

**JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZEMĚDĚLSKÁ FAKULTA**

KATEDRA VETERINÁRNÍCH DISCIPLÍN A KVALITY PRODUKTŮ

STUDIJNÍ PROGRAM: Zemědělská specializace
STUDIJNÍ OBOR: Biologie a ochrana zájmových organismů

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Lymfatická tkáň střeva králíka

(Rabbit gut associated lymphoid tissue)

Autor bakalářské práce: Anna Nedorostová
Vedoucí bakalářské práce: Ing. Roman Konečný, Ph.D.

České Budějovice

2013

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně na základě vlastních zjištění a za pomoci uvedené literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zemědělskou fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

.....
Anna Nedorostová

V Českých Budějovicích dne.....

OBSAH

1	ÚVOD a CÍL	6
2	ANATOMICKÉ USPOŘÁDÁNÍ STŘEVA KRÁLÍKA.....	7
2.1	Tenké střevo.....	7
2.2	Tlusté střevo.....	8
3	HISTOLOGICKÁ STAVBA STŘEVA.....	9
3.1	Tenké střevo.....	9
3.2	Tlusté střevo.....	9
4	LYMFATICKÁ TKÁŇ STŘEVA	10
5	PEYEROVY PLAKY	11
6	IZOLOVANÉ (SOLITÁRNÍ) LYMFATICKÉ NODULY	15
7	SACCULUS ROTUNDUS	15
8	APENDIX	17
9	CÉKÁLNÍ TONZILA	20
10	ZÁVĚR.....	22
11	SEZNAM TABULEK	23
12	SEZNAM OBRÁZKŮ	23
13	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	24

ABSTRAKT

Předkládaná bakalářská práce se zabývá lymfatickou tkání střeva králíků (GALT - *gut associated lymphatic tissue*), která je největším lymfatickým orgánem v těle králíka. V první části je systematicky popsáno anatomické uspořádání střeva králíka a jeho obecná histologická stavba. Dále následuje popis jednotlivých struktur lymfatické tkáně střeva (Peyerovy plaky, izolované lymfatické noduly, *sacculus rotundus*, cékalní tonzila a apendix) doplněné o makroskopické a mikroskopické snímky. Histologická stavba všech složek GALT je shodná, jedná se o lymfatické noduly pokryté specializovaným epitelem. Jednotlivé části GALT králíka se však liší procentuálním zastoupením T a B lymfocytů. Všechny struktury GALT jsou zodpovědné za indukci imunitní odpovědi, *sacculus rotundus* a apendix jsou místem tvorby primárního protilátkového repertoáru. Práce vytváří teoretický základ pro další studium lymfatické tkáně střeva králíka.

Klíčová slova: GALT; králík; střevo; anatomie; histologie

ABSTRACT

Presented bachelor project deals with rabbit's lymphatic tissue of intestine which is the biggest lymphatic organ in a rabbit's body. In the first part of the project anatomical system of a rabbit's intestine and its general histological structure is described, following part deals with lymphatic tissue of intestine (Peyers patches, isolated lymphoid follicle, *sacculus rotundus*, cecal patch, appendix) and supplemented by macroscopic and microscopic images. Histological structure of each GALT component is identical, there are lymphatic follicles covered with special epithelium, however individual GALT components of rabbit differ in percentage of appearance of T and B lymphocyte. All GALT structures are responsible for induction of the immune response, *sacculus rotundus* and appendix are locations of formation of the primary antibody repertoire. Project created theoretical foundations for another study about lymphatic tissue of rabbit's intestine.

Keywords: GALT; rabbit; gut; anatomy; histology

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AP	apendix
CD	diferenciační antigen (<i>cluster of differentiation</i>)
CD4	pomocné T lymfocyty
CD8	cytotoxické T lymfocyty
CD79	transmembránový protein, který vytváří komplex s receptorem B lymfocytů
FAE	epitel asociovaný s folikuly (noduly) (<i>follicle associated epithelium</i>)
GALT	lymfatická tkáň střeva (<i>gut associated lymphoid tissue</i>)
GC	germinativní centrum
HE	barvení hematoxylinem a eozinem
HEV	postkapilární venuly s vysokým endotelem (<i>high endothelial venules</i>)
IgA	imunoglobulin A
Ig M	imunoglobulin M
LN	lymfocytární noduly
MALT	lymfatická tkáň asociovaná se sliznicemi (<i>mucosa associated lymphoid tissue</i>)
PP	Peyerovy plaky
SR	<i>sacculus rotundus</i>

1 ÚVOD A CÍL

Králík (*Oryctolagus cuniculus*) je významný druh laboratorního zvířete využívaný ve veterinárním i humánním výzkumu, ale také k produkci polyklonálních protilátek. Králík je typický nepřežvýkavý býložravec, čemuž odpovídá i anatomické uspořádání digestivního aparátu (relativně velký žaludek a rozsáhlé tlusté střevo). Digestivní aparát představuje svou rozsáhlou plochou nejvýznamnější místo kontaktu organismu s vnějším prostředím. Ve střevě králíka se nachází různě organizovaná lymfatická tkáň zajišťující lokální imunitní odpověď a imunitní odpověď na dalších sliznicích. Na rozdíl od hlodavců dochází u králíků ve střevě (apendix, *sacculus rotundus*) také k tvorbě primárního protilátkového repertoáru.

Cílem bakalářské práce je vytvoření literárního přehledu na téma lymfatická tkáň střeva králíka za účelem ucelení dostupných informací o dané problematice.

2 ANATOMICKÉ USPOŘÁDÁNÍ STŘEVA KRÁLÍKA

Střevo představuje konečný úsek trávicí trubice (Novotný et al., 1966). Začíná kaudálně za vrátníkem žaludku a končí řitním otvorem (König et al., 2002). Podle funkce, uložení a uspořádání dělíme střevo na tenké a tlusté (Marvan, 2011).

2.1 Tenké střevo

Králík má oproti jiným druhům zvířat relativně krátké tenké střevo. Délka tenkého střeva je 1,5 m (tvoří přibližně 12 % délky gastrointestinálního traktu), průměr 0,8 – 1 cm (Gidennet a Lebas, 2010; Peckham et al., 2010). Tenké střevo se skládá ze tří částí: dvanáctníku (*duodenum*), lačnicku (*jejunum*) a kyčelníku (*ileum*) (Gidennet a Lebas, 2010).

Dvanáctník je relativně dlouhý (70 cm) úsek tenkého střeva, který navazuje na vrátník (Míšek a Červený, 1999). Po výstupu z vrátníku směřuje ventrokaudálně do slabiny. Před pravostranným kyčelním hrbolem vytváří v místě několik kliček. Odtud probíhá nalevo a za žaludkem přechází v lačník (Míšek a Červený, 1999). Slizniční řasy jsou ve dvanáctníku nevýrazné (Brewer, 2006). Do dvanáctníku ústí na příslušných papilách žlučovod a slinivkový vývod (Marvan, 2011). Žlučový vývod se nachází v proximálním úseku dvanáctníku hned za vrátníkem, naproti tomu vývod slinivky břišní je v distálním úseku (40-50 cm za vrátníkem) (Míšek a Červený, 1999; Gidennet a Lebas, 2010; Sohn a Cato, 2012).

Dalším úsekem tenkého střeva je lačník. Lačník je zavěšen na dlouhém lačnickovém okruží (*mesojejunu*). Jeho kličky jsou uloženy převážně nalevo v rozsahu kaudálních dvou třetin břišní dutiny (Míšek a Červený, 1999). Stěna lačnicku je poněkud užší než u předchozího úseku střeva, slizniční řasy nejsou výrazné (Brewer, 2006). Lačník plynule přechází v přímý úsek tenkého střeva – kyčelník (Jelínek a Jelínek, 2002).

Kyčelník prostupuje z levé poloviny břišní dutiny ke slepému střevu a přikládá se k jeho tělu při bázi slepého střeva (Míšek a Červený, 1999), kde ústí do slepého střeva kyčelníkovým otvorem (Marvan, 2011).

2.2 Tlusté střevo

Podle světlosti, složení a funkce se tlusté střevo člení na slepé střevo (*cecum*), tračník (*colon*) a konečník (*rectum*) (Jelínek a Jelínek, 2002). Tlusté střevo králíka je 130 – 150 cm dlouhé (Míšek a Červený, 1999).

Slepé střevo je slepě zakončená část tlustého střeva (Jelínek a Jelínek, 2002). Králík má poměrně rozsáhlé slepé střevo (40 % gastrointestinálního traktu), které se skládá ze základny, těla a hrotu (König et al., 2002) (**Obr. 5**). Nejširší je základna, kde vstupuje kyčelník a vychází vzestupný tračník (Míšek a Červený, 1999). Tělo slepého střeva je zpočátku široké a postupně se zužuje v dlouhý hrot, ze kterého odstupuje apendix (Míšek a Červený, 1999). Podélná svalovina slepého střeva se koncentruje ve tři podélné pruhy (tenie) a vnitřní kruhová vrstva v přechodné tři velké výdutě (haustra) (Snipes, 1978; Míšek a Červený, 1999). Počet hauster slepého střeva se pohybuje v rozmezí 18 – 22 (Snipes, 1978) (**Obr. 5**). Slepé střevo je stočeno ve třech závitěch s kraniálně namířeným apendixem a vyplňuje převážnou část břišní dutiny s převahou vpravo (Míšek a Červený, 1999). Na pravé straně přiléhá téměř v celém rozsahu k břišní stěně, kraniálně dosahuje k žaludku a kaudálně až močovému měchýři (Míšek a Červený, 1999).

Tračník se podle průběhu dělí dle obecného schématu na vzestupný, příčný a sestupný (Míšek a Červený, 1999; Marvan, 2011). Vzestupný tračník navazuje plynule na slepé střevo, je tenčí a tvoří ho tři kličky (Brewer, 2006). Vzestupný tračník je uložen v pravé polovině dutiny břišní. Část, která vychází ze slepého střeva má formována tři tenie a mezi nimi tři jemná haustra (Míšek a Červený, 1999). Postupně se zužuje a tyto tenie a haustra ztrácí (Míšek a Červený, 1999). Svou převážnou částí sleduje průběh slepého střeva a míří kraniálně, kde za játry přechází v krátký (5 – 8 cm) příčný tračník. Příčný tračník přechází zleva doprava a ústí v sestupný tračník (Míšek a Červený, 1999; Rees Davies a Rees Davies, 2006). Sestupný tračník směřuje pod stropem dutiny břišní k pánvi, kde přechází v konečník (Míšek a Červený, 1999; Marvan, 2011).

Konečník je koncový úsek tlustého střeva (Marvan, 2011). U králíků není patrná konečnicková výduť (*ampula recti*). V řitním kanálu, na přechodu sliznice v kůži, vyúsťují paránální váčky (Míšek a Červený, 1999). Řitní kanál je ukončen řití (Jelínek a Jelínek, 2002).

3 HISTOLOGICKÁ STAVBA STŘEVNÍ STĚNY

3.1 Tenké střevo

Stěna tenkého střeva se skládá ze sliznice, podslizničního vaziva, svalové vrstvy a serózy (Kierszenbaum, 2007).

Sliznice je kryta jednovrstevným cylindrickým epitelem (enterocyty) prostoupeným pohárkovými buňkami (König et al., 2002). Povrch sliznice tenkého střeva vybíhá v četné výběžky – střevní klky (Tichý et al., 2004). Při bázi klků se nachází tubulózní invaginace střevního epitelu – střevní krypty (Bacha a Bacha, 2000). Střevní krypty jsou kryty cylindrickými epiteliálními buňkami, které se intenzivně dělí (Jelínek a Jelínek, 2002). Mezi těmito buňkami jsou diseminovány pohárkové buňky a enteroendokrinní buňky. Na dně krypt jsou uloženy Panethovy buňky (Jelínek a Jelínek, 2002; Tichý et al., 2004).

Pod epitelem se nachází vrstva řídkého retikulárního vaziva s četnými krevními a lymfatickými cévami, nervovými vlákny a hladkosvalovými elementy – *lamina propria mucosae* (Junqueira a Carneiro, 2005). Tato vrstva tvoří stroma střevních klků a obsahuje četné buňky, především fibroblasty, lymfocyty, plazmatické buňky (Tichý et al., 2004).

Sliznici odděluje od podslizničního vaziva svalovina sliznice – *lamina muscularis mucosae* (Kierszenbaum, 2007).

Podslizniční vazivo (*tela submucosa*) je vrstva řídkého vaziva, které připojuje sliznici ke svalové vrstvě střeva (Jelínek a Jelínek, 2002). V podslizničním vazivu dvanáctníku se nacházejí rozvětvené tubuloalveolární dvanáctníkové žlázy (Friend, 1965; Eurell et al., 2006).

Svalová vrstva (*tunica muscularis*) se skládá z vnitřní kruhové a vnější podélné vrstvy hladké svaloviny (Kierszenbaum, 2007).

Seróza je povrchovou vrstvou střevní stěny (Novotný et al., 1966). Skládá se z vrstvy řídkého vaziva pokryté mezotelem (Eurell et al., 2006).

3.2 Tlusté střevo

Stěna tlustého střeva je složena ze stejných vrstev jako stěna tenkého střeva. Sliznice tlustého střeva u dospělých zvířat nevytváří klky (Bacha a Bacha, 2000) a je silnější než v tenkém střevě (Novotný et al., 1966). Střevní krypty jsou dlouhé

a charakteristické přítomností velkého počtu pohárkových buněk, enterocytů. Panethovy buňky zde absentují (Tichý et al., 2004). Podslizniční vrstva je poměrně silná (Novotný et al., 1966).

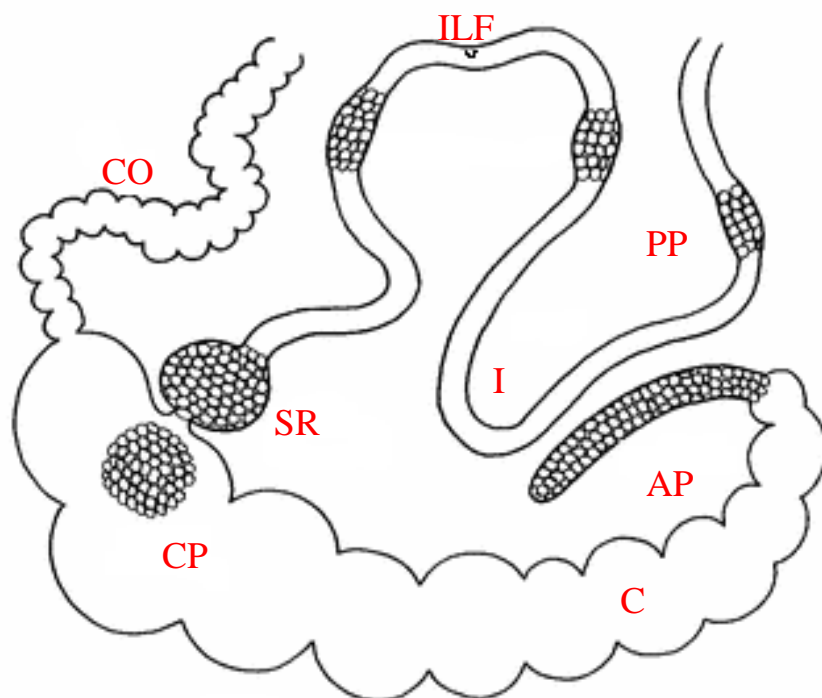
Svalová vrstva je v tlustém střevě silnější. Zevní podélná vrstva se koncentruje v podélně probíhající pruhy (tenie). Mezi nimi vytváří vnitřní kruhová vrstva přechodné výdutě (haustra) (Novotný et al., 1966). Seróza se neodlišuje od serózy tenkého střeva.

4 LYMFATICKÁ TKÁŇ STŘEVA

Střevo je rozsáhlý trubicovitý orgán přizpůsobený svou stavbou k trávení a vstřebávání živin. Tento orgán je pod neustálou stimulací potravních antigenů, antigenů komenzální mikroflóry a patogenních mikroorganismů (MacDonald, 2003).

V průběhu evoluce se vyvinul obranný systém, který chrání organismus před proniknutím a diseminací patogenních mikroorganismů a který však také udržuje toleranci vůči potravním antigenům. Lymfatický systém střeva (*gut associated lymphatic tissue* - GALT) představuje největší lymfatický orgán v těle a spolu s lymfatickou tkání nosí sliznice, bronchů, spojivky oka, vnitřního ucha a urogenitálního traktu tvoří slizniční imunitní systém (*mucosa associated lymphatic tissue* - MALT) (Brandtzaeg et al., 2008). Střevo králíka je mimo jiné místem proliferace, diferenciaci a maturace B lymfocytů (Mage et al., 2006).

Podobně jako MALT se GALT člení na část indukční a část efektorovou (Hořejší a Bartůňková, 2005). V indukční části GALT se nativní B a T lymfocyty setkávají s antigeny, dochází zde tedy k iniciaci imunitní odpovědi (Brandtzaeg et al., 2008). Mezi indukční část GALT řadíme Peyeroovy plaky (PP), izolované (solitární) lymfatické noduly (ILF), *sacculus rotundus* (SR), cékální tonzilu a v neposlední řadě apendix (AP) (Gebert a Bartels, 1991) (**Obr. 1**). Efektorová část se skládá ze dvou rozdílných složek, první představují intraepiteální lymfocyty v tenkém a tlustém střevě (Toman, 2009), druhou část tvoří lymfocyty v *lamina propria* (Yan et al., 2003). Intraepiteliální lymfocyty mají zejména fenotyp cytotoxických (CD8⁺) T lymfocytů (Cesta, 2006; Toman, 2009). V *lamina propria* se jedná zejména pomocné (CD4⁺) T lymfocyty, B lymfocyty a plazmatické buňky (Toman, 2009).



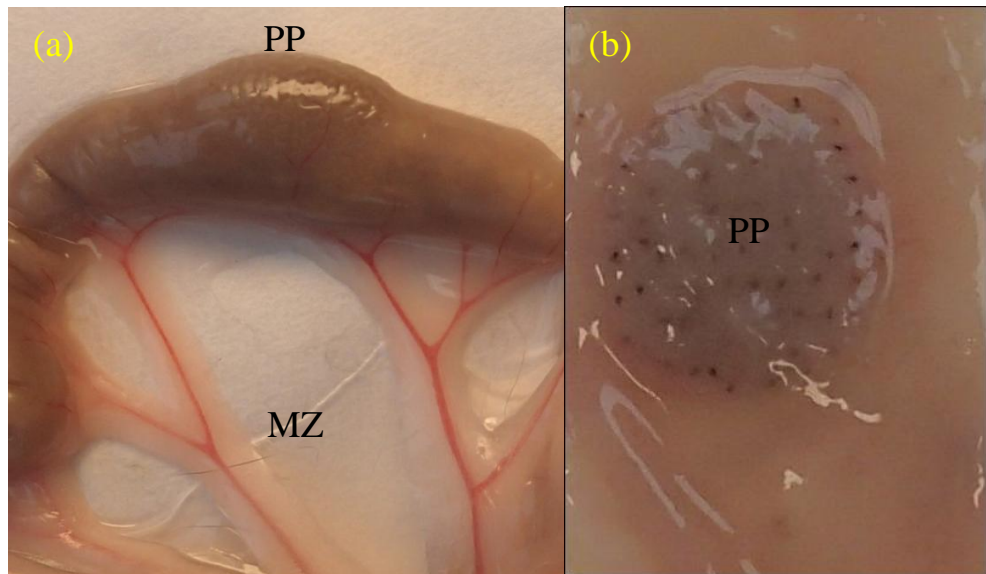
Obrázek 1 Schématické znázornění GALT králíka. CO - tračník; C – slepé střevo; I – kyčelník; PP – Peyerovy plaky; ILF – izolované lymfatické noduly; SR – *sacculus rotundus*; CP – cekální tonzila; AP – apendix

Zdroj: Upraveno dle Gerbert a Bartles (1991)

5 PEYEROVY PLAKY

Peyerovy plaky (PP) představují největší organizovanou lymfatickou tkáň v tenkém střevě králíků (Ivanov et al., 2006). Funkcí PP je především indukce imunitní odpovědi (Kierszenbaum, 2007).

Peyerovy plaky jsou makroskopicky patrné oválné nebo kulovité oblasti agregovaných lymfatických nodulů (LN) v mukóze a submukóze tenkého střeva (Schoorman et al., 1994). U králíků jsou PP pravidelně rozmístěny na antimezenterické straně střeva, zejména v oblasti lačníku a kyčelníku (Sackmann, 1981; Beyaz et al., 2010a) (**Obr. 2**). Velikost, počet, distribuce a složení PP se může druhově nebo geneticky lišit (Cesta, 2006). U králíků se počet PP pohybuje v rozmezí od dvou do desíti (zpravidla sedm (Sackmann, 1977)), každý PP je tvořen 40 – 50ti LN (Heel et al., 1997). V průběhu života však dochází ke snížení počtu a velikosti LN (Cornes, 1965). Vývoj PP u králíků je oproti skotu, ovcím a laboratorním myším pomalejší; do dvou týdnů po porodu nejsou PP patrné (Heel et al., 1997).

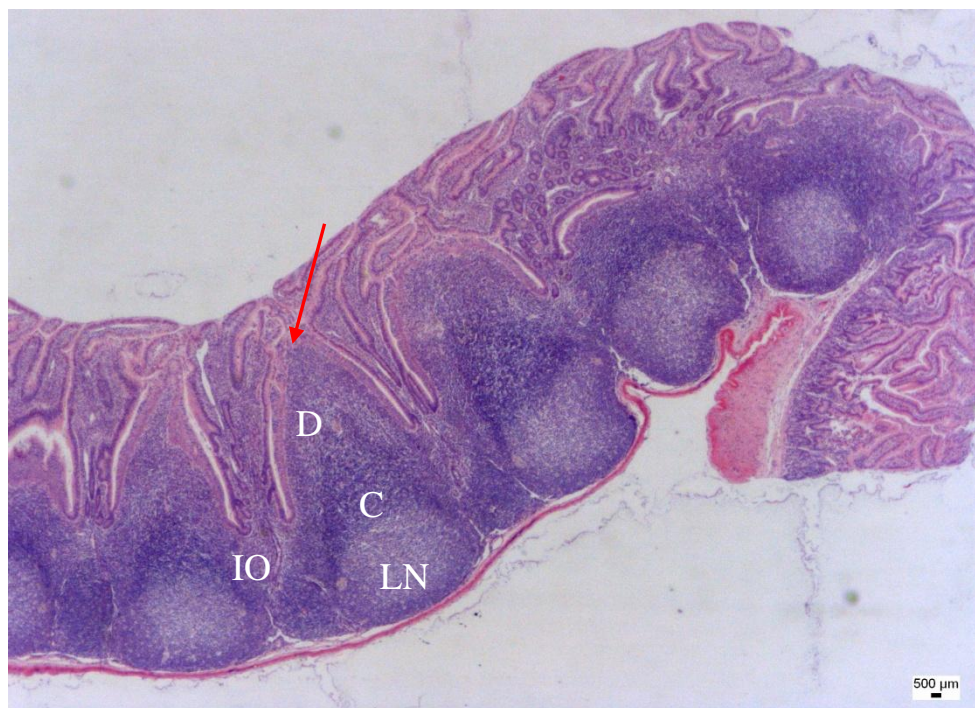


Obrázek 2 a) Makroskopicky patrný Peyerův plak na antimezenterické straně kyčelníku b) Peyerův plak na luminální straně kyčelníka. PP – Peyerův plak; MZ – mezenterium

Zdroj: autorka

Morfologicky dělíme PP na LN, internodulární (interfolikulární) oblast a oblast epitelu asociovaného s LN (Kato a Owen, 2005; Jung et al., 2010).

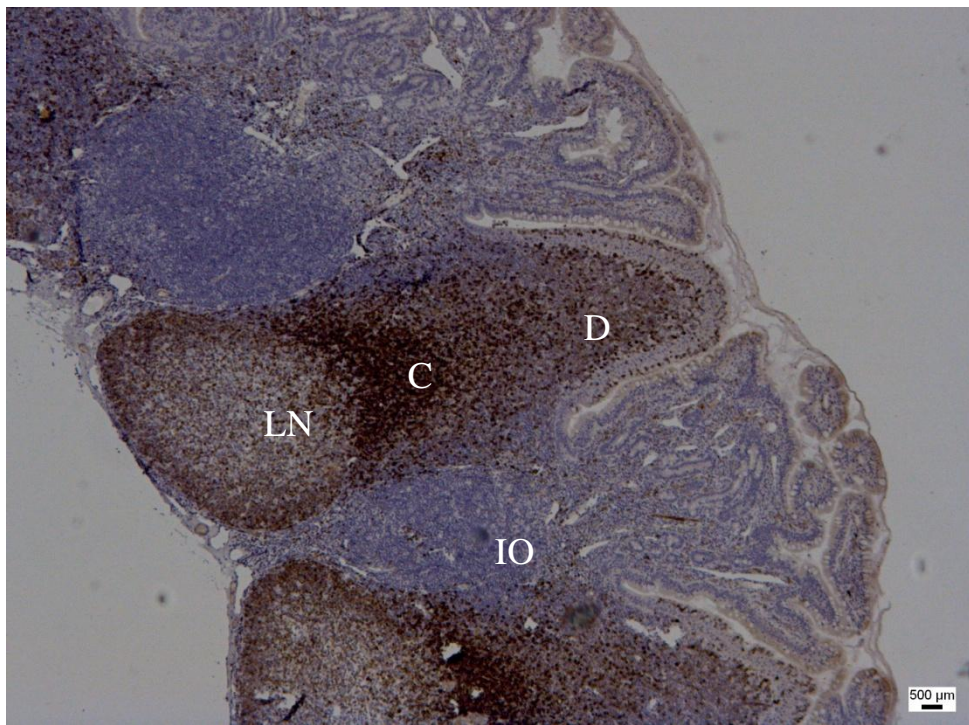
Lymfatické noduly PP mají soudečkovitý tvar a tvoří je bazální LN, korona a dóm (Saleh, 2012) (**Obr. 3**).



Obrázek 3 Mikroskopický obraz Peyerového plaku z oblasti kyčelníka. LN – lymfatický nodulus s germinativním centrem; D – dóm; C – korona; FAE – epitel asociovaný s lymfatickým nodulem, IO – internodulární oblast, HE.

Zdroj: autorka

Vzhledem k chronické antigenní stimulaci se téměř ve všech bazálních LN vyskytují germinativní centra (GC). Bazální LN sestává ze sítě retikulárních a dendritických buněk, IgA⁺ B lymfocytů, CD4⁺ T lymfocytů a makrofágů (Kagnoff, 1989). Na periferii GC se nachází korona, kterou tvoří malé CD79⁺ B lymfocyty (Kierszenbaum, 2007; Konečný, 2012) (**Obr. 4**).



Obrázek 4 Průkaz CD79⁺ buněk v Peyerovém plaku. Vysoká pozitivita CD79⁺ buněk v oblasti korony. Slabě pozitivní buňky ve světlé zóně germinativního centra. Internodulární oblast je CD79⁺ negativní. LN – lymfatický nodulus s germinativním centrem; D – dóm; C – korona; IO – internodulární oblast. Anti – Human CD79 α .

Zdroj: autorka

Mezi korunou a FAE leží oblast dómu složená z heterogenní populace B lymfocytů, plazmatických buněk, CD4⁺ T lymfocytů, dendritických buněk a makrofágů (Spencer et al., 1986; MacDonald, 2003). CD4⁺ T lymfocyty tvoří souvislou vrstvu pod FAE (Rouse et al., 1982). Luminální povrch PP kryje specializovaný epitel, tzv. epitel asociovaný s LN (FAE) (Ivanov et al., 2006). V této oblasti se nevyskytují krypty ani klky. FAE sestává z enterocytů, membranózních buněk (M buněk), malého množství pohárkových buněk a intraepiteliálních lymfocytů (Ivanov et al., 2006).

M buňky jsou specializované buňky, které transportují intraluminální makromolekuly a patogeny přes svou poměrně skromnou cytoplazmu a následně je prezentují lymfatickým buňkám (Beyaz et al., 2010a). M buňky jsou vimentin pozitivní a vyskytují se na periférii dómu a v blízkosti krypt (Beyaz et al., 2010a). M buňky ve FAE Peyerových plaků tvoří 10 % až 50 % buněčné populace (Gebert et al., 1996). Z intraepiteliálních lymfocytů převládají (70 %) zejména B lymfocyty, zbývající buňky jsou CD4⁻, CD8⁻, MHC II⁺ (Ermak et al., 1994). Jednotlivé LN jsou vzájemně odděleny lymfatickými sinusy (Eurell et al., 2006) a internodulární oblastí. Internodulární oblast tvoří přibližně 30 % PP (Abe a Ito, 1978; Smith a Peacock, 1980). Tato oblast je bohatá na CD4⁺ T lymfocyty, CD8⁺ T lymfocyty (London et al., 1990), dále jsou zde diseminovány makrofágy a dendritické buňky (Ermak a Owen, 1986). Pro internodulární oblast jsou typické četné postkapilární venuly s vysokým endotelem (HEV) (Ohtani a Murakami, 1990), které umožňují recirkulaci lymfocytů (Eurell et al., 2006).

Průtokovou cytometrií bylo v Peyerových placích králíků prokázáno nižší zastoupení B a T lymfocytů oproti dalším druhům zvířat (Barreau et al., 2007; Urbiztondo, 2010), viz tabulka 1.

Tabulka 1 Procentuální zastoupení jednotlivých typů a subtypů lymfocytů v Peyerových placích různých druhů zvířat a člověka

	Druh			
	Králík	Myš [*]	Člověk	Kočka
B lymfocyty	33	60	40	40
T lymfocyty	34	25	45	48
Poměr CD4:CD8	7:1	1:1,3	3:1	2:1

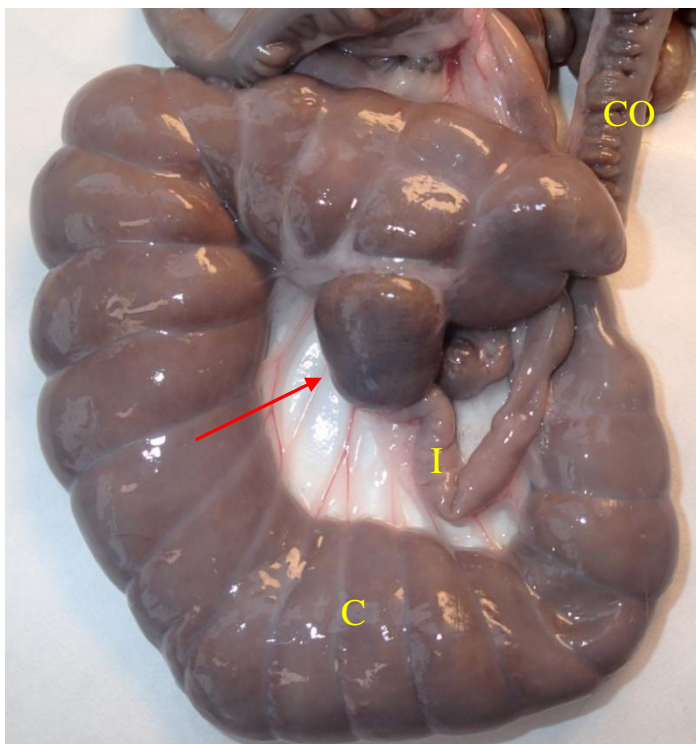
Zdroj: upraveno dle: Urbiztondo (2010); * Barreau et al. (2007)

6 IZOLOVANÉ (SOLITÁRNÍ) LYMFATICKÉ NODULY

K indukci imunitní odpovědi nedochází pouze v PP, ale také v izolovaných lymfatických nodulech (ILF) (Lorenz a Newberry, 2004; Pabst et al., 2005; Knoop a Newberry, 2012). Na rozdíl od PP je vývoj ILF závislý na antigenech z potravy a střevní mikroflóry (McDonald et al., 2011). ILF jsou relativně velké sférické lymfoidní agregáty ve slizničním vazivu na antimezenterické straně lačníku a kyčelníku (Beyaz et al., 2010b). Tyto struktury byly popsány nejen u králíků (Keren et al., 1978; Iwatsuki et al., 2002; Beyaz et al., 2010b), ale také u lidí (Moghaddami et al., 1998), myši (Hamada et al., 2002) a morčat (Rosner a Keren, 1984). ILF nejsou makroskopicky patrné z lumenální ani serózní strany tenkého střeva (Neutra et al., 2001; Beyaz et al., 2010b), strukturou připomínají PP. Skládají se z LN (B lymfocyty, CD4⁺ T lymfocyty, CD8⁺ T lymfocyty, folikulární dendritické buňky, makrofágy), který pokrývá FAE, avšak chybí internodulární (T buněčná) oblast (Hamada et al., 2002; Lorenz et al., 2003; Lorenz a Newberry, 2004). Ve FAE izolovaných LN se poměrně často vyskytují pohárkové buňky (Beyaz et al., 2010b). Lorenz et al. (2003) člení ILF na zralé a nezralé. Zralé ILF vykazují strukturu popsanou výše, za nezralé ILF jsou považovány shluky B lymfocytů při bázi klků (Lorenz et al., 2003; Pabst et al., 2005).

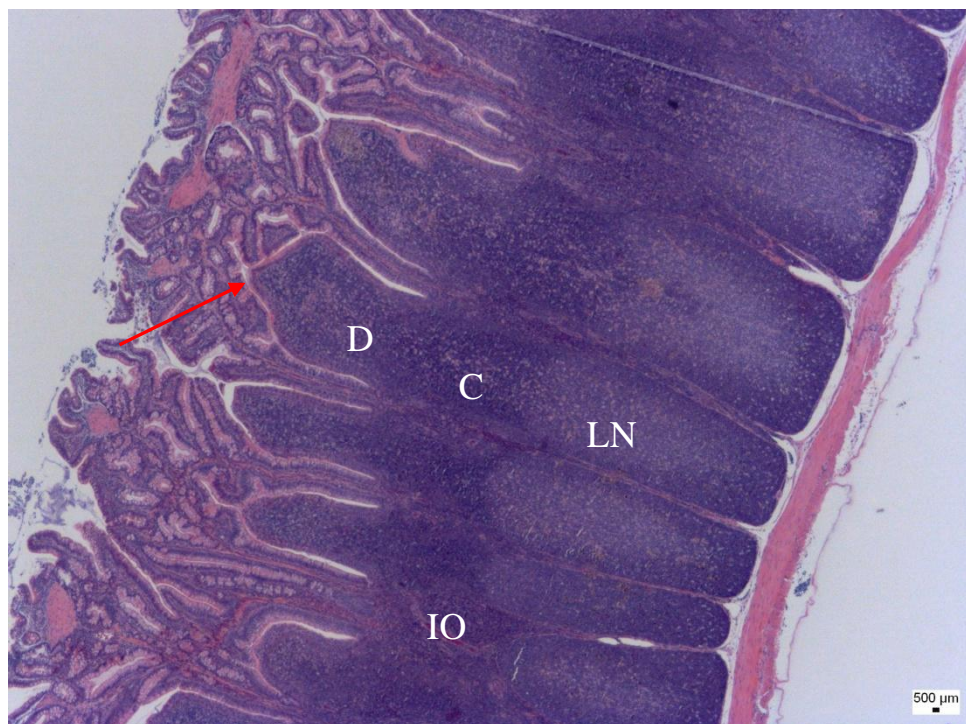
7 SACCULUS ROTUNDUS

U zajícovitých se na distálním konci kyčelníku nachází kruhovitě, silnostěnné rozšíření nazývané *sacculus rotundus* (SR) (Davies a Davies, 2003; Haley, 2003; Quesenberry a Carpenter, 2011) (**Obr. 5**). Na povrchu má SR šedou až světle růžovou barvu (Besoluk et al., 2006). SR je složen zejména z agregovaných LN (Beyaz et al., 2010b), které jsou na vnějším povrchu makroskopicky patrné jako mnohoúhelníkové oblasti (Besoluk et al., 2006). Oproti apendixu vykazuje *sacculus rotundus* o něco silnější vrstvu podslizničního vaziva a svaloviny (Snipes, 1978). LN jsou tvořeny bazálním LN s GC, korunou, dómem, který je kryt FAE (Saleh, 2012). LN jsou vzájemně odděleny internodulární oblastí (Saleh, 2012) (**Obr. 6**). Zpočátku plní SR funkci primárního lymfatického orgánu (Becker a Knight, 1990; Weinstein et al., 1994a), který poskytuje specifické mikroprostředí pro množení a diferenciaci B lymfocytů (Wu a Chen, 2007). Později podléhá morfologickým změnám a stává se z něj sekundární lymfatický orgán (Wu a Chen, 2007).



Obrázek 5 Makroskopický snímek *saccula rotunda*; červená šipka – *sacculus rotundus*; C – slepé střevo; I – kyčelník; CO – tračník

Zdroj: autorka



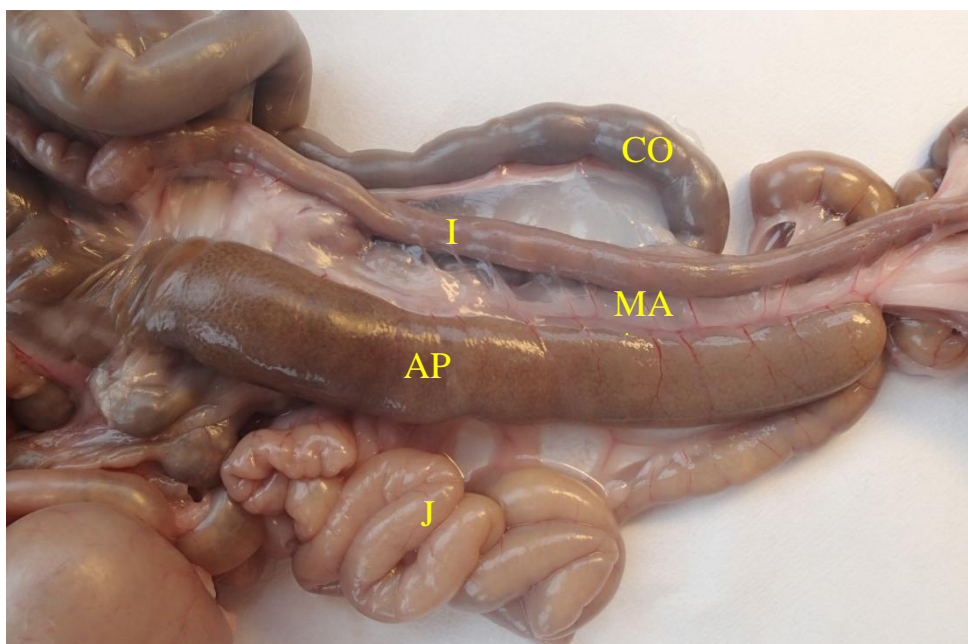
Obrázek 6 Mikroskopický řez *sacculem rotundem*; LN – lymfatický nodulus s germinativním centrem; D – dóm; C – korona; IO – internodulární oblast, červená šipka – epitel asociovaný s lymfatickým nodulem, HE.

Zdroj: autorka

8 APENDIX

Králík se řadí mezi savce s poměrně dobře vyvinutým apendixem (AP). Jak uvádějí Percy et al. (1968), AP tvoří polovinu GALT králíka. AP z počátku plní funkci primárního lymfatického orgánu, kde nezralé IgM⁺ B lymfocyty podstupují další diverzifikaci Ig repertoáru (Mage et al., 2006). Po devíti týdnech prodělává AP morfologické změny a stává se z něj sekundární lymfatický orgán, v němž dochází k indukci imunitní odpovědi (Weinstein et al., 1994b; Brandtzaeg et al., 2008).

AP je válcovitý slepě končící útvar, který odstupuje z hrotu slepého střeva (Percy a Barthold, 2007) a pomocí duplikatury pobřišnice (mesoappendix) je připojen k terminálnímu kyčelníku (Gramlich a Petras, 2007) (**Obr. 7**). Povrch AP je relativně hladký, světle růžové až šedé barvy (Gray a Wackym, 1986). Velikost AP je závislá na stáří jedince (Valdivia et al., 2007; Saleh, 2012), u dospělých zvířat má v průměru 9 cm (Bockman, 1983). Lumen AP není pravidelné a je relativně úzké (Junqueira a Carneiro, 2005).



Obrázek 7 Makroskopický snímek apendixu; AP - apendix; MA – mesoappendix; I – kyčelník; J-lačník; CO – tračník

Zdroj: autorka

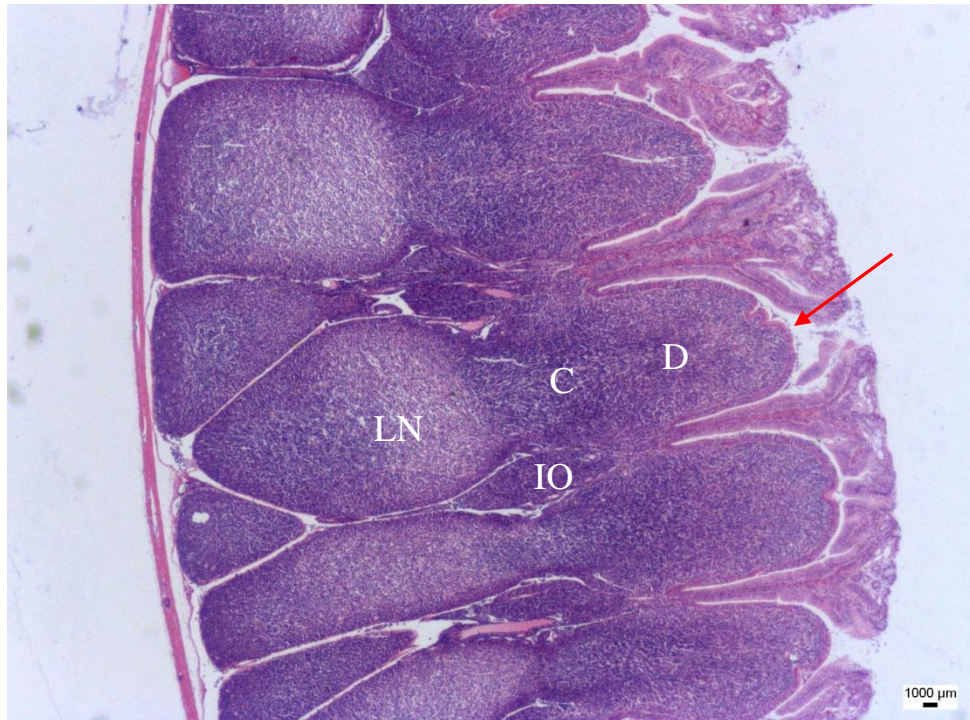
Histologická stavba stěny AP odpovídá jiným úsekům tlustého střeva (sliznice, podslizniční vazivo, svalová vrstva, seróza), s převahou lymfatické tkáně (Percy a Barthold, 2007; Martínek a Vacek, 2008). Lymfatická tkáň tvoří 70 % stěny apendixu (Snipes, 1978). Sliznice AP netvoří klky, její povrch je relativně hladký.

Podobně jako v tlustém střevě se epitel zanořuje do sliznice a tvoří střevní krypty (Jelínek a Jelínek, 2002). Krypty AP oproti slepému střevu jsou méně četné, vykazují nepravidelný tvar, velikost a rozmístění (Bockman, 1983; Gramlich a Petras, 2007).

Epitel tvoří cylindrické absorpční buňky, poměrně četné pohárkové buňky, enteroendokrinní buňky, migrující B a T lymfocyty (Dobbins, 1986). Oblast LN kryje FAE. FAE je tvořen enterocyty, zralými a nezralými M buňkami, malým počtem pohárkových buněk a ojediněle enteroendokrinními buňkami (Dasso et al., 2000; Cesta, 2006). Zralé M buňky se nacházejí na vrcholu a periferii dómu. Tyto buňky mají bazolaterální invaginace, ve kterých se vyskytují intraepiteliální lymfocyty (Beyaz et al., 2010b). 95 % těchto buněk představují T lymfocyty (Ermak et al., 1990). Nezralé M buňky mají cylindrický tvar a jsou patrné v oblasti krypt (Beyaz et al., 2010b). Oba typy M buněk jsou vimentin pozitivní (Beyaz et al., 2010b).

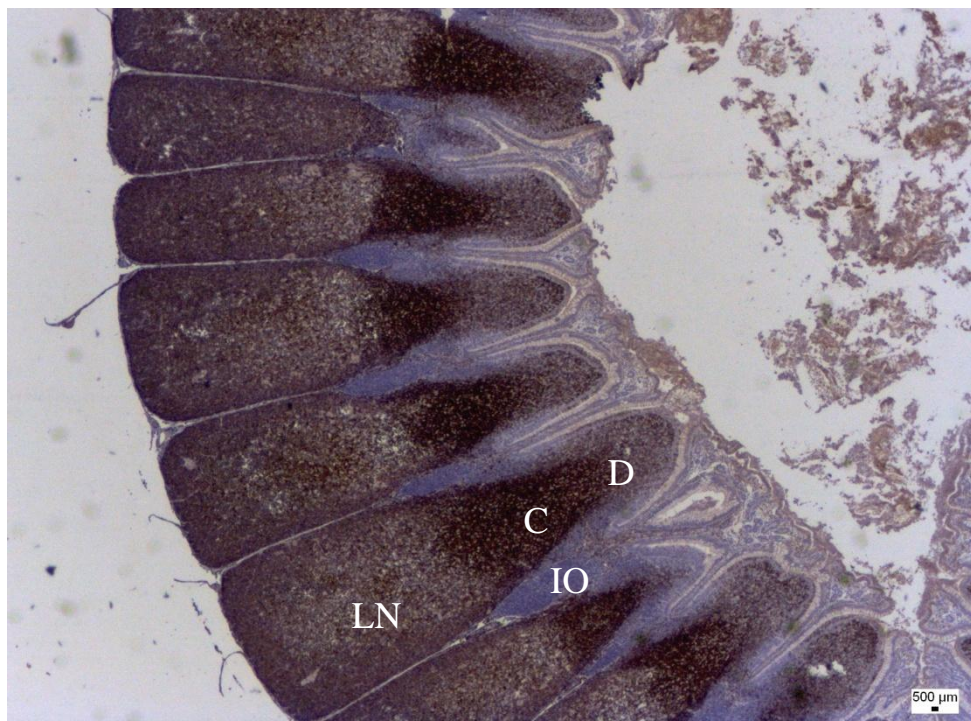
Ve slizničním vazivu AP se nachází velké množství LN, které přecházejí přes slabou, špatně vyvinutou, v některých oblastech absentující svalovou vrstvu sliznice až do podslizničního vaziva (Valdivia et al., 2007). Tvar LN je závislý na stáří zvířat, do 9 měsíce věku LN tvarem připomínají Erlenmayerovu baňku (Dasso et al., 2000) (**Obr. 8**) a také folikuly Fabriciovy burzi (Archer et al., 1963), poté dochází ke zkracování délky a LN se stávají více sférické (Dasso et al., 2000).

Základnu každého LN tvoří bazální LN, apikálně odstupuje korona a dóm. Bazální LN od sebe dělí tenká vazivová trabekula a lymfatické sinusy (Waksman et al., 1973). V bazálních LN se často vyskytují GC. GC sestávají z $CD4^+$ T lymfocytů, dendritických buněk, makrofágů fagocytujících apoptotická tělíčka a z malých a velkých B lymfocytů (Dasso et al., 2000; Gramlich a Petras, 2007). Apikálně nad GC je patrná tmavší oblast malých B lymfocytů ($CD79^+$) s menším počtem $CD4^+$ a $CD8^+$ T lymfocytů-korona (Ermak 1990) (**Obr. 9**). Laterálně jsou LN od sebe odděleny internodulární zónou bohatou na T lymfocyt ($CD4^+$, $CD8^+$) (Dasso et al., 2000) a HEV (Girard a Springer, 1995). Mezi FAE a korunou se rozprostírá oblast dómu, tvořená heterogenní populací B, T lymfocytů a makrofágů, příležitostně plazmatických buněk (Gramlich a Petras, 2007).



Obrázek 8 Mikroskopický řez apendixem; LN – lymfatický nodulus s germinativním centrem; D – dóm; C – korona; IO – internodulární oblast, červená šípka – epitel asociovaný s lymfatickým nodulem, HE.

Zdroj: autorka



Obrázek 9 Průkaz CD79⁺ buněk v apendixu. Vysoká pozitivita CD79⁺ buněk v oblasti korony. Slabě pozitivní buňky ve světlé zóně germinativního centra. Internodulární oblast je CD79⁺ negativní. LN – lymfatický nodulus s germinativním centrem; D – dóm; C – korona; IO – internodulární oblast. Anti - Human CD79α.

Zdroj: autorka

Podslizniční vazivo AP je tvořeno kolagenním vazivem s elastickými vlákny (Tichý et al., 2004). V podslizničním vazivu se vyskytují lymfocyty a makrofágy. Podobně jako v dalších úsecích střeva jsou zde patrné krevní a lymfatické cévy (venuly, arterioly, krevní kapiláry a lymfatické cévy) (Gramlich a Petras, 2007).

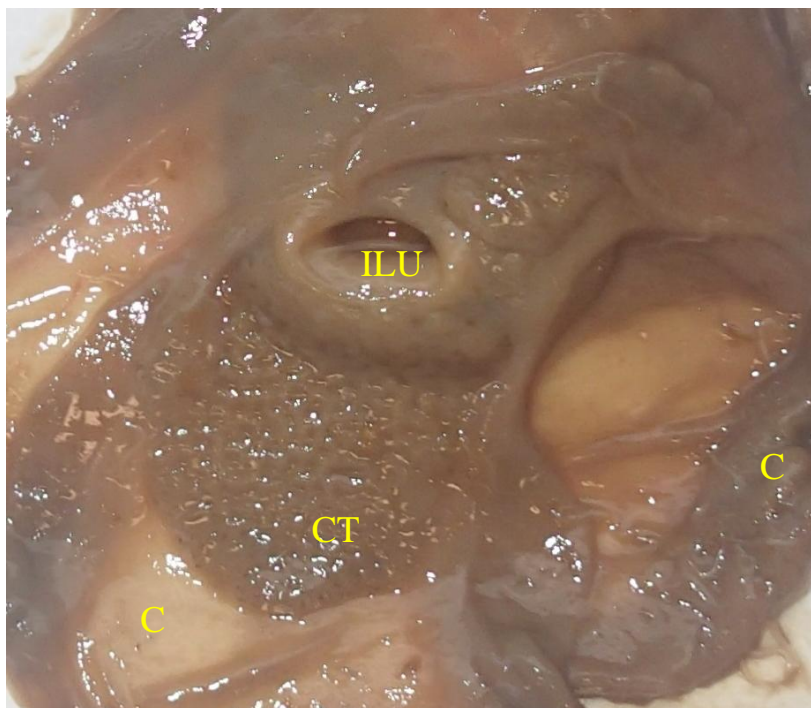
Pod podslizničním vazivem se nachází tenká svalová vrstva (Snipes, 1978), která tvoří vnitřní cirkulární a vnější podélné vrstvy hladké svaloviny. Oproti slepému střevu netvoří podélná vrstva svaloviny tenie (Junqueira a Carneiro, 2005).

Povrch apendixu pokrývá seróza tvořená jednou vrstvou řídkého vaziva a mezotelem (Jelínek a Jelínek, 2002).

Průtokovou cytometrií bylo v AP králíků prokázáno vyšší zastoupení B lymfocytů (50%) oproti PP (25 %) a nižší zastoupení CD4⁺ T lymfocytů (11%) (Urbiztondo, 2010).

9 CÉKÁLNÍ TONZILA

Ve slepém střevě králíků se vyskytuje agregovaná lymfatická tkáň pouze v oblasti ileocékálního ústí v podobě cekální tonzily (Gebert a Bartels, 1995; Cesta, 2006). Cekální tonzila vykazuje sférický tvar (Haley, 2003) a u dospělých zvířat měří přibližně 2 – 3 cm (Percy a Barthold, 2007; Saleh, 2012) (**Obr. 10**).

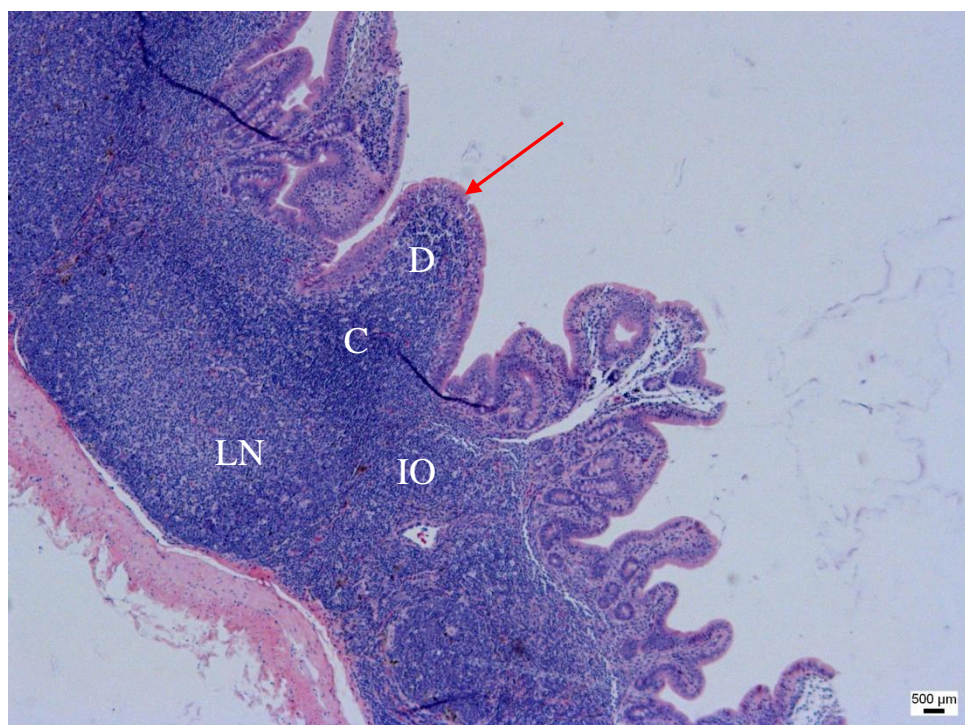


Obrázek 10 Makroskopický snímek cekální tonzily. CT – cekální tonzila; ILU – ileocékální ústí; C – slepé střevo Zdroj: autorka

Struktura cekální tonzily je podobná Peyerovým plakům a apendixu (Newberry a Lorenz, 2005), s tím rozdílem, že LN jsou v přímém kontaktu s lumen slepého střeva (Snipes, 1978). Jak uvádí Saleh (2012), cekální tonzilu tvoří LN oddělené internodulární oblastí (**Obr. 11**). Na povrchu LN se nachází FAE sestávající z enterocytů, M buněk, intraepiteliálních lymfocytů. Intraepiteliální lymfocyty jsou méně četné než v apendixu (Snipes, 1978). Pohárkové buňky se zde nevyskytují (Saleh, 2012). M buňky jsou vimetin pozitivní, avšak svojí ultrastrukturou se liší od M buněk Peyerových plaků (Gebert a Bartels, 1995).

Podslizniční vazivo a svalová vrstva cékální tonzily jsou tenké (Snipes, 1978).

Průtokovou cytometrií bylo zjištěno, že v cékální tonzile mírně převládají T lymfocyty (32 %) (28 % CD4⁺, 3 % CD8⁺) nad B lymfocyty (28 %) (Urbiztondo, 2010).



Obrázek 11 Mikroskopický snímek cékální tonzily; LN – lymfatický nodule s germinativním centrem; D – dóm; C – korona; IO – internodulární oblast, červená šipka – epitel asociovaný s lymfatickým nodulem, HE.

Zdroj: autorka

10 ZÁVĚR

Králík se řadí mezi druhy zvířat s dobře vyvinutou lymfatickou tkání střeva (GALT). GALT králíka tvoří Peyeroovy plaky, izolované lymfatické noduly, *sacculus rotundus*, cékální tonzila a appendix. Lymfoglandulární komplex a *cryptopatches* nebyly na rozdíl od hlodavců u králíka popsány. Všechny výše popsané struktury jsou zodpovědné za indukci imunitní odpovědi. *Sacculus rotundus* a appendix jsou místy tvorby primárního protilátkového repertoáru.

Histologická stavba všech struktur je shodná, vždy se jedná o lymfatické noduly (LN) pokryté epitelem asociovaným s LN (FAE). Vyjma izolovaných LN jsou LN od sebe vzájemně odděleny internodulární oblastí bohatou na T lymfocyty a postkapilární venuly s vysokým endotelem.

LN se skládají z bazálního LN, korony a dómu. V bazálních LN se často vyskytují germinativní centra, oblast korony je tvořena zejména malými B lymfocyty, oblast dómu směsnou populací buněk (B a T lymfocytů, makrofágů).

Epitel asociovaný s lymfatickými LN je tvořen enterocyty, pohárkovými buňkami a M buňkami. Zastoupení těchto buněk se však v jednotlivých strukturách liší, např. v cékální tonzile se nevyskytují pohárkové buňky.

Na rozdíl od myši a člověka M buňky králíka vykazují pozitivitu na vimentin. Dle uložení a tvaru se rozlišují M buňky na zralé a nezralé. Zralé M buňky se nacházejí laterálně v oblasti dómu, nezralé naopak v oblasti střevních krypt.

Jednotlivé části GALT králíka se liší procentuálním zastoupením jednotlivých subpopulací lymfocytů.

V dostupných literárních zdrojích není věnováno příliš prostoru cékální tonzile a *sacculu rotundu*, kusé jsou rovněž informace o distribuci a procentuálním zastoupení dalších fenotypů imunitních buněk, např. dendritických buňkách. Proto pro další výzkum (v případě dostupných protilátek) doporučuji zaměřit se na stanovení zastoupení a distribuci těchto buněk.

11 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Procentuální zastoupení jednotlivých typů a subtypů lymfocytů v Peyerových placích různých druhů zvířat a člověka.....	14
--	----

12 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Schématické znázornění GALT králíka	11
Obrázek 2 a) Makroskopicky patrný Peyerův plak na antimezenterické straně kyčelníka b) Peyerův plak na luminální straně kyčelníku.	12
Obrázek 3 Mikroskopický obraz Peyerového plaku z oblasti kyčelníka.....	12
Obrázek 4 Průkaz CD79 ⁺ buněk v Peyerovém plaku	13
Obrázek 5 Makroskopický snímek <i>saccula rotunda</i>	16
Obrázek 6 Mikroskopický řez <i>sacculem rotundem</i>	16
Obrázek 7 Makroskopický snímek apendixu.....	17
Obrázek 10 Mikroskopický řez apendixem.....	19
Obrázek 11 Průkaz CD79 ⁺ buněk v apendixu	19
Obrázek 12 Makroskopický snímek cékální tonzily.....	20
Obrázek 13 Mikroskopický snímek cékální tonzily	21

13 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Abe, K., Ito, T. (1978): Qualitative and quantitative morphologic study of Peyer's patches of the mouse after neonatal thymectomy and hydrocortisone injection. *Am J Anat*, 151, 227-237.
2. Archer, O. K., Sutherla.De, Good, R. A. (1963): Appendix of Rabbit – a Homologue of Bursa in Chicken. *Nature*, 200, 337.
3. Bacha, W. J., Bacha, L. M. (2000): *Color atlas of veterinary histology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 318 pp.
4. Barreau, F., Meinzer, U., Chareyre, F., Berrebi, D., Niwa-Kawakita, M., Dussailant, M., Foligne, B., Ollendorff, V., Heyman, M., Bonacorsi, S., Lesuffleur, T., Sterkers, G., Giovannini, M., Hugot, J. P. (2007): CARD15/NOD2 is required for Peyer's patches homeostasis in mice. *PLoS One*, 2, e523.
5. Becker, R. S., Knight, K. L. (1990): Somatic diversification of immunoglobulin heavy chain VDJ genes: evidence for somatic gene conversion in rabbits. *Cell*, 63, 987-697.
6. Besoluk, K., Eken, E., Sur, E. (2006): A morphological and morphometrical study on the sacculus rotundus and ileum of the Angora rabbit. *Vet Med-Czech*, 51, 60-65.
7. Beyaz, F., Ergun, E., Bayraktaroglu, A. G., Ergun, L. (2010a): Identification of intestinal M cells in isolated lymphoid follicles and Peyer's patches of the Angora rabbit. *Cell Tissue Res*, 341, 417-427.
8. Beyaz, F., Ergun, E., Bayraktaroglu, A. G., Ergun, L. (2010b): The identification of intestinal M cells in the sacculus rotundus and appendix of the Angora rabbit. *Vet Res Commun*, 34, 255-265.
9. Bockman, D. E. (1983): Functional histology of appendix. *Arch Histol Jpn*, 46, 271-292.
10. Brandtzaeg, P., Kiyono, H., Pabst, R., Russell, M. W. (2008): Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol*, 1, 31-37.

11. Brewer, N. R. (2006): Biology of the rabbit. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 45, 8-
12. Cesta, M. F. (2006): Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicologic Pathology*, 34, 599-608.
13. Cornes, J. S. (1965): Number, size, and distribution of Peyer's patches in the human small intestine: Part I The development of Peyer's patches. *Gut*, 6, 225-229.
14. Dasso, J. F., Obiakor, H., Bach, H., Anderson, A. O., Mage, R. G. (2000): A morphological and immunohistological study of the human and rabbit appendix for comparison with the avian bursa. *Dev Comp Immunol*, 24, 797-814.
15. Davies, R. R., Davies, J. A. (2003): Rabbit gastrointestinal physiology. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 6, 139-153.
16. Dobbins, W. O. (1986): Human intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gut*, 27, 972-985.
17. Ermak, T. H., Bhagat, H. R., Pappo, J. (1994): Lymphocyte compartments in antigen-sampling regions of rabbit mucosal lymphoid organs. *Am J Trop Med Hyg*, 50, 14-28.
18. Ermak, T. H., Owen, R. L. (1986): Differential distribution of lymphocytes and accessory cells in mouse Peyer's patches. *Anat Rec*, 215, 144-152.
19. Ermak, T. H., Steger, H. J., Pappo, J. (1990): Phenotypically distinct subpopulations of T cells in domes and M-cell pockets of rabbit gut-associated lymphoid tissues. *Immunology*, 71, 530-537.
20. Eurell, J. A. C., Frappier, B. L., Dellmann, H. D. (2006): *Dellmann's textbook of veterinary histology*. 6th ed. Ames, Iowa: Blackwell, 416 pp.
21. Friend, D. S. (1965): The fine structure of Brunner's glands in the mouse. *J Cell Biol*, 25, 563-76.
22. Gebert, A., Bartels, H. (1991): Occluding junctions in the epithelia of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) of the rabbit ileum and caecum. *Cell Tissue Res*, 266, 301-314.

23. Gebert, A., Bartels, H. (1995): Ultrastructure and protein transport of M cells in the rabbit cecal patch. *Anat Rec*, 241, 487-495.
24. Gebert, A., Rothkotter, H. J., Pabst, R. (1996): M cells in Peyer's patches of the intestine. *Int Rev Cytol*, 167, 91-159.
25. Gidennet, T., Lebas, F. (2010): Feeding behaviour in Rabbits. In: Bels, V. (Ed.): *Feeding in Domestic Vertebrates: From Structure to Behaviour*. Wallingford, Cabi Publishing, 179-194.
26. Girard, J. P., Springer, T. A. (1995): High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today*, 16, 449-457.
27. Gramlich, T. L., Petras, R. E. (2007): Vermiform Appendix. In: Mills, S. E. (Ed.) *Histology for pathologists*, 3rd edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 650-661.
28. Gray, G. F., Jr., Wackym, P. A. (1986): Surgical pathology of the vermiform appendix. *Pathol Annu*, 21 (2), 111-144.
29. Haley, P. J. (2003): Species differences in the structure and function of the immune system. *Toxicology*, 188, 49-71.
30. Hamada, H., Hiroi, T., Nishiyama, Y., Takahashi, H., Masunaga, Y., Hachimura, S., Kaminogawa, S., Takahashi-Iwanaga, H., Iwanaga, T., Kiyono, H., Yamamoto, H., Ishikawa, H. (2002): Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol*, 168, 57-64.
31. Heel, K. A., Mccauley, R. D., Papadimitriou, J. M., Hall, J. C. (1997): Review: Peyer's patches. *J Gastroenterol Hepatol*, 12, 122-136.
32. Hořejší, V., Bartůňková, J. (2005): *Základy imunologie*. Praha: Triton, 279 s.
33. Ivanov, I, Diehl, G. E., Littman, D. R. (2006): Lymphoid tissue inducer cells in intestinal immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*, 308, 59-82.

34. Iwatsuki, H., Ogawa, C., Suda, M. (2002): Vimentin-positive cells in the villus epithelium of the rabbit small intestine. *Histochem Cell Biol*, 117, 363-370.
35. Jelínek, F., Jelínek, K. (2002): *Morfologie hospodářských zvířat*. 1 vyd. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zemědělská fakulta, 287 s.
36. Jung, C., Hugot, J. P., Barreau, F. (2010): Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. *Int J Inflamm*, 2010, 823710.
37. Junqueira, L. C. U., Carneiro, J. (2005): *Basic histology: text & atlas*. 11th edition. New York; London: McGraw-Hill Medical, 502 pp.
38. Kagnoff, M. F. (1989): Immunology and disease of the gastrointestinal tract. In: Sleisenger, M. H., Fordtran, J. S. (Eds.): *Gastrointestinal Disease*. 4th edition. Philadelphia, WB Saunders, 114 -144.
39. Kato, T., Owen, R. L. (2005): Nasal-Associated Lymphoid Tissue. In: Mestecky, J., Ogra, P. L., Mcghee, J. R., Lambrecht, B. N., Strober, W. (Eds.). *Mucosal immunology*. 3rd edition. Amsterdam, Elsevier Academic Press, 131-151.
40. Keren, D. F., Holt, P. S., Collins, H. H., Gemski, P., Formal, S. B. (1978): The role of Peyer's patches in the local immune response of rabbit ileum to live bacteria. *J Immunol*, 120, 1892-1896.
41. Kierszenbaum, A. L. (2007): *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. 2nd edition. Edinburgh: Elsevier Mosby, 671 pp.
42. Knoop, K. A., Newberry, R. D. (2012): Isolated Lymphoid Follicles are Dynamic Reservoirs for the Induction of Intestinal IgA. *Front Immunol*, 3, 84.
43. Konečný, R. (2012): *Vliv selenu na lymfatický systém králíků*. (Disertační práce). České Budějovice, s. 141. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zemědělská fakulta, katedra veterinárních disciplín a kvality produktů.
44. König, H. E., Sautet, J., Liebich, H. G. (2002): Trávicí ústrojí (apparatus digestorius). In: König, H. E., Liebich, H. G. (Eds.): *Anatomie domácích savců 2. díl Splanchnologie, cévní a nervová soustava*, Praha, Hájko a Hájková, 56-69.

45. London, S. D., Cebra-Thomas, J. A., Rubin, D. H., Cebra, J. J. (1990): CD8 lymphocyte subpopulations in Peyer's patches induced by reovirus serotype 1 infection. *J Immunol*, 144, 3187-3194.
46. Lorenz, R. G., Chaplin, D. D., McDonald, K. G., McDonough, J. S., Newberry, R. D. (2003): Isolated lymphoid follicle formation is inducible and dependent upon lymphotoxin-sufficient B lymphocytes, lymphotoxin beta receptor, and TNF receptor I function. *J Immunol*, 170, 5475-5482.
47. Lorenz, R. G., Newberry, R. D. (2004): Isolated lymphoid follicles can function as sites for induction of mucosal immune responses. *Ann N Y Acad Sci*, 1029, 44-57.
48. MacDonald, T. T. (2003): The mucosal immune system. *Parasite Immunol*, 25, 235-246.
49. Mage, R. G., Lanning, D., Knight, K. L. (2006): B cell and antibody repertoire development in rabbits: the requirement of gut-associated lymphoid tissues. *Dev Comp Immunol*, 30, 137-153.
50. Martínek, J., Vacek, Z. (2008): *Histologický atlas*, 1 vyd. Praha: Grada Publishing, 136 s.
51. Marvan, F. (2011): Trávicí soustava. In: Marvan, F. (Ed.): *Morfologie hospodářských zvířat*. 5. vyd. Praha, Česká zemědělská univerzita v Praze, 139-162.
52. McDonald, K. G., Leach, M. R., Huang, C., Wang, C., Newberry, R. D. (2011): Aging impacts isolated lymphoid follicle development and function. *Immun Ageing*, 8, 1.
53. Míšek, I., Červený, Č. (1999): Králík domácí. In: Knotek, Z., Míšek, I. (Eds.): *Chov a využití pokusných zvířat*, 2. Díl. Brno, Ediční středisko Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, 85 - 107.
54. Moghaddami, M., Cummins, A., Mayrhofer, G. (1998): Lymphocyte-filled villi: comparison with other lymphoid aggregations in the mucosa of the human small intestine. *Gastroenterology*, 115, 1414-1425.

55. Neutra, M. R., Mantis, N. J., Kraehenbuhl, J. P. (2001): Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues. *Nat Immunol*, 2, 1004-1009.
56. Newberry, R. D., Lorenz, R. G. (2005): Organizing a mucosal defense. *Immunol Rev*, 206, 6-21.
57. Novotný, E., Bohm, R., Geilssel, V., Holman, J. (1966): *Veterinární histologie*. Praha, Státní zemědělské nakladatelství, 637 s.
58. Ohtani, O., Murakami, T. (1990): Organization of the lymphatic vessels and their relationships to blood vessels in rabbit Peyer's patches. *Arch Histol Cytol*, 53 Suppl, 155-164.
59. Pabst, O., Herbrand, H., Worbs, T., Friedrichsen, M., Yan, S., Hoffmann, M. W., Korner, H., Bernhardt, G., Pabst, R., Forster, R. (2005): Cryptopatches and isolated lymphoid follicles: dynamic lymphoid tissues dispensable for the generation of intraepithelial lymphocytes. *Eur J Immunol*, 35, 98-107.
60. Peckham, J. C., Salamon, C. M., Mackenzie, K. M., Gad, S. C. (2010): The Rabbit. In: Gad, S. C. (Ed.): *Animal models in toxicology*. 2nd edition. London, Taylor a Francis, 421-493.
61. Percy, D. H., Barthold, S. W. (2007): *Pathology of laboratory rodents and rabbits*. 3rd ed. Ames, Iowa: Blackwell Pub., 325 pp.
62. Perey, D. Y., Cooper, M. D., Good, R. A. (1968): The mammalian homologue of the avian bursa of Fabricius. I. Neonatal extirpation of Peyer's patch-type lymphoepithelial tissues in rabbits: methods and inhibition of development of humoral immunity. *Surgery*, 64, 614-621.
63. Quesenberry, K. E., Carpenter, J. W. (2011): *Ferrets, rabbits, and rodents : clinical medicine and surgery*. 3rd edition. Philadelphia; London: Saunders, 608 pp.
64. Rees Davies, R., Rees Davies, J. A. E. (2006): Rabbit gastrointestinal physiology. *Vet Clin Exot Anim*, 6, 139-153.

65. Rosner, A. J., Keren, D. F. (1984): Demonstration of M cells in the specialized follicle-associated epithelium overlying isolated lymphoid follicles in the gut. *J Leukoc Biol*, 35, 397-404.
66. Rouse, R. V., Ledbetter, J. A., Weissman, I. L. (1982): Mouse lymph node germinal centers contain a selected subset of T cells--the helper phenotype. *J Immunol*, 128, 2243-2246.
67. Sackmann, W. (1977): Number and localization of Peyer's patches in the small intestine of the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Acta Anat (Basel)*, 97, 109-113.
68. Sackmann, W. (1981): Observations on the arrangement of Peyer's patches in the small intestine of the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Anat Histol Embryol*, 10, 257-263.
69. Saleh, A. M. (2012): Morphological Studies on the Postnatal Development of the Gut-associated Lymphoid Tissues of the Rabbit Cecum. *J Adv Vet Res*, 2, 284-291.
70. Schuurman, H. J., Kuper, C. F., Vos, J. G. (1994): Histopathology of the immune system as a tool to assess immunotoxicity. *Toxicology*, 86, 187-212.
71. Smith, M. W., Peacock, M. A. (1980): "M" cell distribution in follicle-associated epithelium of mouse Peyer's patch. *Am J Anat*, 159, 167-175.
72. Snipes, R. L. (1978): Anatomy of the rabbit cecum. *Anat Embryol (Berl)*, 155, 57-80.
73. Sohn, J., Cato, M. A. (2012): Anatomy, Physiology, and Behavior. In: Suckow, M. A., Stevens, K. A., Wilson, R. P. (Eds.): *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. 1st edition. London, Academic Press/Elsevier, 195-218.
74. Spencer, J., Finn, T., Isaacson, P. G. (1986): Human Peyer's patches: an immunohistochemical study. *Gut*, 27, 405-410.

75. Tichý, F., Horký, D., Buchtová, M., Gorošová, A., Kociánová, I., Páral, V., Zibrín, M. (2004): *Histologie Mikroskopická anatomie*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 275 s.
76. Toman, M. (2009): *Veterinární imunologie*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 392 s.
77. Urbiztondo, R. A. (2010): *Studies of Gut-Associated Lymphoid Tissues and Other Secondary Lymphoid Tissues in 12 Week Old New Zealand White Specific Pathogen Free Rabbits*.(Thesis). Ohio, 81 pp. Ohio State University.
78. Valdivia, A. G., Cortés, F. A. N., Alba, H. F., Martínez, R. H., Tórtora, P. J. L., Montaraz, C. J. A. (2007): Morphological and immunologic aspects of the cecal appendix of the rabbit. *Vet. Méx*, 38, 319-330.
79. Waksman, B. H., Ozer, H., Blythman, H. E. (1973): Appendix and M-antibody formation. VI. The functional anatomy of the rabbit appendix. *Lab Invest*, 28, 614-626.
80. Weinstein, P. D., Anderson, A. O., Mage, R. G. (1994a): Rabbit IgH sequences in appendix germinal centers: VH diversification by gene conversion-like and hypermutation mechanisms. *Immunity*, 1, 647-659.
81. Weinstein, P. D., Mage, R. G., Anderson, A. O. (1994b): The appendix functions as a mammalian bursal equivalent in the developing rabbit. *Adv Exp Med Biol*, 355, 249-253.
82. Wu, S. J., Chen, N.H. (2007): Characteristics of histological location of bursin in *sacculus rotundus* and gut-associated lymphoid tissues of rabbits. *J. Shanghai Uni.* (English Edition), 11, 189-192.
83. Yan, Z., Wang, J. B., Gong, S. S., Huang, X. (2003): Cell proliferation in the endolymphatic sac in situ after the rat Waldeyer ring equivalent immunostimulation. *Laryngoscope*, 113, 1609-1614.