

РОЛЬ СЕЛЕЗЕНКИ В ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ ОРГАНИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Хасанов Б.Б.¹, Султонова Д.Б.²

¹Хасанов Бахтиёр Буртханович - кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии;

²Султонова Дильдор Бахиуллаевна - ассистент,
кафедра биологической химии,

Бухарский медицинский институт,
г. Бухара, Республика Узбекистан

Аннотация: в обзоре представлены современные данные о структурно-функциональных особенностях селезенки при иммунологических нарушениях, возникающих в организме на фоне хронического гепатита и цирроза печени. Описаны аутоиммунные механизмы прогрессирования гепатитов, возникающая недостаточность в Т-системе иммунитета, приводящие в конце концов к иммунодефицитным состояниям, а также отрицательно влияющие на развитие потомства, при гепатите материнского организма.

Ключевые слова: селезенка, хронический гепатит, цирроз печени, аутоиммунный процесс, иммунодефицит, лимфоциты.

Раскрытие патогенетических механизмов формирования хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП) является сложной, но очень важной в клиническом отношении проблемой. Исследованиями за последние 15-20 лет получены убедительные данные о ведущей роли иммунных нарушений в возникновении, развитии и течении ХГ и ЦП [2, 3, 4, 21]. В связи с этим исследователи всё чаще обращают внимание на иммунную систему, рассматривая её в качестве важнейшего звена, как при защите, так и при повреждении паренхимы печени. Клиническими и экспериментальными исследованиями получен целый ряд данных, свидетельствующих об изменениях гуморального иммунного ответа и иммунной реактивности организма в целом при хронических заболеваниях печени. Они наиболее часто проявляются в виде появления циркулирующих иммунных комплексов и антиглобулиновых факторов; изменения иммунобиологических свойств различных фракций белков сыворотки крови; повышения содержания иммуноглобулинов и изменения их спектра; выявления фиксированных антител; изменения антигенных свойств ткани печени; снижения титра лизоцима и комплемента в сыворотке крови [4, 5, 6, 7, 21].

Хронические гепатиты, особенно типа В, часто сопровождаются выраженными изменениями и клеточного иммунитета, причем, различные варианты течения вирусных и токсических гепатитов характеризуются гетерогенностью изменений функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [12]. В одних случаях установлено довольно стойкое уменьшение количества Т-хелперов при отсутствии достоверного изменения количества Т-супрессоров, в других - отмечено значительное повышение числа Т- супрессоров. При затяжном или хроническом течении гепатита чаще было обнаружено существенное снижение числа Т-супрессоров и повышение относительного содержания Т-хелперов [14].

Дисбаланс между Т- и В-системами иммунитета при хронических гепатитах сопровождается угнетением пролиферативной активности Т-лимфоцитов и увеличением уровней IgM и IgG в крови. Дальнейшее прогрессирование хронического гепатита приводит к стойкому вторичному дефициту Т-лимфоцитов, особенно, субпопуляций Т-киллеров/супрессоров (гипосупрессия), увеличению количества малодифференцированных лимфоцитов, угнетению функциональной активности лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов [12, 14].

Развитию аутоиммунного процесса предшествует целый ряд последовательных нарушений регуляторных функций в иммунной системе. Прежде всего, происходит угнетение супрессорных функций в результате дефицита Т-супрессоров, что обуславливает поликлональную активацию В лимфоцитов с интенсивным образованием аутоантител [9, 21, 24].

Недостаток супрессорной функции иммунной системы при хронически поражениях печени обуславливает нарушение межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток, усиливает киллерный эффект, увеличивая образование антител и иммунных комплексов, результатом которых является прогрессирование деструктивных процессов в гепатоцитах и развитие аутоиммунной патологии [14, 22, 24].

В иммунной системе организма важное место, наряду с тимусом, занимает селезенка, участвующая в формировании иммунитета [14, 30]. В настоящее время всё большее внимание исследователей привлекает место и значение селезенки в регуляции многих иммунологических процессов в физиологических и патологических условиях [39]. Установлено, что спленэктомия сопровождается значительными сдвигами в иммунной системе в виде повышения абсолютного числа лимфоцитов и их

активных субпопуляций, снижения уровня малых и средних лимфоцитов в периферической крови. Нарушается соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов; увеличивается процентное содержание Т-супрессоров и уменьшается количество Т-хелперов. Наблюдается уменьшение активности комплемента и опсоинов. снижается содержание иммуноглобулинов всех классов, особенно, класса IgM и сыворотке крови [14, 39, 40]. Ткань интактной селезенки является источником получения ряда биологически активных веществ, обладающих тем или иным действием на иммунные процессы. В частности, фактор, выделяемый из селезенки, может влиять на синтез или секрецию антител в тех клетках, которые в обычных условиях остаются "немыми", хотя и готовы к синтезу антител [40]. Из селезенки получены, по крайней мере, две группы биологически активных соединений, участвующих в регуляции иммуногенеза. Одна из них представлена низкомолекулярным белковым фактором, а другая, вероятно, имеет пептидную природу. Биологически активные вещества селезенки стимулируют метаболическую и фагоцитарную активность макрофагов, нейтрофилов и их смеси [42]. Под влиянием клеток регенерирующей селезенки происходит выраженное угнетение митотической активности клеток печени реципиентов после удаления 1/4 печени через 48 часов после операции и введения клеток [21, 39, 40]. Селезенка, являясь одним из органов иммуногенеза, способна оказывать непосредственное влияние на гуморальное и клеточное звено иммунологических нарушений, возникающих при хронических гепатитах и циррозах печени [40, 42]. Из селезенки крыс с токсическим поражением печени выделен целый ряд факторов, проявляющих биологическую активность, как у интактных животных, так и в условиях повышенной пролиферативной активности гепатоцитов при экспериментальной патологии печени [21, 22]. Они способствуют задержке распространения некробиотического процесса на клеточные элементы печени. Хронические, активные гепатиты и циррозы печени сопровождаются увеличением числа плазматиков и выраженной макрофагальной реакцией в селезенке, проявляющейся усилением фагоцитарной функции органа [26]. Некоторая корреляция степени фиброза и усиления пролиферации макрофагальных клеток в печени и селезенки при хронических диффузных поражениях печени указывает на тесную взаимосвязь между этими органами [27]. Установлено, что спленэктомия приводит к выраженному угнетению процессов энергообразования и детоксикации и гепатоцитах, причиной которой являются выпадение регулирующего влияния селезенки на печень [28].

Трансплантация смеси клеток органов иммунной системы (костного мозга, тимуса, селезенки) от доноров с экспериментальным гепатитом и резекцией печени вызывает у здоровых реципиентов дистрофические изменения в печени. Это свидетельствует о наличии особого клона иммунных клеток, оказывающих повреждающее гепатотропное действие, что подтверждает активное участие органов иммунной системы в патогенезе аутоиммунных повреждений при гепатитах и циррозах печени [42]. В селезенке содержатся некоторые биологически активные факторы, стимулирующие функцию печени. Показано, что спленин повышает обезвреживающую и экскреторно - поглотительную функцию печени при экспериментально-токсическом гепатите, стимулирует биосинтез протеинов в печени при поражениях этого органа [43, 45]. По мнению авторов, это связано со стимуляцией белкового синтеза и восстановлением ферментативной активности гепатоцитов.

При токсическом поражении печени клетки селезенки выделяют фактор, ослабляющий супрессорный эффект, вызываемый введением больших доз эритроцитов барана (ЭБ). Вероятно, этот фактор изменяет соотношение функциональной активности иммунорегуляторных клеток селезенки отравленных животных, результатом чего является усиление хелперных сигналов, воспринимаемых В-лимфоцитами. С учетом ведущей роли супрессорных влияний в сохранении устойчивого равновесия иммунной системы и участия последней в регуляции восстановительных процессов считают, что ослабление супрессорного эффекта, вызываемое фактором клеток селезенки, является важным звеном патогенеза токсических форм поражения печени [4]. Также установлено, что супрессорный фактор селезенки мышей, иммунизированных эритроцитами барана, подавляет тимусзависимый иммунный ответ и имеет иммуноглобулиновую природу [9].

Клетки селезенки крыс, отравленных гепатотропным ядом СС₁₄, выделяют рибонуклеопротеид, стимулирующий развитие гуморального иммунитета и гиперчувствительности замедленного типа. Выделение такого фактора может существенно изменить реактивность различных отделов иммунной системы организма при токсическом поражении печени. Это даёт основание считать, что выделяющийся клетками селезенки иммуностимулирующий фактор (ИСФ) играет существенную роль не только в регуляции иммунологической реактивности организма, но и в патогенезе токсических, и, возможно, инфекционных поражений печени [6, 22]. Потомство от животных с хроническим аутоиммунным поражением печени в различные сроки раннего постнатального онтогенеза характеризуется выраженной иммунореактивностью, о чем свидетельствует увеличение в их селезенке IgM-продуцирующих антителообразующих клеток [5]. Кроме того показано, что у потомства крыс от самок с хроническим гелиотринным гепатитом отмечается отставание в развитии и созревании органов желудочно-кишечного тракта, органов иммунной системы и анемия в период раннего постнатального онтогенеза [1, 8, 13, 15, 18, 20, 24, 44]. Так как при хроническом гепатите отмечается нарушение процессов эмбрионального

развития плода и процессов лактации, благодаря которому обеспечивались нормальный рост развитие и созревание органов пищеварительной и иммунных систем потомства [16, 17, 19, 23, 25, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38].

Установлено, что после спленэктомии при портальной гипертензии у детей отмечаются стойкие изменения иммунологического статуса, выражающиеся в уменьшении относительного содержания Т- и В-лимфоцитов, при нормальном абсолютном их количестве за счет лимфоцитоза, снижении концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов IgM и IgG при нормальном уровне IgA [5, 10, 11].

Тесная взаимосвязь между селезенкой и печенью особенно отчетливо проявляется в клинических условиях, у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени. При этом нередко развивается спленомегалия, которая часто осложняется синдромом гиперспленизма, портальной гипертензией со всеми вытекающими отсюда последствиями [27, 28]. Наиболее характерными проявлениями гиперспленизма при заболеваниях печени являются, тромбоцитопения и анемия, в патогенезе которых существенное значение придаётся аутоиммунным нарушениям и усилению степени деструкции форменных элементов крови в патологически измененной селезенке [30]. Тем не менее, роль селезенки в патогенезе развития фибротических изменений в печени и связанных с поражением печени иммунных и гематологических нарушений остается не совсем выясненной. Удаление селезенки или другие альтернативные методы по типу эмболизации селезеночной артерии пока остаются методами выбора при лечении таких осложнений циррозов печени, как портальная гипертензия и синдром гиперспленизма [28, 30]. По данным большинства авторов, спленэктомия или эмболизация селезеночной артерии оказывает благоприятное влияние на общее состояние больных, в различной степени способствует восстановлению нарушенных иммунологических и гематологических показателей при циррозах печени, однако, существенно не влияет на продолжительность жизни больных.

За последние годы появились экспериментальные работы, посвященные механизмам влияния селезенки на развитие фибротического процесса в печени. Выявлено, что селезенка в условиях хронического токсического поражения печени является одним из основных источников выработки трансформирующего фактора роста бета-1, который подавляет регенерацию гепатоцитов и одновременно стимулирует рост и развитие соединительной ткани в печени. Предварительная спленэктомия, приводящая к существенному снижению уровня данного фактора, значительно замедляет темпы развития фибротических изменений в печени в динамике хронического экспериментального цирроза печени [41, 45]. Иммуногистохимическим методом было показано, что основными клетками, вырабатывающими фактор бета-1, являются макрофаги красной пульпы селезенки, число которых значительно увеличивается в динамике экспериментального цирроза печени [21, 43].

Таким образом, из анализа данных литературы, очевидно, что селезенка принимает непосредственное активное участие в иммунных процессах как в физиологических, так и патологических условиях. Из селезенки выделены многочисленные факторы, которые участвуют в регуляции иммунного ответа и нередко оказывают взаимно противоположное действие. Хотя тесная взаимосвязь селезенки с печенью не подлежит сомнению, тем не менее, место и значение этого органа в патогенезе хронических гепатитов и циррозов печени остаются невыясненными, а имеющиеся в этом плане данные отличаются крайней разноречивостью. Все это в целом обуславливает необходимость дальнейших углубленных исследований структурно-функциональных особенностей селезенки в динамике развития экспериментального хронического гепатита с трансформацией в цирроз печени.

Список литературы

1. Авлод С. и др. Искусственное вскармливание и особенности развития потомства, и становление надпочечников в раннем постнатальном онтогенезе, 2020.
2. Алексеева И.Н., Павлович С.И., Ильичевич Н.В. Печень и иммунная реактивность. Киев: Наукова думка, 1991. 167 с.
3. Бондаренко А.Л. Клинико-иммунологический и генетический анализ гепатита В // Эпидемиология и инф. болезни, 199. № 1. С. 42-46.
4. Борисов В.А. Влияние антигениндуцированного супрессорного фактора селезенки на иммунный ответ к различным антигенам // Физиол. журн., 1990. Том. 36. № 4. С. 48-51.
5. Брюхин Г.В., Михайлова Г.И. Антителообразующая способность клеток селезенки потомства самок с хроническим поражением печени // Физиол. журн., 1989. Том. 32, №2. С. 97-100.
6. Геллер Л.И., Гладких Л.Н., Грязнова М.В. Влияние индуктометрии на состояние печени у больных хроническим гепатитом и сахарным диабетом // Российский мед. журнал, 1992. № 1. С. 47-49.
7. Zufarov K.A., Tuxtaev K.P. Органы иммунной системы (структурные и функциональные аспекты). Ташкент: Фан, 1987. 184 с., 48 с. ил.

8. *Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р., Хасанов Б.Б.* Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток молочной железы в динамике беременности и лактации // *Морфология*, 2003. Т. 124, № 4. С. 74-79.
9. *Каримов Х.Я., Тухтаев Н.К.* Структурно-функциональные аспекты реакции клеток системы крови при хроническом гепатите и некоторые пути её коррекции // *Профилактика и лечение иммунодефицитных состояний*. Ташкент, 1995. С. 36-38.
10. *Логонов А.С.* Механизмы хронизации болезней печени // *Клинич. медицина*, 1991. № 2. С. 115-120.
11. *Николаев А.И., Мамутов Ж.И., Мухамедов Х.С.* Изменение состояния лизосом печени и лимфоцитов при развитии вторичного иммунодефицита и хронического гепатита // *Вопросы мед. химии*, 1993. № 4. С. 41-43.
12. *Расулов Ф.Х.* Коррекция иммунодефицитных состояний иммуномодулином и другими иммуноактивными препаратами в эксперименте: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1995. 17 с.
13. *Тухтаев К.Р., Азизова Ф.Х., Хасанов Б.Б.* Токсическое воздействие и структурно-функциональные особенности пейеровых бляшек // *Проблемы биологии и медицины*, 2004. Т. 38. С. 107-108.
14. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // *Иммунология*, 1999. № 1. С. 14-17.
15. *Хасанов Б.Б., Хасанова З.Ш.* Влияние токсического гепатита на детородную функцию самок крыс и развитие иммунной системы потомства // *Пробл. биол. и медиц.*, 2003. Т. 2. С. 65-69.
16. *Хасанов Б.Б.* Структурно-функциональные особенности молочной железы в динамике беременности и лактации на фоне токсического гепатита // *Врачебное дело. Киев "Здоров'я"*, 2009. №7-8. Т. 94.
17. *Хасанов Б.Б.* Влияние хронического токсического гепатита на процессы лактации // *Морфология*, 2020. Т. 157. № 2-3. С. 226.
18. *Хасанов Б.Б., Зокирова Н.Б., Тухтаев К.Р.* Влияние токсического гепатита матери на структурно-функциональные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток молочной железы лактирующих крыс и тонкой кишки крысят в период молочного вскармливания // *Педиатрия*, 2021. Т. 4. С. 225-229.
19. *Хасанов Б.Б.* Особенности процессов лактации при экспериментальном токсическом гепатите // *Re-health journal.*, 2022. № 2 (14). С. 49-54.
20. *Хасанов Б.Б., Тухтаев К.Р.* Морфометрическая характеристика иммунокомпетентных клеток молочной железы при беременности и лактации // *Проблемы биологии и медицины*, 2001. Узбекистан, Самарканд. 3, 79.
21. *Abdullaev N.Kh., Karimov Kh.Ya.* Liver in case of intoxication with hepatotropic poisons. Т. : Medicine, 1989. 140 p.
22. *Bisceglie Adrian M.Di and Hoofnagle Jay H.* Hepatitis B virus replication within the human spleen // *Journal of clinical microbiology*, Dec., 1990. P. 2850-2852.
23. *Azizova F.X., Tuxtaev K.R., Khasanov B.B. et al.* Structural and functional properties of mesenteric lymph nodes under antigenic influence in early postnatal ontogeny // *Uzbekistan Medical Journal*, 1997. № 10-11. С. 14-16.
24. *Bahr M.J., Manns M.P.* Function of the immune system in liver cirrhosis // *Gastroenterol.*, 2001. Vol. 39. № 8. P. 601-607.
25. *Burtkhanovich K.B.* Extragenital Pathology and Immunocompetent Cells Relations of Lactating Breast Gland and Offspring Jejunum // *American Journal of Internal Medicine*, 2022. Т. 10. № 2. С. 28-33.
26. *Cun-Jing Zheng and others.* Spleen in viral Hepatitis-B liver fibrosis patients may have a reduced level of per unit micro-circulation: non-invasive diffusion MRI evidence with a surrogate marker // *SLAS Technology* 27 (2022) 187–194 // <https://doi.org/10.1016/j.slast.2022.01.002/>
27. *Iwakiri Y.* Pathophysiology of portal hypertension // *Clin Liver Dis.*, 2014; 18(2):281–91.
28. *Huang Na, Pu Ji Fan.* Spleen-Associated Effects on Immunity in Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis with Portal Hypertension // *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2019. Vol. 39. № 2 // <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0121>.
29. *Karimov K.I., Tukhtaev K.R., Khasanov B.B.* Effect of maternal toxic hepatitis on the functional characteristics of the lactation process // *Likars' ka sprava*, 2004. № 5-6. С. 68-71.
30. *Kashani A., Salehi B., Anghesom D. et al.* Spleen size in cirrhosis of different etiologies // *J Ultrasound Med.* 2015;34(2):233–8.
31. *Khasanov B.B.* Structural and functional features of the mammary gland in pregnancy and lactations on the background of toxic hepatitis // *Likars' ka sprava*, 2009. № 7-8. С. 94-97.
32. *Khasanov B.* Chronic toxic hepatitis and lactation processes // *The Scientific Heritage*, 2020. № 55-2. С. 40-41.
33. *Khasanov B.B.* Structural and functional features of immunocompetent breast cells glands during pregnancy and lactation in chronic hepatitis // *Psychology and Education*, 2021. Т. 58. № 2. С. 8038-8045.

34. *Khasanov B.B.* Experimental chronic toxic hepatitis and hematological features in the dynamics of mother's and the offspring lactation // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 2020. Т. 7. № 09. С. 1367-1373
35. *Khasanov B.B., Azizova F.Kh., Sobirova D.R., Azizova P. and others.* Toxic hepatitis of the female and the structural and functional formation of the lean intestine of of the offspring in the period breastfeeding // *NeuroQuantology*, 2022. (20)6. P. 3489-3496. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.neuroquantology.com/article.php?id=3853> <https://www.neuroquantology.com/> (дата обращения: 26.09.2022).
36. *Khasanov B.* Maternal toxic hepatitis //structural and functional, 2021.
37. *Khasanov B.B.* Peyer's patches' structural and functional features // *Annali d'Italia*, 2022. 34. P. 35-41. DOI: 10.5281/zenodo.7016722.
38. *Khasanov B.B.* The influence of extragenital pathology of the mother on the processes of fertility and the formation of the immune system of the offspring // *German International Journal of Modern Science*, 2022. 37. P. 17-24. DOI: 10.5281/zenodo.6954126.
39. *Liang Li and others.* The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets // *Transl Med* (2017) 15:111; DOI 10.1186/s12967-017-1214-8.
40. *Lorenz R., Endres S.* Clinical manifestation, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C in adults, 2017 Retrieved from <http://www.uptodate.com>. doi: 10.4103/0971-5916.195064.
41. *Tsochatzis E.A., Bosch J., Burroughs A.K.* Liver cirrhosis // *Lancet*. 2014; 383(9930):1749–61.
42. *Mueller S.N., Germain R.N.* Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system // *Nat Rev Immunol.*, 2009; 9(9):618–29.
43. *Tukhtaev N.K., Karimov Kh.Ya.* The cellular mtchanizms of the pancytopenia in the experimental liver pathology // *Turkish J.Surgery*, 1997. Vol. 13. № 6. P. 134.
44. *Tukhtaev K.R., Khasanov B.B., FKh A.* Structural and functional interrelations of immunocompetent cells in the mammary gland of lactating rats and in the small intestine of newborn rats during suckling period // *Morfologiya* (Saint Petersburg, Russia). 2003. Т. 124. № 6. С. 70-72.
45. *Yamada S., Morine Y., Imura S. et al.* Liver regeneration after splenectomy in patients with liver cirrhosis // *Hepatol Res*. 2016;46:443–9.