2015.1078488

15. Reeves J. D., Huffer W. E., August C. S., Hathaway W. E., Koerper M., Walters C. E. The hematopoietic effects of prednisone therapy in four infants with osteopetrosis. *Journal of Pediatrics*, 1979, vol. 94, no. 2, pp. 210–214. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80825-2

16. Yan S.-X., Deng X.-M., Wang Q.-T., Sun X.-J., Wei W. Prednisone treatment inhibits the differentiation of B lymphocytes into plasma cells in MRL/MpSlac-lpr mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, vol. 36, no. 11, pp. 1367–1376. https://doi.org/10.1038/aps.2015.76

17. Bobrysheva I. V. Morphological reactivity of rat spleen during different ages at immunostimulation. *Zhurnal klinichnikh ta eksperimental'nikh medichnikh doslidzhen' = Journal of Clinical and Experimental Medical Research*, 2013, vol. 1, no. 3, pp. 315–320 (in Russian).

18. Kashchenko S. A., Bobrysheva I. V. Features of histological structure in the white pulp of rat spleen during different periods of postnatal ontogenesis under experimental immunosuppression. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University*, 2014, no. 1, pp. 51–54 (in Russian).

19. Hogquist K. A., Baldwin T. A., Jameson S. C. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nature Reviews Immunology*, 2005, vol. 5, no. 10, pp. 772–782. https://doi.org/10.1038/nri1707

20. Gordon M. S., Hoffman R. Growth factors affecting human thrombocytopoiesis: potential agents for the treatment of thrombocytopenia. *Blood*, 1992, vol. 80, no. 2, pp. 302–307.

21. Lordier L., Pan J., Naim V., Jalil A., Badirou I., Rameau P., Larghero J., Debili N., Rosselli F., Vainchenker W., Chang Y. Presence of a defect in karyokinesis during megakaryocyte endomitosis. *Cell Cycle*, 2012, vol. 11, no. 23, pp. 4385–4389. https://doi.org/10.4161/cc.22712

22. Anastasi J. Some observations on the geometry of megakaryocyte mitotic figures: Buckyballs in the bone marrow. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 24, pp. 6473–6474. https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-374074

23. Lisse T. S., Hewison M. Vitamin D. A new player in the world of mTOR signaling. *Cell Cycle*, 2011, vol. 10, no. 12, pp. 1888–1889. https://doi.org/10.4161/cc.10.12.15620

Информация об авторах

Островский Александр Александрович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: astrowski@gmail.com

Максимчик Юрий Зигмундович – науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: y.maksimchyk@ibiochemistry.by

Гуринович Валерий Александрович – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: val@bioch.basnet.by

Островская Оксана Борисовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Мойсеёнок Андрей Георгиевич – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: andrey.moiseenok@tut.by

Information about the authors

Alexander A. Astrowski – D. Sc. (Med.), Professor, Leading researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowski@gmail.com

Yury Z. Maksimchyk – Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: y.maksimchyk@ibiochemistry.by

Valery A. Gurynovich – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: val@bioch.basnet.by

Aksana B. Astrowskaja – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Andrey G. Moiseenok – Correspondent Member, D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: andrey.moiseenok@tut.by