

УДК 619:616.995.122:616

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-3-75-82

Характеристика лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, при экспериментальном трихинеллезе у крыс

Ольга Борисовна Жданова¹, Лиа Решитовна Мутошвили², Ольга Вячеславовна Руднева¹, Надежда Анатольевна Макарова², Людмила Александровна Написанова¹, Ираида Ивановна Окулова², Ольга Владимировна Часовских², Дмитрий Сергеевич Новоселов², Екатерина Сергеевна Клюкина²

¹Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: oliabio@yandex.ru

²Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112

Поступила в редакцию: 24.07.2020; принята в печать: 10.08.2020

Аннотация

Цель исследований – изучение лимфоидных образований, ассоциированных со слизистыми оболочками кишечника (ЛОАСО), при трихинеллезе.

Материалы и методы. На макро- и микропрепаратах кишечника подсчитывали число лимфоидных узелков и лимфоидных бляшек. Исследовали их синтопию и морфологические особенности у инвазированных трихинеллами и контрольных животных. Все морфологические структуры описывали в соответствии с анатомической, иммунологической и гистологической терминологией.

Результаты и обсуждение. В опытной группе увеличивалось число лимфоидных узелков в толще кишечной стенки в 1,63 раза. Изменения касались и синтопии лимфоидной ткани. Отмечено равномерное распределение лимфоидных узелков с концентрацией их в некоторых отделах в виде бляшек. Размер сгруппированных узелков при экспериментальном трихинеллезе в тонком отделе кишечника увеличился в 1,31 раза, а в прямой – в 1,26 раза. Установлено, что ЛОАСО чутко реагируют на инвазию. Иммуноморфологические исследования ЛОАСО необходимо учитывать в разработке безопасных комплексных препаратов, иммуностимуляторов, вакцин. Также, состояние ЛОАСО необходимо учитывать в патогенезе трихинеллеза наряду с классическими методами: паразитологическими (подсчет личинок или яиц), иммунологическими, иммуногистохимическими и др.

Ключевые слова: кишечник, лимфоидная ткань, иммунитет, трихинеллез

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Жданова О. Б., Мутошвили Л. Р., Руднева О. В., Макарова Н. А., Написанова Л. А., Окулова И. И., Часовских О. В., Новоселов Д. С., Клюкина Е. С. Характеристика лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, при экспериментальном трихинеллезе у крыс // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 3. С. 75–82. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-75-82>

© Жданова О. Б., Мутошвили Л. Р., Руднева О. В., Макарова Н. А., Написанова Л. А., Окулова И. И., Часовских О. В., Новоселов Д. С., Клюкина Е. С., 2020



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Characteristics of Intestinal Mucosa-associated Lymphoid Tissue in Experimental Trichinellosis in Rats

Olga B. Zhdanova¹, Lia R. Mutoshvili², Olga V. Rudneva¹, Nadezhda A. Makarova²,
Lyudmila A. Napisanova¹, Iraida I. Okulova², Olga V. Chasovskikh²,
Dmitry S. Novoselov², Ekaterina S. Kliukina²

¹All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution “Federal Scientific Centre VIEV”, 28, B. Cheremushkinskaya st., Moscow, Russia, 117218, e-mail: a.v.uspensky@yandex.ru

²Kirov State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare, 112, K. Marx st., Kirov, 610998

Received on: 24.07.2020; accepted for printing on: 10.08.2020

Abstract

The purpose of the research is studying intestinal mucosa-associated lymphadenoids (MALT) at trichinellosis.

Materials and methods. The number of lymphoid nodules and Peyer's patches was counted by grossing and microscope slides of intestinal specimen. We investigated their syntopy and morphological traits in *Trichinella*-infected and control animals. All morphological structures were described in accordance with anatomical, immunological and histological terminology.

Results and discussion. The number of lymphoid nodules in the intestinal wall thickness increased by 1.63 times in the experimental group. The changes involved the syntopy of lymphoid tissue. There was an even distribution of lymphoid nodules being concentrated in some segments in the form of Peyer's patches. The size of the grouped nodules in the experimental trichinellosis increased 1.31 times in the small intestine, and 1.26 times in the straight intestine. It was found that the MALTs were sensitive to the infection. Immunomorphological studies of the MALT should be considered in the development of safe complex drugs, immunostimulants or vaccines. Further, the condition of the MALT should be taken into account in the pathogenesis of trichinellosis along with classical methods such as parasitological (larvae or egg counts), immunological, immunohistochemical or other methods.

Keywords: intestines, lymphoid tissue, immunity, trichinellosis

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

For citation: Zhdanova O. B., Mutoshvili L. R., Rudneva O. V., Makarova N. A., Napisanova L. A., Okulova I. I., Chasovskikh O. V., Novoselov D. S., Kliukina E. S. Characteristics of Intestinal Mucosa-associated Lymphoid Tissue in Experimental Trichinellosis in Rats. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (3): 75–82. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-75-82>

Введение

Органы пищеварения наиболее тесно контактируют с окружающей средой. Помимо основной, пищеварительной, функции они обеспечивают также защитную, секреторную, гормональную, гемопоэтическую и некоторые другие функции. Эта сложнейшая система является чрезвычайно подвижной; помимо обмена веществ, энергии, она также отвечает и за передачу информации.

Учитывая вышесказанное, в последнее время активно изучают механизмы межточного обмена и особенности пищеварения у различных животных и человека, продукция и роль иммуннейроэндокринных факторов и APUD системы, пристеночное пищеварение, особенности эмбрионального и раннего постнатального развития. Помимо вышесказанного, установлено, что слизистая оболочка и лимфоидная ткань пищеварительного тракта

млекопитающих является высокоспециализированным органом иммунной системы, выполняющим антигенпрезентирующую и синтетические функции в результате постоянного контакта с факторами внешней среды, разнообразными патогенными агентами в том числе гельминтами [6, 7, 14, 15].

Данный процесс в первую очередь обеспечивают лимфоидные образования, ассоциированные со слизистыми оболочками (ЛОАСО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в форме одиночных и сгруппированных лимфоидных узелков. ЛОАСО не только вовлекаются в патологический процесс при гельминтозах, но и активно принимают участие в развитии иммунологических реакций всего организма, в формировании как общего, так и местного иммунитета, так как именно в ЛОАСО происходит сенсбилизация лимфоцитов, которые затем расселяются в соответствующие ткани и органы и обуславливают циркуляцию цитокинов и клеток в организме.

Учитывая, что трихинеллез остается одним из самых опасных и довольно распространенных гельминтозов, мы предприняли попытку изучения реакции лимфоидной ткани на трихинеллезную инвазию. Основным местом проникновения трихинелл является слизистая оболочка ЖКТ. ЛОАСО является самым первым рубежом защиты от патогенного агента. Превентивными мерами против трихинеллеза, с одной стороны, является вакцинация, которая активно изучается во многих странах мира [6, 17], а с другой – адекватное состояние ЛОАСО и в целом иммунной системы, регулируемое, в том числе, при помощи различных иммуностимуляторов [2, 4, 6, 10, 12–15, 17].

Вакцины, как и сами трихинеллы, являются антигенами, которые в зависимости от дозы, степени очистки и состояния иммунной системы будут либо стимулировать иммунную систему, либо ее угнетать, т. е. обладать иммуносупрессивным свойством [13, 17], что зависит от множества факторов. До конца не изучена роль ЛОАСО, как компонента иммунной системы, в формировании иммунных реакций против трихинелл, хотя отдельные авторы показывают прямую зависимость степени инвазии и синтопии ЛОАСО [4, 6, 7].

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы стало изучение взаимодействия личинок и антигенов трихинелл и ЛОАСО.

Материалы и методы

Изучены 18 комплектов кишечника белых беспородных крыс в возрасте двух месяцев и старше, зараженных *T. spiralis*, и незараженных крыс контрольной группы. Животных в группы подбирали методом аналогов, клинически здоровых и зараженных *per os* в дозе 80 личинок на животное. Все манипуляции с животными проводили согласно Хельсинкской Декларации Всемирной Ассамблеи (2000).

Эвтаназированных животных препарировали по белой линии живота, извлекали ЖКТ, и помещали в раствор азиды натрия 0,01% для консервации, затем расправляли на парафиновых подложках с фиксацией и измеряли основные морфологические параметры (длину, ширину, площадь). Затем готовили плоскостные препараты по методу Hellman, разрезая кишечник скальпелем по брыжеечному краю, особое внимание уделяя сохранению целостности слизистой оболочки [1–4, 11, 18, 19]. На приготовленных препаратах кишечника сначала подсчитывали число всех лимфоидных узелков бляшек и одиночных, затем определяли их число в пересчете на см², описывали форму и синтопию, измеряли размер всех одиночных и сгруппированных образований до и после удаления поверхностного слоя эпителия слизистой оболочки. Подсчет одиночных лимфоидных узелков проводили в 11–12 полях зрения с последующим определением среднего значения. Все морфологические структуры описывали в соответствии с иммунологической и морфологической терминологией [1]. Параллельно фрагменты лимфоидной ткани фиксировали в забуференном 4%-ном формалине с целью парафиновой проводки для изготовления микропрепаратов для гистологических исследований. Гистологические препараты готовили с использованием одноразовых гистологических ножей с последующей депарафинизацией и окраской гематоксилином и эозином.

Полученные результаты обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики. По каждому параметру определяли средние арифметические значения (M), ошибку средней величины ($\pm m$), критерий Ньюмена-Кейлса. Для проведения подсчетов использовали компьютерную программу Excel-2016, BIOSTAT 8, а измерения проводили с помощью Levenhuk ToupView [1–3, 16].

Результаты и обсуждение

У крыс ЛОАСО кишечника представлена как диффузной лимфоидной тканью, так и лимфоидными узелками (одиночными и сгруппированными). В результате подсчета образований ЛОАСО (числа и площади лимфоидных узелков: одиночных и сгруппированных в норме и при трихинеллезе) установлено, что одиночные лимфоидные узелки на протяжении всей длины ЖКТ встречаются достаточно равномерно в обеих группах животных. Помимо одиночных, регистрировали сгруппированные, объединенные в лимфоидные бляшки (пейеровы бляшки) узелки. Лишь в 12-перстной кишке как у опытных, так и контрольных крыс лим-

фоидные узелки не обнаружены, в отличие от плотоядных животных [6]. Все видимые лимфоидные узелки, встречающиеся по всей длине тощей кишки, были округлой и слегка овальной формы, расположены на расстоянии 2–2,5 см у зараженных животных, у незараженных — до 3,5 см. Диаметр узелков составил 0,19 см у контрольных, а у зараженных личинками трихинелл животных увеличивался до 0,23 см.

Показатели распределения лимфоидной ткани на квадратный сантиметр стенки кишки приведены в табл. 1. Следующим этапом было удаление верхнего слоя слизистой оболочки и последующего исследования подслизистого слоя.

Таблица 1

Морфологические особенности одиночных лимфоидных узелков у крыс в норме и при трихинеллезе

Орган	Диаметр лимфоидного узелка (при трихинеллезе), см ²	Плотность лимфоидного узелка (при трихинеллезе) на 1 см ²	Диаметр лимфоидного узелка (контроль), см ²	Плотность лимфоидных узелков (контроль) на 1 см ²
Тонкий отдел кишечника	0,23±0,05*	2,5±0,5	0,19±0,05*	3,0±0,5*
Толстый отдел кишечника	0,77±0,17	1,97±0,01	0,35±0,09	1,77±0,17

Примечания: * – различия статистически значимы при $P \leq 0,05$.

В подвздошной кишке на границе с толстой кишкой выявлено скопление лимфоидных узелков овальной формы (рис. 1). Площадь образования составила 0,10 см² в контроле и 0,13 см² при трихинеллезе. В составе лимфоидной бляшки обнаружили 20–22 лимфоидных узелка у клинически здоровых животных, при трихинеллезе – 45–53 ($P \leq$

0,05). В верхушечной части слепой кишки визуализировались лишь одиночные, округлой формы лимфоидные узелки площадью до 0,11 см². Лимфоидные образования слепой кишки располагались достаточно плотно (1,9±0,17 на см²), что, на наш взгляд, обусловлено особенностями лимфо- и кровообращения в кишечнике крыс.

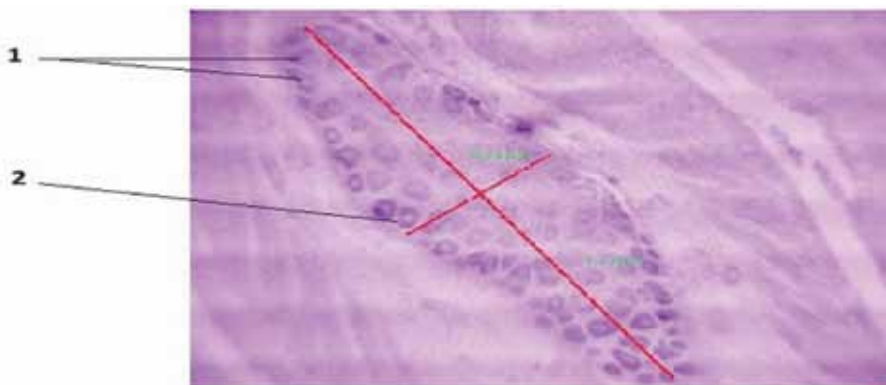


Рис. 1. Лимфоидная бляшка кишечника лабораторных крыс опытной группы в стенке подвздошной кишки (окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 10):

1 – лимфоидные узелки; 2 – межфолликулярная Т-зона

В средней части ободочной кишки ЛОАСО кишечника представлена диффузной лимфоидной тканью: одиночные лимфоидные узелки имеют округлую, реже слегка овальную форму, располагаясь по ходу сосудов со стороны брыжеечного края с различной плотностью. В стенке прямой кишки вблизи ануса имеется вытянутая в длину лимфоидная бляшка. Ширина этой бляшки у крыс при трихинеллезе значительно превосходит таковую у крыс контрольной группы (табл. 2). Так-

же число узелков ЛОАСО кишечника у зараженных животных составило $41,00 \pm 0,50$, что значительно больше в сравнении с контролем ($16,10 \pm 0,38$) ($P \leq 0,05$).

Таким образом, антигенное воздействие трихинелл вызывает увеличение числа лимфоидных узелков в стенке кишечника как одиночных (в 1,7 раза), так и в составе лимфоидной бляшки стенки тощей кишки (в 2,63); слепой (в 1,2 раза); ободочной (в 2) и прямой (в 1,74 раза) по сравнению с нормой.

Таблица 2

Морфологические особенности сгруппированных лимфоидных образований у крыс в норме и при трихинеллезе

Орган	Число узелков в лимфоидной бляшке при трихинеллезе	Размер лимфоидной бляшки при трихинеллезе, см ²	Число лимфоидных узелков в лимфоидной бляшке (контроль)	Размер лимфоидной бляшки (контроль), см ²
Тонкий отдел кишечника (подвздошная кишка)	$50,00 \pm 5,10$	$0,125 \pm 0,005$	$19,30 \pm 0,80^*$	$0,10 \pm 0,005^*$
Толстый отдел кишечника (прямая кишка)	$40,00 \pm 0,50$	$0,165 \pm 0,005$	$23,00 \pm 0,50^*$	$0,138 \pm 0,005^*$

Примечания: * – различия статистически значимы при $P \leq 0,05$.

Основными клетками сгруппированной лимфоидной ткани кишечника крыс являются различные типы лимфоцитов и макрофаги. Число лимфоцитов в ЛОАСО достигает $71,2 \pm 0,91\%$.

Как в контрольной, так и в опытной группе животных, лимфоидная ткань локализуется в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе стенки кишки. Лимфоидные образования стенки кишечника зонированы на герминативный центр, маргинальную и межузелковую зоны. В контрольной и опытной группах соотношение зон лимфоидного узелка изменяется незначительно: в структуре узелка преобладают герминативный центр и маргинальная зона (рис. 2), которые активно заселены лимфоцитами. В одиночных лимфоидных узелках подслизистой основы стенки кишки также встречаются макрофаги. Для выявления субпопуляций лимфоцитов необходимы детальные иммуногистохимические исследования.

Таким образом, хотя соотношение зон лимфоидного узелка у экспериментальной группы практически не отличается от контроля, при трихинеллезе увеличено общее число лимфо-



Рис. 2. Соотношение зон лимфоидного узелка лимфоидной бляшки

идных узелков (в 1,63 раза). Данный факт обусловлен тем, что, попадая в кишечник животного, антигены трихинелл и продукты обмена веществ увеличивают антигенную нагрузку на ЛОАСО. Антигены, проникая в лимфоидные бляшки, обуславливают процесс антиген-презентации и стимулируют выработку соответствующих интерлейкинов, которые активируют антиген-реактивные лимфоциты [3–6, 8, 9]. Несмотря на то, что одиночные лимфоидные узелки распределены в стенке кишки достаточно равномерно, число их увеличивается пропорционально антигенной нагрузке, что

подтверждалось ранними исследованиями при трихинеллезе плотоядных [6].

Плотность лимфоцитов в лимфоидных узелках также увеличивается до 46–48 клеток на единицу гистологического среза. На границе скоплений лимфоцитов в пейеровых бляшках визуализируются стенки сосудов, которые при трихинеллезе расширены и полнокровны, однако, в целом, синтопия и морфология самих узелков (их площадь и толщина)

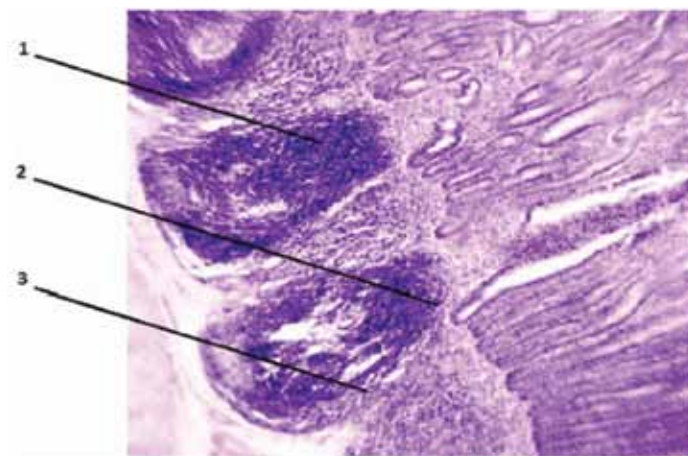


Рис. 3. Лимфоидные узелки лимфоидной бляшки стенки прямой кишки кишечника белых крыс опытной группы (окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 40$):

1 – лимфоциты и макрофаги; 2 – место локализации плазматических и М-клеток; 3 – стромальные компоненты: ретикулярные клетки, ретикулярные волокна, сосуды микроциркуляторного русла

Морфометрическая характеристика одиночных лимфоидных узелков крыс контрольной группы (мкм)

Критерий оценки	Числовые данные на основе измерений	Критерий Ньюмена-Кейлса
Толщина одиночных лимфоидных узелков	181,00 \pm 6,20	2,2
Ширина одиночных лимфоидных узелков	224,00 \pm 8,20	1,8

при трихинеллезной инвазии не отличается от контроля, что, скорее всего, обусловлено адекватными расстояниями для межклеточных взаимодействий (рис. 3, табл. 3).

Таким образом, ЛОАСО под действием трихинелл реагирует аналогично, как и на иммуностимулирующие препараты (например, цимбуша и тималина). Так, детальное

изучение ЛОАСО после введения иммуномодуляторов показало увеличение лимфоидных образований ЖКТ. Наши исследования подтверждают стимулирующее воздействие антигенов трихинелл на ЛОАСО, так как отмечено увеличение лимфоидных узелков: одиночных в 1,63 раза, сгруппированных в 2,63 и 1,74, что обусловлено разнонаправленным действием антигенов личинок трихинелл (как иммуномодулирующим, так и супрессивным),

в отличие от очищенных иммуностимуляторов [11, 12, 14, 17].

Заключение

Исходя полученных и литературных данных установлено, что ЛОАСО чутко реагирует на инвазию. Для того, чтобы в дальнейшем проследить изменения, происходящие при вакцинации и при сочетанном взаимодействии ЛОАСО+иммуностимуляторы+вакцинации, возможно проводить иммуноморфологические, гистологические и гистохимические исследования. Иммуноморфологические исследования ЛОАСО необходимо учитывать в разработке безопасных комплексных препаратов, иммуностимуляторов, вакцин, а также состояние ЛОАСО в патогенезе трихинеллеза наряду с клас-

Таблица 3

сическими методами: паразитологическими – такими как подсчет личинок, клиническими, гематологическими, биохимическими и иммунологическими с развернутой иммунограммой и др. [4, 5, 7, 11, 15, 19].

Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Бородин Ю. И. Функциональная морфология иммунной системы. М.: Наука, 1987. С. 229.
3. Григоренко Д. Е. Динамика межклеточных взаимоотношений в структурных зонах лимфоидной (пейеровой) бляшки человека в онтогенезе // Морфологические ведомости. 2006. № 3–4. С. 21–24.

4. Жданова О. Б., Ашихмин С. П., Клюкина Е. С., Парамонова А. Н., Мутушвили Л. Р. Новые методологические решения в патоморфологии гельминтозов // Российский паразитологический журнал. 2010. № 4. С. 74–82.
5. Жданова О. Б., Распутин П. Г., Масленникова О. В. Трихинеллез плотоядных и биобезопасность окружающей среды // Экология человека. 2008. № 1. С. 9–11.
6. Жданова О. Б. Паразитозы плотоядных (патогенез, иммуноморфология и диагностика): автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2007. 43 с.
7. Мартусевич А. К., Жданова О. Б., Янченко В. А. Патогенетическое значение изучения кристаллообразования биологических жидкостей при альвеококкозе // Анналы хирургической гепатологии. 2006. Т. 11. № 3. С. 50–51.
8. Мартусевич А. К., Жданова О. Б., Написанова Л. А. Биокристалломик в паразитологии: современное состояние, возможности и перспективы // Российский паразитологический журнал. 2012. № 4. С. 77–88.
9. Мартусевич А. К., Ашихмин С. П., Симонова Ж. Г., Жданова О. Б. Изучение феномена микроорганизм-паразит ассоциированного кристаллогенеза в модельных условиях // Здоровье человека и среда обитания. 2013. № 1 (238). С. 42–43.
10. Мартусевич А. К., Жданова О. Б. Информативность исследования свободного кристаллообразования при зоонозах на модели лабораторных животных // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2006. № 1 (22). С. 30–39.
11. Мутушвили Л. Р., Жданова О. Б., Суңцова Н. А., Написанова Л. А. Особенности лимфоидной ткани крыс, зараженных *T. spiralis* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10-2. С. 339.
12. Панфилов А. Б., Перфилова Е. А. Синтопия лимфоидной ткани кишечника белых беспородных крыс // Морфологические ведомости. М., 2008. № 1-2. С. 196–197.
13. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных: приказ / НИИПЗК. Родники, 1977. 12 авг. (№ 755). 20 с.
14. Ражабов А. Б. Реактивные образования ободочной кишки крыс при воздействии цимбуша // Морфология. 2004. № 4. С. 103.
15. Сапин М. Р. О закономерностях строения и развития органов иммунной системы // Функциональная морфология лимфатических узлов и других органов иммунной системы и их роль в иммунных процессах: тез. докл. Всес. науч. конф. М., 1983. С. 148–149.
16. Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар, 2000. 184 с.
17. Стефанов С. Б. Ускоренный способ сравнения морфологических признаков. Благовещенск: РИОА, 1988. 27 с.
18. Rudneva O. V., Napisanova L. A., Zhdanova O. B., Berezhko V. K. Evaluation of the protective activity of different immunostimulatory drugs at the experimental trichinosis on white mice. *International Journal of High Dilution Research*. 2018; 17 (2): 17–18.
19. Hellman T. Studien uber das lymphoid Gewebe. *Konstitutionsforschung*. 1921; 8: 191–219.

References

1. Avtandilov G. G. *Medical morphometry: guide*. Moscow: Medicina, 1990; 384. (In Russ.)
2. Borodin Yu. I. *Functional morphology of the immune system*. Moscow: Nauka, 1987; 229. (In Russ.)
3. Grigorenko D. E. Dynamics of intercellular relationships in the structural zones of human lymphoid (Peyer's) patches in ontogenesis. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphologicheskije vedomosti*. 2006; 3–4: 21–24. (In Russ.)
4. Zhdanova O. B., Ashikhmin S. P., Kliukina E. S., Paramonova A. N., Mutoshvili L. R. New methodological solutions in the pathomorphology of helminthosis. *Rossiyskiy parazitologicheskij zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2010; 4: 74–82. (In Russ.)
5. Zhdanova O. B., Rasputin P. G., Maslennikova O. V. Trichinellosis of carnivores and environmental biosafety. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2008; 1: 9–11. (In Russ.)
6. Zhdanova O. B. Parasitosis of carnivores (pathogenesis, immunomorphology and diagnostics): avtoref. dis. ... doct. biol. sci. Moscow, 2007; 43. (In Russ.)
7. Martusevich A. K., Zhdanova O. B., Yanchenko V. A. Pathogenetic significance of the study of crystal formation of body fluids in alveococcosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of surgical hepatology*. 2006; 11 (3): 50–51. (In Russ.)
8. Martusevich A. K., Zhdanova O. B., Napisanova L. A. Biocrystallography in parasitology: current status, opportunities and prospects. *Rossiyskiy parazitologicheskij zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2012; 4: 77–88. (In Russ.)
9. Martusevich A. K., Ashikhmin S. P., Simonova Zh. G., Zhdanova O. B. Study of the phenomenon of "microorganism-parasite-associated crystallogenesis" in model conditions. *Zdorov'ye cheloveka i sreda*

- obitaniya = Human health and habitat*. 2013; 1 (238): 42-43. (In Russ.)
10. Martusevich A. K., Zhdanova O. B. Informative value of the study of free crystal formation in zoonoses on the laboratory animal model. *News of higher educational institutions. Volga region = Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region*. 2006; 1 (22): 30-39. (In Russ.)
 11. Mutoshvili L. R., Zhdanova O. B., Suntsova N. A., Napisanova L. A. Features of the lymphoid tissue of *T. spiralis* infected rats. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 10-2: 339. (In Russ.)
 12. Panfilov A. B., Perfilova E. A. Syntopy of intestinal lymphoid tissue of white outbred rats. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphologicheskie vedomosti*. M., 2008; 1-2: 196-197. (In Russ.)
 13. Rules for work using experimental animals: order / Scientific Research Institute of Fur-Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding. *Rodniki*, 1977; 12 August (No. 755). 20. (In Russ.)
 14. Razhabov A. B. Reaction formations in the rat colon under the effect of cymbush. *Morfologiya = Morphologiya*. 2004; 4: 103. (In Russ.)
 15. Sapin M. R. The patterns of structure and development of the organs of the immune system. *Funktsional'naya morfologiya limfaticeskikh uzlov i drugikh organov immunnoy sistemy i ikh rol' v immunnykh protsessakh: tez. dokl. Vses. nauch. konf. = Functional morphology of lymph nodes and other organs of the immune system and their role in immune processes: abstracts of the All-Union Scientific Conference*. Moscow, 1983; 148-149. (In Russ.)
 16. Sapin M. R., Nikityuk D. B. Immune system, stress and immunodeficiency. Moscow: Jangar, 2000; 184. (In Russ.)
 17. Stefanov S. B. Accelerated way of comparing morphological characters. *Blagoveshchensk: RIOA*, 1988; 27. (In Russ.)
 18. Rudneva O. V., Napisanova L. A., Zhdanova O. B., Berezhko V. K. Evaluation of the protective activity of different immunostimulatory drugs at the experimental trichinosis on white mice. *International Journal of High Dilution Research*. 2018; 17 (2): 17-18.
 19. Hellman T. Studien uber das lymphoid Gewebe. *Konstitutionsforschung*. 1921; 8: 191-219.