

ОГЛЯДИ

УДК 611.41:001.891

doi:10.25128/2078-2357.19.1.19

Н. М. ПЕТРИК, С. О. ЯСТРЕМСЬКА

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"
вул. Словацького, 2, Тернопіль, 46001
e-mail: yastremska@tdmu.edu.ua

ДОСЯГНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАМЕДУЛЯРНОГО ГЕМАТОПОЕЗУ В СЕЛЕЗІНЦІ (ОГЛЯД)

Завдяки дослідженням Вільяма Х'юсона, Магнуса Фальконара, Джуліана Еванса, нам відомо, що селезінка володіє потужним імунним захистом, здатна синтезувати гуморальні чинники імунітету, є органом детоксикації, реутилізації заліза та бере участь в гемопоезі [15]. Проте серед усіх перелічених функцій, гемопоетична функція селезінки все ж таки залишається не вивчена в повній мірі. Це зумовлено тим, що екстрамедулярний гематопоез (ЕМГ) більшість вчених розглядають як прояв патологічного стану, пов'язаного з недостатністю функції кісткового мозку, оскільки з точки зору фізіології він повністю припиняється після завершення ембріонального періоду розвитку та майже не характерний для постембріонального періоду [10, 29]. Цей процес полягає у виробництві зрілих клітин крові поза медулярною порожниною кістки. ЕМГ часто спостерігається у пацієнтів з мієлофіброзом, мієлопроліферативними розладами і гемоглобінопатією, особливо при таласемії та серповидно-клітинній анемії. Ключовими органами периферичного кровотворення, які беруть участь в ЕМГ, є селезінка, печінка та лімфатичні вузли [12, 25].

Станом на сьогодні не достатньо досліджень, які стосуються фундаментальних процесів та самого механізму ЕМГ. У статті подається аналіз сучасних досліджень ЕМГ на основі публікацій з експериментальної гематології. У ході аналізу були виявлені перспективні напрямки для подальшого дослідження.

Ключові слова: селезінка, екстрамедулярний гематопоез, еритропоез, гемопоетичні колонії, тромбоцитопоез

Селезінка – це лімфоретикулярний периферичний орган кровотворення та імунного захисту. Вона сприяє елімінації мікроорганізмів і антигенів з периферичної крові, бере участь у виділенні і видаленні здорових і аномальних клітин крові, відіграє певну роль у регуляції портального кровотоку та є місцем екстрамедулярного гемопоезу [21].

Селезінка – це єдиний орган імунної системи, що знаходиться на шляху кровотоку з аорти в систему ворітної вени, через неї регулярно протікає значна кількість крові, що дає підстави дослідникам називати її фільтром кровоносної системи [26]. Як стверджує О. Дунаєвська, серед морфологів, імунологів і лімфологів утвердився погляд, що найважливішими функціями селезінки є гемопоетична, імунопоетична. Селезінка за рахунок депонувальної функції додатково з парціальним тиском кисню крові контролює еритропоез та впливає на стан центральної гемодинаміки [4].

Однак варто зазначити, що в постнатальний період онтогенезу селезінки до моменту статевої зрілості у людини та більшості тварин спостерігається збільшення відносної площі

білої пульпи. Так, при старінні організму відбувається збільшення площі трабекулярного апарату, червоної пульпи, товщини капсули і зменшення відносної площі білої пульпи. Тобто з віком в селезінці людини відбувається атрофія білої і червоної пульпи, цитоплазма ретикулярних клітин селезінки при старінні ущільнюється і гіалінізується [17,18]. Кількість лімфоїдних вузликів і розміри їх світлих центрів також поступово зменшуються. Ретикулярні волокна білої і червоної пульпи потовщуються і стають більш звивистими. Кількість макрофагів і лімфоцитів в пульпі зменшується, а число зернистих лейкоцитів, об'ємних клітин і залізовмісного пігменту збільшується. Винятком є лабораторні щурі лінії Вістар, бо навіть у зрілих особин здатність селезінки до ЕМГ зберігається [20].

Незважаючи на те, що мікросередовище селезінки характеризується гіпоксичними, кислотними умовами, які є неприйнятними для самих гемопоетичних стовбурових клітин, ЕМГ зазвичай відбувається в межах червоної пульпи. Що стосується печінки, то цей процес локалізований в печінкових синусоїдах [23].

Недавнє дослідження, проведене японською групою вчених Я. Коугей, М. Юкако, А. Шіно, К. Сусумі, К. Масанобу, показало, що селезінка володіє унікальним сайтом для оцінки взаємодій гемопоетичних стовбурових клітин. Так, ендотеліальні клітини селезінкових синусів, що експресують хемокінові ліганди CXCL12, можуть сприяти прикріпленню та рекрутингу циркулюючих клітин гемопоетичних попередників, утворюючи в селезінці ділянки ЕМГ. Дослідження підтвердило, що еритробласти, мієлоїдні клітини і мегакаріоцити були ідентифіковані в інтрасинусоїдальних просторах червоної пульпи селезінки в ЕМГ-позитивних випадках. Ідентифікація численних стадій диференціації еритробластів підтвердила гіпотезу про те, що еритроїдний ЕМГ відбувався в червоній пульпі [11].

З біологічної точки зору, ЕМГ може служити альтернативним гемопоетичним мікросередовищем для ГСК щоб уникнути боротьби з мієлосупресивним станом у кістковому мозку. ГСК залишаються в циклі селезінки вдвічі частіше, ніж у кістковому мозку, що дозволяє припустити, що гемопоетичне відновлення може відбуватися за рахунок ЕМГ. Дослідження з використанням моделей ЕМГ на тваринах продемонстрували зв'язок між мієлоїдними клітинами і хемокінового ліганду CXCL12, впливаючи на їхню мобілізацію, утримання, самовідновлення, диференціацію за допомогою клітинно-клітинних контактів і виробництва факторів росту. Варто підкреслити, що механізми, які контролюють функцію ЕМГ нішевих клітин, автори пропонованої статті не описують, та наголошують на потребі проведення подальших досліджень [7, 30].

У ході дослідження функціональних можливостей того чи іншого органу, вчені дуже часто прибігають до моделювання патологічного стану. Не стало винятком і вивчення екстрамедулярного гематопоезу. Вивчаючи вплив хронічного прийому алкоголю на селезінку, дослідники прийшли до висновку, що етанол призводить до порушення всмоктування фолієвої кислоти, яка в свою чергу впливає на кровотворення, стимулюючи утворення еритроцитів, лейкоцитів. Після припинення прийому алкоголю відновлюється нормальне всмоктування фолатів та посилюється ретикулоцитоз, тобто збільшується кількість незрілих еритроцитів в крові. Дослідники зазначають, що пригнічення еритропоезу, лейкопоезу і тромбопоезу, конверсія кісткового мозку від нормобластичного до мегалобластичного впродовж десяти днів спостерігалась в осіб, які вживали комерційно доступні алкогольні напої або чистий етанол. Концентрація заліза в сироватці і насичення залізовв'язуючим білком збільшувалися під час прийому алкоголю. Тобто це свідчить про вплив алкоголю на метаболізм заліза, систематичне вживання якого може призвести до гемохроматозів [13].

Низка вітчизняних вчених досліджували окремі аспекти кровотворної функції селезінки. Так, *В.В. Масляков, В.Ф. Киричук, А.А. Цимбал, О.И. Дралина, С.А. Куликов* встановили, що тканина селезінки має високу тромбопластичну активність, а виконання органозберігаючих операцій при травмі селезінки запобігає розвитку синдрому хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [24]. *В.О. Сипливий, А.В. Акименко, К.В. Конь, О.В. Євтушенко* вивчали гематологічні індекси, які характеризують зміни системи крові після спленектомії у хворих з травматичним ушкодженням селезінки, та прийшли до висновку, що у хворих з травмою після спленектомії виявляються вираженні зміни периферичної крові [27].

Роль селезінки в забезпеченні взаємозв'язку систем кровотворення та кровопостачання встановила *О.В. Морозова* й з'ясувала, що при депонуванні надлишку еритроцитів селезінка блокує утворення еритропоетину, та припускає, що головним фактором пригнічення еритропоезу є серетонін [26].

У ході експериментального вивчення проблеми причетності селезінки до регуляції гемопоезу, вчені досить часто прибігають до спленектомії. Так, *Х. Бесслер, Е. Мандель, М. Джалдетті* після видалення селезінки в щурів виявили постспленектомічний тромбоцитоз. Учені припускають, що збільшена тромбопоетична активність, що спостерігається в плазмі спленектомізованих щурів, свідчить про наявність гуморального фактора, який опосередковує цей процес [2].

Вплив кровозамінника на пульпу селезінки досліджував *І.В. Булько* та виявив, що він спричиняє активацію В-залежних ділянок лімфатичних утворень білої пульпи та збудження фагоцитарної активності макрофагів [19]. *Т.М. Гавриш, Л.М. Яременко, О.М. Грабовий, В.Г. Бордонос* вивчали функціональну активність фагоцитів крові і селезінки при порушенні кровопостачання лівої півкулі головного мозку та довели, що лейкоцитоз закономірно розвивається у відповідь на пошкодження мозку, а тривалість збільшення кількості моноцитів в цих умовах прямо залежить від тяжкості ураження.

Над з'ясуванням механізму гемопоезу селезінки та дослідженням клітинних і молекулярних компонентів, що підтримують селезінковий гемопоез, працювали ряд іноземних вчених. Зокрема *М.В. Богвелішвілі, М.Г. Квернадзе* досліджували роль селезінки в регуляції тромбоцитопоезу та виявили, що в селезінці виробляється фактор, що контролює мегакаріоцитне диференціювання попередників клітин в тромбоцити [1]. *Джонатан К. Х. Тан, Правін Перісамі і Хелен К. О'Нейл* отримали в умовах *in vitro* з селезінки щурів незрілі дендритоподібні клітини, які є попередниками гематопоетичних клітинних ліній. Вченим вдалося розробити клоновані ізоляти зі строю мишачої селезінки, які підтримують кровотворення, та визначити тканини попередників, які виділяють ці гематопоетичні клітини [6, 9].

Група закордонних вчених *Джеймс Х. Джандл, Ненсі М. Файли, Сьюзан Белл Барнетт і Річард А. Макдональд* досліджувала, які зміни гемоліз здійснює на проліферативні процеси в селезінці та печінці. У ході проведення експериментів виявлено, що в результаті ін'єкції тритированого тимидину, який зумовив гостру секвестрацію еритроцитів та індукував проліферативну реакцію в селезінці, що стало причиною розширення ретикулоендотелію, у селезінці синтез ДНК найбільш помітно стимулюється в крайовій зоні, яка також є початковою ділянкою червоних клітин секвестрації. Ця проліферативна відповідь включає кілька стадій поділу, у результаті чого відбувається колонізація червоної пульпи зі збільшенням кількості всіх клітин селезінки [8].

Окрім встановлення імунологічних та гематологічних функцій, селезінка також відіграє важливу роль у регуляції серцево-судинної системи. Це відбувається за рахунок зміни внутрішньоспецифічного мікросудинного тону, через рефлекторну активацію аферентних ниркових симпатичних нервів, що було підтверджено в досліджах *Хамси М., Кауфмана С.* [5].

Одним із актуальних напрямків сучасних досліджень є гемопоетичні стреси та фізіологічні реакції організму, які виникають на їх відповідь. *Чжоу Б., Акар М., Мерфі М, Річардсон Дж., Чжао З., Моррісон С.*, дослідивши ендотеліальні та стромальні клітини селезінки, підтвердили їх участь в екстремедулярному кровотворенні. Продовжили та розширили їх дослідження *Ребекка А. Хінтон і Хелен С. О'Нейл*, вивчаючи дендритні клітини селезінки, які виконують роль гематологічних попередників [6, 9].

Поряд з експериментальним підтвердженням гемопоетичної функції селезінки, детальним вивченням гістології та морфології цього органу, залишаються недостатньо дослідженими клітинні та молекулярні компоненти, що підтримують селезінковий гемопоез [23]. Об'єктом дослідження вчених стали еритроїдні колонії та еритроїдні формуючі вузли. Як маркери для розповсюдження та диференціювання еритроїдів були використані еритропоетичні тканини щурів, у яких трансплантували чи осаджували залізо і білок 3 групи [14]. Питанням клітинних компонентів селезінкового гемопоезу займалися *Е. Коппін, Дж. Флорентін, А. Арункумар, Дж. Сембрат, М. Рохас*, досліджуючи селезінкові

гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК). Вони виявили, що у порівнянні з кістковим мозком, селезінковий ГСК перебуває в попередньо активованому стані, який керується позаклітинними сигналами, що забезпечуються мікросередовищем селезінки. Закордонні дослідники припускають, що гематопоез селезінки є результатом захоплення і проліферації циркулюючих кровотворних клітин-попередників селезінкової червоної пульпи [3].

Проте найбільш вагомий внесок в дослідженні механізму селезінкового гемопоезу зробили Джонатан К. Х. Тан, Правін Перісамі і Хелен К. О'Нейл, яким вдалося отримати в умовах *in vitro* з селезінки щурів незрілі дендритоподібні клітини, які є попередниками гематопоетичних клітинних ліній. Вченим вдалося розробити клоновані ізоляти зі строною мишачої селезінки, які підтримують кровотворення [6, 9].

Висновки

Отже, проведений аналіз наукових досліджень дозволяє стверджувати, що клітинні та молекулярні компоненти, що підтримують селезінковий гемопоез, не до кінця зрозумілі і є перспективним напрямком для подальшого дослідження. З біологічної точки зору, ЕМГ може служити альтернативним гемопоетичним мікросередовищем для ГСК, щоб уникнути боротьби з мієлосупресивним станом у кістковому мозку.

1. Abesadze AI, Bogvelishvili MV, Kvernadze MG, Iosava GG. Role of the spleen in regulating thrombocytopoiesis. *World Journal Gastroenterol.* 2013. Vol. 8, No 19. P. 3534–3542.
2. Bessler H, Mandel EM, Djaldetti M. Role of the spleen and lymphocytes in regulation of the circulating platelet number in mice. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1978. Vol. 8. No 91. P. 760–768.
3. Coppin E, Florentin J, Vasamsetti SB, Arunkumar A, Sembrat J, Rojas M, Dutta P. Splenic hematopoietic stem cells display a preactivated phenotype. *Immunology & Cell Biolgy.* 2018. Vol. 10, No 11. P. 456–466.
4. Dunaievska, O.F. (2016). Morphological features of the warm-blooded animals` spleen. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University.* 2016. Vol. 6. No 3, P. 399–406.
5. Hamsa M., Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2009. Vol. 7. No 8, P. 1–7.
6. Hinton RA, O'Neill HC. Extramedullary hematopoiesis leading to the production of a novel antigen-presenting cell type in murine spleen. *Journal of Stem Cells.* 2014. Vol. 9. No 3, P. 199–208.
7. Inra CN, Zhou BO, Acar M, Murphy MM, Richardson J, Zhao Z, Morrison SJ. A perisinusoidal niche for extramedullary haematopoiesis in the spleen. *Nature.* 2015. Vol. 5. No 10, P. 466–471.
8. Jandl J.H, Files N.M, Barnet S.B, Macdonald R.A Proliferative response of the spleen and liver to homolysis. *Experimental Medicine.* 1965. Vol. 7. No 1, P. 299–326.
9. Jonathan K.H. Tan, Pravin Periasamy, Helen C. O'Neill. Delineation of precursors in murine spleen that develop in contact with splenic endothelium to give novel dendritic-like cells *Blood.* 2010. Vol. 18. No 10, P. 115–133.
10. K. D. Palitzsch. S. Falk. H. Müller .H. J. Stutte Splenic haematopoiesis in patients with cirrhosis of the liver March 1987, Vol. 411. No 3, P. 179–183.
11. Kouhei Y., Yukako M., Shiho A., Shinya A., Susumu K., Ichiroh O., Masanobu K., Morito K., Extramedullary hematopoiesis: Elucidating the function of the hematopoietic stem cell niche (Review). *Molekular medivine reports.* 2016. Vol.13. No 2, P. 587–591
12. Lisandro Lungato. Effects of Sleep Deprivation on Mice Bone Marrow and Spleen B Lymphopoiesis. *Journal of Cellular Physiology.* 2016. Vol. 231. No 6, P. 1313–1320.
13. Louis W. Sullivan, Victor Herbert Suppression of Hematopoiesis by Ethanol. *Journal of Clinical Investigation.* 1964. Vol. 43, No. 11, P. 2048–2062.
14. Savković S, Pavlović S, Mitrović T, Joksimović M, Marjanović J, Glisin V, Popović Z. Molecular evidence for increased hematopoietic proliferation in the spleen of the b/b laboratory rat. *Experientia.* 1996. Vol. 52, No. 8, P. 807–811.
15. Steiniger B. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *The journal of cells, molecules, systems and technologies.* 2015. Vol. 145. No 6, P. 334–346.
16. Wolber FM, Leonard E, Michael S, et al. Roles of spleen and liver in development of the murine hematopoietic system. *Experimental Hematology.* 2002. Vol. 30. No 9, P. 1010–1019.
17. Авілова, О. В. Приходько, О. О. Морфо-функціональна організація селезінки лабораторних тварин (Огляд літератури). *Світ медицини та біології.* 2017. № 1(59). С. 175–179.
18. Бобрийшева І. В. Морфологічні особливості білої пульпи селезінки щурів в умовах експериментальної імуносупресії. *Молодий вчений.* 2015. № 2 (17). С. 581–584.

19. Булько І. В. Структурні реакції пульпи селезінки на дію нового кровозамінника HEAS-LS-5%. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016. №1. С. 63–65.
20. Дунаєвська О. Вікові зміни селезінки. *Актуальні наукові дослідження в сучасному світі* : сб. науч. ст. по матеріалам VIII Міжнарод. науч.-практ. інтернет-конф., 22–23 дек. 2015 г. – Переяслав-Хмельницький, 2015. С. 66–70.
21. Білаш С. М., Шепітько В. І., Єрошенко Г. А. Загальна характеристика ембріонального розвитку органів кровотворення у людини. *Modern Methodology of Science and Education : International Scientific Conference*. 2017. № 7. С. 30–34.
22. Кримаз Т. Зачем нам селезенка? *Фармацевт практик*. 2016. № 12. С. 26–28.
23. Кудокочева О. В. Морфологические особенности ткани селезенки после введения фторурацила и криоконсервированных ядродержащих клеток кордовой крови. *Проблемы криобиологии и криомедицины*. 2016. № 3. С. 249–259.
24. Масляков В.В., Киричук В.Ф., Цымбал А.А., Дралина О.И., Куликов С.А. Диагностика хронического синдрома диссеминированно внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с поврежденной селезенкой в отдаленном послеоперационном периоде. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2016. № 61. С. 292–294.
25. Михайловська Н. С. Основи внутрішньої медицини: захворювання органів дихання, кровообігу, хвороби кровотворення, травлення, сечовиділення, ендокринної системи, сполучної тканини та професійні захворювання: зб. тестових завдань та ситуаційних задач для підсумкового контролю знань студентів III курсу мед. ф-тів спеціальності "Лабораторна діагностика". Запоріжжя : [ЗДМУ], 2015. 104 с.
26. Морозова О.В. Роль селезінки в координації систем кровообігу та еритропоєзу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. № 3. С. 95–98.
27. Реакція системи крові та динаміка гематологічних показників у хворих за травматичного пошкодження селезінки. *Клінічна хірургія*. 2013. № 8. С. 61–64.
28. Татарко С.В. Морфофункціональне стан селезінки при різних по теченню і етіології видах запалення. *Медицина сьогодні і завтра*. 2014. № 2. С. 50–56.
29. Чернова В. М. Патологія печінки при захворюваннях крові. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 3. С. 105–113.
30. Шинкар, Н.М. Кількісна оцінка експресії маркерів апоптозу p53 і проліферації Ki-67 селезінки щурів. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 21-22 квітня 2016 р. Суми, 2016. С. 34–38.

References

1. Abesadze AI, Bogvelishvili MV, Kvernadze MG, Iosava GG. Role of the spleen in regulating thrombocytopoiesis. *World Journal Gastroenterol*. 2013. Vol. 8, No 19. P. 3534–3542.
2. Bessler H, Mandel EM, Djaldetti M. Role of the spleen and lymphocytes in regulation of the circulating platelet number in mice. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1978. Vol. 8. No 91. P. 760–768.
3. Coppin E, Florentin J, Vasamsetti SB, Arunkumar A, Sembrat J, Rojas M, Dutta P. Splenic hematopoietic stem cells display a preactivated phenotype. *Immunology & Cell Biology*. 2018. Vol. 10, No 11. P. 456–466.
4. Dunaievska, O.F. (2016). Morphological features of the warm-blooded animals` spleen. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University*. 2016. Vol. 6. No 3, P. 399–406.
5. Hamsa M., Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2009. Vol. 7. No 8, P. 1–7.
6. Hinton RA, O'Neill HC. Extramedullary hematopoiesis leading to the production of a novel antigen-presenting cell type in murine spleen. *Journal of Stem Cells*. 2014. Vol. 9. No 3, P. 199–208.
7. Inra CN, Zhou BO, Acar M, Murphy MM, Richardson J, Zhao Z, Morrison SJ. A perisinusoidal niche for extramedullary haematopoiesis in the spleen. *Nature*. 2015. Vol. 5. No 10, P. 466–471.
8. Jandl J.H, Files N.M, Barnet S.B, Macdonald R.A Proliferative response of the spleen and liver to homolysis. *Experimental Medicine*. 1965. Vol. 7. No 1, P. 299–326.
9. Jonathan K.H. Tan, Pravin Periasamy, Helen C. O'Neill. Delineation of precursors in murine spleen that develop in contact with splenic endothelium to give novel dendritic-like cells *Blood*. 2010. Vol. 18. No 10, P. 115–133.
10. K. D. Palitzsch. S. Falk. H. Müller .H. J. Stutte Splenic haematopoiesis in patients with cirrhosis of the liver *March* 1987, Vol. 411. No 3, P. 179–183.

11. Kouhei Y., Yukako M., Shiho A., Shinya A., Susumu K., Iichiroh O., Masanobu K., Morito K., Extramedullary hematopoiesis: Elucidating the function of the hematopoietic stem cell niche (Review). *Molekular medivine reports*. 2016. Vol.13. No 2, P. 587–591
12. Lisandro Lungato. Effects of Sleep Deprivation on Mice Bone Marrow and Spleen B Lymphopoiesis. *Journal of Cellular Physiology*. 2016. Vol. 231. No 6, P. 1313–1320.
13. Louis W. Sullivan, Victor Herbert Suppression of Hematopoiesis by Ethanol. *Journal of Clinical Investigation*. 1964. Vol. 43, No. 11, P. 2048–2062.
14. Savković S, Pavlović S, Mitrović T, Joksimović M, Marjanović J, Glisin V, Popović Z. Molecular evidence for increased hematopoietic proliferation in the spleen of the b/b laboratory rat. *Experientia*. 1996. Vol. 52, No. 8, P. 807–811.
15. Steiniger B. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *The journal of cells, molecules, systems and technologies*. 2015. Vol. 145. No 6, P. 334–346.
16. Wolber FM, Leonard E, Michael S, et al. Roles of spleen and liver in development of the murine hematopoietic system. *Experimental Hematology*. 2002. Vol. 30. No 9, P. 1010–1019.
17. Avilova, O. V. Prykhod'ko, O. O. Morfo-funktsional'na orhanizatsiia selezinky laboratornykh tvaryn (Ohliad literatury). *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017. No 1(59). S. 175–179. (in Ukrainian).
18. Bobrysheva I. V. Morfolohichni osoblyvosti biloi pul'py selezinky shchuriv v umovakh eksperymental'noi imunosupresii. *Molodyy vchenyy*. 2015. No 2 (17). S. 581–584. (in Ukrainian).
19. Bul'ko I. V. Strukturni reaktsii pul'py selezinky na diiu novoho krovozaminnyka HEAS-LS-5%. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*. 2016. No1. S. 63–65. (in Ukrainian).
20. Dunaievs'ka O. Vikovi zminy selezinky. Aktual'nye nauchnye yssledovaniya v sovremennom myre : sb. nauch. st. po materyalam VIII Mezhdunar. nauch.-prakt. ynternet-konf., 22–23 dek. 2015 h. – Pereiaslav-Khmel'nytskyi, 2015. S. 66–70. (in Ukrainian).
21. Bilash S. M., Shepit'ko V. I., Ieroshenko H. A. Zahal'na kharakterystyka embrional'noho rozvytku orhaniv krovotvorennia u liudyny. *Modern Methodology of Science and Education : International Scientific Conference*. 2017. No 7. S. 30–34. (in Ukrainian).
22. Krimaz T. Zachem nam selebenka? *Farmatsevt praktik*. 2016. No 12. S. 26–28. (in Russian).
23. Kudokotseva O. V. Morfolohicheskie osobennosti tkani selebenki posle vvedeniia ftoruratsila i kriokonservirovannykh iadrosoderzhashchikh kletok kordovoy krovi. *Problemy kriobiologii i kriomeditsyny*. 2016. No 3. S. 249–259. (in Russian).
24. Masliakov V.V., Kirichuk V.F., Tsymbal A.A., Dralina O.I., Kulikov S.A. Diagnostika khronicheskogo sindroma disseminirovannoo vnutrisosudistogo svertyvaniia krovi u patsientov s povrezhdennoy selebenkoy v otдалennom posleoperatsionnom periode. *Klinicheskaia i laboratornaia diagnostika*. 2016. No 61. S. 292–294. (in Russian).
25. Mykhaylovs'ka N. S. Osnovy vnutrishn'oi medytsyny: zakhvoriuvannia orhaniv dykhan'nia, krovoobihu, khvorooby krovotvorennia, travlennia, sechovydilennia, endokrynnoi systemy, spoluchnoi tkanyny ta profesiyni zakhvoriuvannia: zb. testovykh zavdan' ta sytuatsiynykh zadach dlia pidsumkovoho kontroliu znan' studentiv III kursu med. f-tiv spetsial'nosti "Laboratorna diahnozyka". *Zaporizhzhia : [ZDMU]*, 2015. 104 s. (in Ukrainian).
26. Morozova O.V. Rol' selezinky v koordynatsyy system krovoobrashchennia y erytropoëza. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiia*. 2015. No 3. S. 95–98. (in Ukrainian).
27. Reaktsiia systemy krovi ta dynamika hematolohichnykh pokaznykiv u khvorykh za travmatychnoho poshkodzhennia selezinky. *Klinichna khirurgiia*. 2013. No 8. S. 61–64. (in Ukrainian).
28. Tatarko S.V. Morfofunktsional'noe sostoianie selebenki pri raznykh po techeniui i etiologii vidakh vospaleniia. *Meditsina s'ogodni i zavtra*. 2014. No 2. S. 50–56. (in Russian).
29. Chernova V. M. Patolohiia pechinky pry zakhvoriuvanniakh krovi. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2016. No 3. S. 105–113. (in Ukrainian).
30. Shynkar, N.M. Kil'kisna otsinka ekspresii markeriv apoptozu r53 i proliferatsii Ki-67 selezinky shchuriv. Aktual'ni pytannia teoretychnoi ta praktychnoi medytsyny : zbirnyk tez dopovidey IV Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii studentiv ta molodykh vchenykh, m. Sumy, 21-22 kvitnia 2016 r. Sumy, 2016. S. 34–38. (in Ukrainian).

N.M. Petryk, S.O. Yastremska

Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

ACHIEVEMENTS IN THE RESEARCH OF EXTRAMEDULAR HEMATOPOESIS
IN THE SPLEEN (REVIEW)

Thanks to the researches by William Houston, Magnus Falconar, Julian Evans we know that the spleen has powerful immune protection, is able to synthesize humoral immunity factors, it is the organ of detoxification, re-mobilization of iron, and it is involved in hemopoiesis. However, among all of functions, the hemopoietic function of the spleen still not fully explored. This is due to the fact that the extramedular hematopoiesis (EMH) is considered by most scientists as a manifestation of the pathological condition related to the failure of the bone marrow function, because physiologically, it completely stops after the embryonic development period and is almost uncharacteristic for the post-embryonic period. This process involves the production of mature blood cells outside the medullary bone cavity. EMH is often observed in patients with myelofibrosis, myeloproliferative disorders and hemoglobinopathy, especially with thalassemia and sickle cell anemia. The key organs of peripheral hematopoiesis that participate in EMH are spleen, liver and lymph nodes.

Today there are not enough researches on the fundamental processes and the very mechanism of EMH. The article presents an analysis of modern EMH researches based on publications on experimental hematology. During the analysis, prospective directions for further research were identified.

Key words: spleen, extramedular hematopoiesis, erythropoiesis, hemopoietic colonies, thrombocytopoiesis

Надійшла 11.01.2019.