



СТАНОВЛЕНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ ПОТОМСТВА В ПЕРИОД РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА НА ФОНЕ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА МАТЕРИ

Султанова Д.Б.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Хронический гепатит является одним из распространенных заболеваний и нередко является причиной экстрагенитальной патологии у женщин фертильного возраста. Исследовано влияние хронического токсического гепатита самки крысы на рост и развитие селезенки потомства в период раннего постнатального онтогенеза. Установлено, что хронический гепатит матери приводит к выраженному отставанию становления селезенки в период чисто грудного вскармливания, переход крысят на смешанное питание оказывал положительное влияние на развитие структурно-функциональных зон селезенки.

Ключевые слова: *ранний постнатальный онтогенез, гепатит матери, развитие, селезенка, крысята.*

FORMATION OF THE SPLEEN OF THE OFFSPRING IN THE EARLY POSTNATAL ONTOGENESIS ON THE BACKGROUND OF TOXIC HEPATITIS OF THE MOTHER

Sultanova D.B.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

Chronic hepatitis is one of the common diseases, and is often the cause of extragenital pathology, among women of fertile age. The effect of chronic toxic hepatitis in a female rat on the growth and development of the spleen of offspring in the period of early postnatal ontogenesis has been researched. It was found that chronic maternal hepatitis leads to a pronounced lag in the formation of the spleen during the period of pure breastfeeding, the transition of rat pups to a mixed diet had a positive effect on the formation of structural and functional zones of the spleen.

Key words: *early postnatal ontogenesis, chronic maternal hepatitis, development, spleen, rat pups.*

ОНАНИНИНГ ТОКСИК ГЕПАТИТИ ТАЪСИРИДА АВЛОДЛАР ТАЛОҒИНИНГ ИЛК ПОСТНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗ ДАВРИДАГИ ШАКЛЛАНИШИ

Султонова Д.Б.

Бухоро давлат тиббиёт институти

✓ Резюме

Сурункали гепатит энг кенг тарқалган касалликлардан бири бўлиб, кўпинча туғиш ёшидаги аёлларда экстрагенитал патологиянинг сабаби ҳисобланади. Урғочи каламушлардаги сурункали токсик гепатитнинг илк постнатал онтогенез даврида авлод талогининг ўсиши ва ривожланишига таъсири ўрганилди. Сурункали она гепатитли каламушлардан туғилган авлодларда соф эмизиш даврида талоқ ривожланишининг сезиларли кечикишига олиб келиши, аммо лекин каламуш болаларининг аралаш овқатланишига ўтиши талоқнинг структур-функционал зоналари ривожланишига ижобий таъсир кўрсатиши аниқланди.

Калит сўзлар: *илк постнатал онтогенез, онанинг сурункали гепатити, ривожланиш, талоқ, каламуш болалари.*

Актуальность

Известно, что селезенка не принадлежит к числу жизненно важных органов, однако является наибольшим коллектором лимфоидной ткани в организме и выполняет важные гематологические и иммунологические функции, формируя генерализованный иммунный ответ всего организма на проникновение антигена, воспалительный процесс или любое другое нарушение гомеостаза организма [9]. В селезенке обеспечивается активный и весьма длительный контакт разнообразно детерминированных иммунологически компетентных клеток с антигенами, находящимися в крови, проходящей через селезенку [15, 17].

Наряду с этим, установлено, что селезенка является крупнейшим лимфоидным органом в организме человека и млекопитающих, вносящим весомый вклад в развитие и поддержание клеточного и гуморального иммунного ответа, врожденного и приобретенного иммунитета, количественный и качественный состав иммунцитов крови, лимфы и других лимфоидных органов [16,18]. Ее развитие в раннем постнатальном онтогенезе сопровождается взаимодействием и установлением связей между гемопоэтическими и стромальными клеточными популяциями многочисленных микроанатомических зон на территории органа. Лимфодеструктивное, лимфодегенеративное и лимфопролиферативное действие стресса способно изменить эти взаимоотношения и привести к продолжительному нарушению иммунного ответа [4,5]. Однако до сих пор не достигнуто полного понимания природы стромальных клеток селезенки, их происхождения, закономерностей распределения по субкомпартментам органа и механизмов влияния на лимфоидные клетки при стрессе; не определена природа фолликулярных дендритных клеток; не выяснены закономерности созревания и дифференцировки дендритных интердигитирующих клеток; существуют разногласия в понимании природы ретикулярных звездчатых клеток и т.д., что связало с недостатком исследований лимфоидной и стромальной архитектоники органов иммуногенеза, особенно в детском возрасте, и затрудняет понимание закономерностей становления эффективного иммунного ответа в раннем постнатальном онтогенезе [7].

Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия хронический гепатит все еще остается одним из распространенных заболеваний, и часто является причиной экстрагенитальной патологии, среди женщин фертильного возраста [6, 24]. Естественно, что, нарушение функционального состояния печени в период беременности и грудного вскармливания оказывает негативное влияние не только на организм матери, но и развивающегося потомства [2, 22, 23]. Вместе с тем, в доступной нам литературе, нам не удалось обнаружить работ посвященных исследованию влияния хронического материнского гепатита на становление селезенки потомства в период грудного вскармливания.

В связи с этим, **целью нашей работы** явилось изучение влияния экспериментального токсического гепатита матери на структурно-функциональное развитие селезенки потомства в период раннего постнатального онтогенеза.

Материал и методы

Эксперименты были проведены на 60 половозрелых самках белых беспородных крыс массой 130-150 г. Все животные, для исключения инфекционных заболеваний в течение двух недель находились в условиях карантина. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы (по 30 крыс в каждой): опытную и контрольную. Модель хронического токсического гепатита (ХТГ) получали с применением гелиотрина по общепринятой методике [1], путем еженедельного введения 0,05 мг гелиотрина на 1 г массы тела в течение 6 недель. Контрольная группа самок вместо гелиотрина получала стерильный физиологический раствор. Через 10 дней после последней инъекции к самкам подсаживали самцов. В дальнейшем наблюдали за течением беременности. Крысята были декапитированы под легким эфирным наркозом на 1, 3, 7, 15, 21 и 30-е сутки после рождения. Кусочки селезенки фиксировали в 12% нейтральном формалине и в жидкости Буэна, после соответствующей проводки заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для морфологических и морфометрических исследований. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ.

Результат и обсуждение

В результате нашего исследования установлено, что селезенка крыс в процессе постнатального роста претерпевает определенные структурно-функциональные перестройки. У новорожденных в течение первых суток после рождения паренхима селезенки в основном представлена красной пульпой. Снаружи орган покрыт тонкой соединительно-тканной капсулой, от которой внутрь органа отходят нежные прослойки соединительной ткани. В этот период постнатальной жизни селезенка крыс характеризуется наличием множества эритроидных клеток, находящихся на различных стадиях дифференцировки, диффузно распределенных лимфоидных клеток, гранулоцитов и мегакариоцитов, а также отсутствием сформированной белой пульпы. На 3-и сутки постнатального развития характеризуется относительным развитием клеточных компонентов красной пульпы, выраженными процессами тромбоцитопоэза и эритропоэза, появлением артерий мышечного типа и началом формирования лимфоидного аппарата селезенки. Для 7-ых суток постнатального развития характерны существенные перестройки стромы и паренхимы селезенки. В этот период происходит формирование ретикулярной основы органа, выраженное развитие сосудистой системы и дифференцировка красной и белой пульпы. На 15 сутки наблюдается дальнейшее становление стромы и паренхимы селезенки. Этот период характеризуется снижением темпов эритропоэза и тромбоцитопоэза в селезенке, и напротив интенсификация процессов лимфоцитопоэза и формирования белой пульпы органа. На 21 сутки постнатального онтогенеза наблюдается преимущественное развитие белой пульпы органа. При этом происходит увеличение числа и расширение диаметра лимфатических узелков. Следует отметить, что в лимфатических узелках. Как и в предыдущие сроки исследования, не четко выражены герминативные или светлые центры. Вместе с тем в каждом узелке в этот срок удается различить 3 зоны. Наряду с периаартериальной и маргинальной зонами в этот период идентифицируется промежуточная зона, располагающаяся между указанными зонами. Таким образом, на 21 сутки постнатального развития происходит формирование белой пульпы, где протекают процессы лимфоцито-, плазмацитопоэза и антителообразования. Одновременно с этим существенно снижается интенсивность эритропоэза и тромбоцитопоэза. Возрастание числа макрофагов в красной пульпе, вероятно, указывает на то, что в этом периоде селезенка начинает активно функционировать как орган кроветворения. Дальнейший рост органа сопровождается его количественными и качественными изменениями. К 30-м суткам постнатального развития селезенка приобретает структуру, характерную для селезенки взрослых животных.

Таблица 1

Влияние токсического гепатита матери на некоторые антропометрические показатели и массы селезенки крысят в динамике раннего постнатального онтогенеза ($\bar{X} \pm Sx$)

Исследуемые параметры	Гр. ж-х	Возраст животных (в сутках)					
		1	3	7	15	21	30
Масса крысенка, г	К	5,6 \pm 0,08	6,0 \pm 0,09	8,9 \pm 0,11	18,6 \pm 0,43	29,1 \pm 0,82	42,3 \pm 0,75
	О	5,1\pm0,11	5,3\pm0,13	8,1\pm0,12	16,9 \pm 0,42	26,8 \pm 0,55	34,7 \pm 1,14
Длина тела крысенка, мм	К	27,1 \pm 0,47	33,0 \pm 0,58	44,2 \pm 0,39	51,6 \pm 0,52	55,2 \pm 0,88	57,6 \pm 0,96
	О	23,9 \pm 0,43	27,1 \pm 0,52	36,4\pm0,48	41,5\pm0,52	47,6\pm0,82	51,6 \pm 1,05
Абсолютная масса селезенки, г	К	7,4 \pm 0,34	20,9 \pm 0,89	31,6 \pm 1,04	67,7 \pm 2,92	78,6 \pm 3,58	138,1 \pm 4,84
	О	8,3\pm0,36	16,0\pm0,45	22,9\pm0,69	71,9\pm3,12	119,6\pm4,13	181,6 \pm 4,25

Примечание: 1. условные сокращения Гр. ж-х – группа животных, К – контрольная, О – опытная;

2. жирным шрифтом выделены значения где различия достоверны относительно предыдущего срока при $P < 0,05$.

**Среднее количество и диаметр лимфатических узелков селезенки
крыс в динамике раннем постнатальном онтогенезе**

№	Исследуемый параметр	Гр. ж-х	Возраст крысенка в сутках			
			7	15	21	30
1	Среднее количество узелков	К	5,8±0,10	7,3±0,22	8,7±0,31	12,5±0,31
		О	4,7±0,11	6,2±0,13	7,6±0,24	12,3±0,25
2	Средний диаметр узелков	К	176,4±1,6	278,5±3,3	329,6±2,5	338,2±3,2
		О	160,4±1,8	261,3±2,6	322,3±3,2	335,8±2,9

Как показали результаты нашего исследования, представленные в таблице, ХТГ матери способствует отставанию в росте у потомства, выраженное в уменьшении массы тела на 1-3 сутки после рождения и длины тела животных, отмеченные на 7-14 сутки после рождения. Также установлено сначала уменьшение до 7 суток снижение массы, а затем на 15-21 сутки после рождения увеличение массы селезенки крысят (см. Табл. 1). Кроме того, при исследовании морфометрических параметров селезенки крысят опытной группы, установлено, уменьшение среднего количества и среднего диаметра лимфоидных узелков до 15 суток постнатального онтогенеза (см. Табл. 2).

Совсем иная картина наблюдалась при морфологических исследованиях селезенки крысят, рожденных от матерей с ХТГ, где отмечалась значительная задержка постнатального формирования структурно-функциональных зон. На 7-14-е сутки опытов паренхима лимфоидного фолликула состояла в основном из диффузной лимфоидной ткани без четких между красной и белой пульпой органа. Были значительно расширены субкапсулярные синусы. Отсутствие сформированных лимфатических фолликулов в этот период характерно для селезенки и как установлено другими исследователями для лимфатических узлов и Пейеровых бляшек [3, 10, 12, 25, 26]. На 14-е сутки у крысят опытной группы отмечалось только формирование небольших лимфоидных фолликулов, но их число диаметры были достоверно меньше и ниже таковых в селезенке у контрольной группы крысят. В контрольной группе в этот период выявлялись достаточно сформированные лимфатические фолликулы. Даже к 21-м суткам постнатального периода у крысят опытной группы лимфоидная ткань селезенки оставалась гипоплазированной, без четких границ различных структурных зон лимфатических фолликулов.

Анализируя полученные результаты, необходимо указать, что человек, как и многие виды млекопитающих приносит незрелорожденное потомство. Чтобы компенсировать эту иммунологическую незрелость, присущую периоду плода и новорожденного, а также первым месяцам жизни, природа разработала механизмы адаптивной защиты, обеспечиваемые матерью, представленные трансплацентарной передачей антител, факторов противоинфекционной резистентности в околоплодных водах, и после рождения, в молозиве и молоке. Поэтому для полноценного развития младенца, начиная с первых суток после родов, необходимы белковые компоненты: “основной пластический материал”, и, конечно же, легкоусвояемые углеводы молока матери. Кроме того, выявляется определенная динамика уровня гормонов в молоке, связанная с их участием в процессе метаболической адаптации новорожденных к внеутробному существованию и обуславливающая перестройку белкового, углеводного и жирового обмена в постнатальном периоде. Ферменты молозива и молока, поступающие при грудном вскармливании в организм новорожденного, также оказывают благоприятное влияние на процессы его адаптации, воздействуя на метаболизм белков и углеводов в кишечнике [8, 11, 13, 14, 19, 20, 26, 28]. Установлено, что у потомства крыс с хроническим гепатитом, наблюдается устойчивое снижение прироста массы тела, и отставание структурно-функционального развития тонкого кишечника [10, 21, 23]. Возможно, одной из причин способствующих этим изменениям в период лактотрофного питания является обнаруженное нами ранее уменьшение количества белка, углеводов и ферментативной активности молока. Уменьшение клеточных компонентов, по-видимому, является одним из

факторов, характеризующих снижение иммуномодулирующей функции молока. Кроме того, снижение количества макрофагов, моноцитов и лимфоцитов, способствующих с одной стороны, нарушению передачи адаптивного иммунитета. Также, как было указано в наших предыдущих исследованиях, значительно уменьшается поступление лизосом, липидных капель, присутствующих в этих клетках.

Известно, что постнатальное становление лимфоидной ткани зависит от многих внутренних и внешних факторов, среди которых исключительная роль отводится антигенам внешней среды. При экзогенном антигенном воздействии отмечено значительное ускорение формирования лимфатических фолликулов и дифференцировки их структурно-функциональных зон [7, 16, 27]. Однако, естественное формирование лимфоидной ткани под действием антигенов внешней среды может произойти лишь при условии нормального течения процессов эмбриональной закладки и внутриутробного развития органов иммунной системы. Несомненно, хронический гепатит, сопровождающийся рядом метаболических нарушений в организме, изменяет естественный ход эмбрионального развития органов и систем, в том числе и иммунной системы, а в частности и селезенки. Эти нарушения продолжают проявляться и в постнатальном периоде жизни. Наши данные свидетельствуют о существенной задержке постнатального становления селезенки системы при токсическом гепатите у матери.

Заключения

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что у крысят, рожденных от самок с хроническим гелиотринным гепатитом, происходит отставание структурно-функционального формирования селезенки в начальный период грудного вскармливания, переход крыс на смешанное кормление оказывает положительный эффект на развитии селезенки. Следовательно, лечебно-профилактические мероприятия для потомства, рожденного от матерей с токсическим гепатитом целесообразнее, было бы проводить, начиная с антенатального периода и продолжать в период грудного вскармливания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдуллаев, Н.Х. Печень при интоксикации гепатотропными ядами. / Н.Х.Абдуллаев, Х.Я.Каримов. - Ташкент.: Медицина. - 1989. - 140 с.
2. Авлод С., Усти В.У., Ривожланишининг ўзига хослиги. Искусственное вскармливание и особенности развития потомства, и становление надпочечников в раннем постнатальном онтогенезе (2020).
3. Афанасьева М.А. Развитие иммунной системы в онтогенезе крыс: нейроэндокринно-иммунные взаимодействия: /Автореф. дис. на соискание уч. степ. канд. биол. наук: спец. 03.00.17 «Физиология»/М. А. Афанасьева. – М., 2009. – 22 с.
4. Брюхин Г.В., Федосов А.А. Характеристика пролиферативной активности тимоцитов и лимфоцитов периферической крови потомства самок с хроническим экспериментальным поражением печени различной этиологии. //Морфология. 2006. – Том 129, №1. – С. 57-59.
5. Зайцев И.А. Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2017. – №5 (102). – С. 36-42. ISSN 2411-2852 www.kiai.com.ua
6. Зуфаров К.А., Тухтаев, К. Р. (1987). Органы иммунной системы. /М.: Изд-во ФАН.
7. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р., Хасанов Б.Б. Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток молочной железы в динамике беременности и лактации. //Морфология, (2003). 124(4), 74-79.
8. Кащенко С.А. и др. Строение селезенки белых крыс подсосного возраста //Таврический медико - биологический вестник 2013, том 16, №1, ч.1 (61). – С.104-106.
9. Отажонова А.Н., и др. (2011). Влияние тактивина на структурное состояние пейеровых бляшек в условиях хронического токсического гепатита. // Врач-аспирант, 45(2), 39-43.
10. Хасанов Б.Б. (2009). Структурно-функциональные особенности молочной железы в динамике беременности и лактации на фоне токсического гепатита. // Врачебное дело, Киев" Здоров'я", (7-8), 94.
11. Azizova F.X. and other. (1997). at al. Structural and functional properties of mesenteric lymph

- nodes under antigenic influence in early postnatal ontogeny. //Uzbekistan Medical Journal, (10-11), 14-16.
12. Baban B., Malik A., Bhatia J. and others. Presence and Profile of Innate Lymphoid Cells in Human Breast Milk. //JAMA Pediatr. 2018;172(6):594-596. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0148
 13. Burthanovich K.B. (2021). Structural and functional features of immunocompetent breast cells glands during pregnancy and lactation in chronic hepatitis. // Psychology and Education Journal, 58(2), 8038-8045.
 14. Cesta M. F. (2006b). Normal structure, function, and histology of the spleen. //Toxicol Pathol 34, 455–65.
 15. Elmore, S. A. (2012). Enhanced histopathology of the immune system: A review and update. //Toxicol Pathol 40, 148–56.
 16. George A. Parker and other. Histologic features of postnatal development of immune system organs in the sprague-dawley rat // Toxicologic Pathology. – 2015. – 43: 794-815, DOI: 10.1177/0192623315578720
 17. Georgountzou A. and N.G. Papadopoulos. (2017) Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. Front. Immunol. 11 August 2017 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00957>
 18. Karimov Kh.Ia. et all. Effect of maternal toxic hepatitis on the functional characteristics of the lactation process. //Likars'ka Sprava, Kiev, (5-6), 68.
 19. Khasanov B.B. (2021). Structural and functional features of immunocompetent breast cells glands during pregnancy and lactation in chronic hepatitis. //Psychology and Education, 58(2), 8038-8045.
 20. Kh, A. F., Kh, B. D., & Kh, A. (2001). Age-related structural and functional features of the small intestine of rats born from female rats with chronic toxic hepatitis. //Medical business, (1), 103-105.
 21. Khasanov B.B. (2020). Experimental chronic toxic hepatitis and hematological features in the dynamics of mother's and the offspring lactation. //European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 7(09), 1367-1373.
 22. Khasanov B. (2021). Maternal toxic hepatitis, structural and functional formation of the lean intestine of the offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis. //The Scientific Heritage, (78-2), 33-37.
 23. Shilova I.V., Ostankova Yu.V., Goryacheva L.G., Semenov A.V. HBV - infection in children with perinatal infection. Clinical report of familial hepatitis B. //Journal Infectology. 2021;13(3):120-124. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-120-124>
 24. Sultanova, D. (2021). The influence of mother's extragenital pathology on the formation spleens of offspring in the early period postnatal ontogenesis. The Scientific Heritage, (81-2), 47-49.
 25. Tukhtaev K.R. and other. (2003). 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), 124(6), 70-72.
 26. Volkov V.P. A new algorithm for the morphometric evaluation of the functional immunomorphology of the spleen. Universum: Meditsina i farmakologiya: elektronniy nauchniy zhurnal. 2015; 5–6 (18) [Electronic Resource]. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2341>. (date of access April 10, 2017).
 27. Zufarov K.A., and other. (2003). Quantitative and ultrastructural characteristics of immunocompetent cells in the mammary gland during pregnancy and lactation. /Morfologiya (Saint Petersburg, Russia), 124(4), 74-79.

Поступила 09.05.2022