

**ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ЛИМФОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ КИШЕЧНИКА**

Ш.Ж. ТЕШАЕВ, Д.А. ХАСАНОВА

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

**ИЧАКНИНГ ЛИМФОИД ТУЗИЛМАЛАРИГА ТУРЛИ ОМИЛЛАРНИНГ ТАЪСИРИ**

Ш.Ж. ТЕШАЕВ, Д.А. ХАСАНОВА

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси. Бухоро шаҳри

**THE EFFECT OF VARIOUS FACTORS ON THE LYMPHOID FORMATIONS OF THE INTESTINE**  
SH.J. TESHAEV, D.A. KHASANOVA

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

Актуальным представляется изучение компонентов иммунной системы, участвующих на всех этапах жизнедеятельности в защитных реакциях, обеспечивающих структурную и функциональную целостность организма. Одним из крупных периферических отделов иммунной системы является кишечечно-ассоциированная лимфоидная ткань. Иммунные структуры, ассоциированные со слизистой оболочкой - иммунологически активная ткань. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма ассоциированы со слизистой оболочкой кишки [10].

Первостепенным элементом иммунной защиты пищеварительного тракта является лимфоидная ткань кишечника, составляющая четверть всей массы иммунной системы, к числу которой относятся и лимфоидные узелки тонкой кишки [14, 17]. Значение лимфоидных органов тонкой кишки возрастает при биопсии, диагностике, трансплантации, цитодиагностике, гиперплазии лимфоидной ткани, энтеросорбции, эндоскопии и других врачебных вмешательствах в области гастроэнтерологии [5, 17]. Пищеварительная система занимает важное место во взаимоотношениях организма с внешней средой. На слизистую оболочку органов пищеварения воздействуют самые разнообразные вещества, входящие в состав пищи, и становится понятным, что не случайно слизистая оболочка и подслизистая основа имеют собственные лимфоидные образования, являющиеся органами иммуногенеза [19, 20]. Слизистая оболочка органов пищеварительной системы с одной стороны является барьерной структурой, препятствующей проникновению в организм различных агентов внешнего мира, а с другой стороны, участвует в обменных процессах между внешней и внутренней средой организма [5]. Из-за близости к микробиому и непосредственного контакта с пищей она постоянно подвергается воздействию как "нормальных", так и потенциально опасных антигенов [3]. Значительное место в иммунной системе организма занимают лимфоидные образования пищеварительной системы, в

частности тонкой кишки. Постоянно контактируя с большим количеством веществ и агентов внешней среды, а также факторов, влияющих на жизнедеятельность всего организма, тонкая кишка занимает центральное место среди органов пищеварения с ее многочисленными жизненно необходимыми функциями [5, 16, 21, 23].

При различных внешних воздействиях лимфоидные органы реагируют изменением количества лимфоцитов и лимфоидных структур, они адаптируются к экзогенным факторам (обезвоживание, физическая нагрузка, воздействия микробов и т.д.). Лимфатическая система, существуя как часть иммунной системы со своими капиллярами, сосудами выполняет важнейшие функции – удаляет из органов и тканей все чужеродные продукты, имеющиеся или появляющиеся в тканевой жидкости [27, 28]. На всем протяжении кишечника лимфатические ткани и их элементы представлены весьма широко. Они разнообразны по своему строению и функциям. Воздействие антигенов внешней среды является ключевым фактором в развитии защитных реакций против различных патогенных микроорганизмов и многих органических и неорганических веществ, в том числе канцерогенов [27]. С момента колонизации кишечника начинается формирование симбиотических связей между микрофлорой, эпителием и лимфоидной тканью [12]. Кишечник является основной зоной, где происходит сенсибилизация иммуноцитов, которые затем заселяют другие слизистые оболочки и служат отправной точкой для циркуляции клеток между различными органами. Иммунокомпетентные ткани пищеварительного тракта получили название лимфоидной ткани. Важнейшее свойство кишечника - феномен рециркуляции лимфоцитов. В результате рециркуляции лимфоцитов и клонирования иммунный ответ охватывает все слизистые ЖКТ [16, 21]. Клетки лимфоидных узелков кишечника имеют возрастные, локальные, органные особенности [12, 15, 20]. В гастроэнтерологической патологии, обусловленной нарушением функциони-

рования иммунной системы желудочно-кишечного тракта возросло значение морфологии и биопсии кишечника, как объективного показателя диагноза и лечения [11]. Недостаточно изучены в настоящее время морфофункциональные изменения иммунных структур в стенке тонкой кишки у экспериментальных животных, в частности, цитология купола, короны узелков и диффузной лимфоидной ткани [18]. Лимфатическая система тонкой кишки контролирует состав периферической лимфы, которая содержит огромное количество чужеродных веществ, всасываемых слизистой оболочкой органа [10]. Полифункциональность тонкой кишки определяет ее участие во многих процессах, сопровождающихся иммунными реакциями, индуцирующими восстановление. Учитывая миграционные способности лимфоидных клеток, расширяются их возможности в получении информации и взаимодействии с другими органами. Они способны обеспечить быструю смену программы нормального развития организма на резервную и наоборот [9].

Морфология лимфоидных образований и лимфатического русла для расшифровки современных аспектов гастроэнтерологии, иммунологии и лимфологии необходимы углубленные исследования макро- и микроскопической анатомии лимфоидных образований желудочно-кишечного тракта [13]. При проведении морфологических и морфометрических исследований брыжеечных лимфатических узлов в норме и при воспалении внутренних половых органов было отмечено увеличение площади вторичных лимфоидных узелков, их герминативных центров; паракортикальной зоны, изменение морфотипа узла [15].

Как известно лимфоидные образования органов пищеварения являются частью иммунной системы, осуществляющей иммунобиологический контроль за воздействием на организм факторов экзогенного и эндогенного происхождения [1, 18]. Значительный интерес представляет перестройка местных иммунных реакций, которая проявляется в формировании в слизистой оболочке (частично в подслизистой основе) мелких и более крупных (с центром размножения) лимфоидных узелков [14, 17]. Несмотря на значительный интерес и прогресс в изучении местного иммунитета желудочно-кишечного тракта, необходимо признать, что многие вопросы все еще остаются без ответа. Проведение дальнейших углубленных исследований иммунной системы желудочно-кишечного тракта чрезвычайно перспективно, как в фундаментальном, так и в практическом аспектах [16]. Эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта являются центральным компонентом иммунного ответа слизистой оболочки, участвуя как в индуктивных, так и в эффективных фазах. Энтероциты в кооперации с CD4+T-клетками участ-

вуют в гуморальных иммунных ответах вместе с JgA [60]. Эпителий защищен от крупных патогенов или частиц слоем муцина - гликопротеина, выделяемого из специализированной бокаловидной клетки эндотелия [11]. Они могут активировать или подавить секретирование противомикробных пептидов, цитокинов и [13].

Толщина мышечной оболочки тощей кишки у белых крыс составляет  $33,57 \pm 1,53$  мкм, причем циркулярный слой в два раза толще, чем продольный [23]. Лимфоидная ткань представлена агрегированными лимфоидными узелками, отдельными лимфоидными узелками и диффузными скоплениями. В тощей кишке отмечается увеличение площади ворсинок, но уменьшается их количество, что говорит о слабой всасывательной активности [26]. Диффузная лимфоидная ткань наиболее распространена в стенках пищеварительной и дыхательной систем, однако ее развитие и формирование недостаточно изучено [3].

В лимфоидной ткани различают 3 группы образований: межэпителиальные лимфоциты, лимфоциты и плазматические клетки [19]. Лимфоидная ткань в стенке пищеварительного тракта существует в четырех анатомических зонах: 1) лимфоциты, расположенные базально, между эпителиальными клетками слизистой оболочки - интраэпителиальные лимфоциты; 2) лимфоциты, расположенные в соединительной ткани собственного слоя слизистой оболочки-лимфоциты собственного слоя; 3) специфические скопления лимфоидных клеток в слизистой оболочке тонкой кишки в частности в тощей кишке - пейеровы бляшки; 4) солитарные лимфоидные фолликулы слизистой оболочки [11, 14].

У крыс преобладают диффузно рассеянные лимфоциты и единичные лимфоидные узелки, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Одиночно лежащие узелки имеют куполообразную форму, выступают в полость кишки, и слизистая оболочка вокруг них образует желобовидное кольцо, от дна которого формируются крипты [17]. У белой крысы имеются некоторые особенности развития лимфатической системы, выражающиеся в размерах, строении стенок сосудов, формах лимфангионов, конструкции капилляров, стволков, протоков, толщины мышечной оболочки [20]. Развитие лимфоидных узелков, макрофагов, лимфоцитов и лимфоидной ткани в собственной пластинке слизистой оболочки у белых крыс зависит от микробных антигенов. Макрофагов много в куполе лимфоидных узелков тонкой кишки крыс [24]. Являясь важным биологическим барьером, лимфоидные образования слизистых оболочек одними из первых взаимодействуют с генетически чужеродными веществами, в том числе, возбудителями инфекции [29].

Лимфоидные клетки являются оперативной подсистемой, обеспечивающей возможности изменчивости ткани и адаптации к условиям окружающей среды. Есть наглядные доказательства состоятельности лимфоцитов в запуске пролиферации, сопровождающей любые морфогенетические процессы и определяющие характер дифференцировки клеток [20]. Важную роль в саногенезе играет перестройка местных иммунных реакций на фоне благоприятных изменений в структурно-функциональной организации «гастроудоденальной» слизистой, в частности Т- и В-лимфоцитов с формированием лимфоидных узелков. Типы присутствующих Т-клеток широко варьируют по видам и состояниям болезни [27]. Лимфоциты собственного слоя хоть и изучались многими специалистами более интенсивно, чем интраэпителиальные лимфоциты, но данные о них весьма разрозненные и содержат много противоречий. Иммуноморфологическим особенностям лимфоцитов в норме и при патологии иммунной и лимфатической систем посвящены исследования [25]. Установлено что в слизистой оболочке тонкого кишечника человека их содержится до 11000 на мм. Среди лимфоцитов преобладают В-клетки, их численность более 50 %, содержащие поверхностный IgA. Оставшаяся часть В-лимфоцитов представлена клетками с поверхностными IgM и IgG. Т-лимфоциты тоже присутствуют, но об их подклассах практически ничего неизвестно, кроме того что они продуцируют антитела и могут проникать в слизистую кишки находящуюся в непосредственном контакте с бляшками [10].

Можно констатировать, что лимфоциты осуществляют контроль за постоянством клеточной численности, реагируя как на ее утрату, так и на избыток, располагая свойством ограничивать размножение клеток и уничтожать избыток. Контролируя процессы дифференцировки клеток, лимфоциты обеспечивают сохранность, их качественную сущность, определяя регуляцию гомеостаза и структурную целостность организма [2].

В современной литературе можно найти сведения и о том, что сложные углеводы разными путями участвуют в процессах регулирования иммунной реактивности и иммунной толерантности - как опосредованно через кишечную микробиоту, так и оказывая прямой иммуномодулирующий эффект, которые также способны связываться с рецепторами ассоциированной с кишечником иммунной ткани [24]. В результате воздействий на организм различных неблагоприятных факторов внешней среды защитные силы организма ослабевают, снижается иммунитет [18]. Одним из таких неблагоприятных факторов является радиация. Влияя на организм в целом и на отдельные его функции, облучение вызывает стойкие изменения органов иммунитета, системы

крови, и т. д. [25, 30]. Несмотря на значительное количество работ, как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных изучению влияния радиации на органы и ткани, до сих пор окончательно не уточнено влияние её на лимфоидную ткань кишечника и систему крови, имеющиеся данные противоречивы [30]. Анализ данных литературы показывает, что при ионизирующем облучении происходят тонкие и сложные механизмы нарушений в лимфоидных органах, требующие дальнейшего детального изучения для прогнозирования и возможной коррекции иммунологических и биохимических сдвигов [12, 25]. При этом именно такие иммунные сдвиги являются отражением воспалительного процесса [26].

В биологических системах внутри- и межсистемные взаимоотношения являются основными для равновесия иммунной регуляции. Сложная многокомпонентная организация иммунной системы и многообразие их уровней объясняет реакцию Т-хелперов и Т-супрессоров [18, 29].

При облучении снижается численность и относительное содержание лимфоидных клеток в более радиочувствительной популяции и параллельно растет число стромальных элементов в наиболее устойчивых к облучению лимфоузлах [12]. При исследовании отдаленных последствий однократного воздействия малых доз  $\gamma$ -облучения были отмечены морфофункциональные изменения в слизистой оболочке тощей кишки, характеризующиеся барьерным дисбалансом показателей светооптической плотности сиаломуцинового геля и щелочной фосфатазы в энтероцитах тучноклеточной популяции на фоне сильных корреляций, включающих во взаимодействие митотические клетки и интраэпителиальные лимфоциты, степень выраженности которых зависела от дозы и сроков наблюдения. О неблагоприятии гомеостаза информировала лимфоидная ткань образованием лимфоцитарного инфильтрата в эпителии и М-клеток, а также лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата в субэпителиальном слое с формированием лимфоидных узелков, констатирующих усиление антителогенеза [8].

Облучение мышей родителей в дозе 3,0 Гр изменяло структуру агрегированных лимфоидных узелков тонкой кишки потомства и снижало ее ответную реакцию на антигенное воздействие [14]. Наиболее выраженные изменения в клеточном составе агрегированных лимфоидных узелков тонкой кишки без восстановления его структуры наблюдались у мышей облученных в дозе 3,0 гр., в которой развивалось снижение реакций иммунной системы [13]. Циркулирующие лимфоциты участвуют в восстановлении клеточного состава облученных лимфатических узлов [22]. Поступление естественной флоры в значительном количестве сразу после рождения индуцирует его им-

мунологические реакции, а именно происходит расширение популяции внутриэпителиальных лимфоцитов и увеличение пролиферации клеток в криптах [25].

При дегидратации уменьшилась площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами. В одиночных и групповых лимфоидных узелках тонкой кишки изменилось соотношение клеток. На шестые и десятые сутки дегидратации доля макрофагов, лимфоцитов, клеток с фигурами митоза, тучных и плазматических клеток значительно уменьшалась в 1,4-4 раза, что указывало на угнетение иммунных реакций [19, 20].

В плане указанных данных литературы и клиники возрастает значение экспериментально-морфологического изучения иммунных лимфоидных образований тонкой кишки при дегидратации и улучшении их функций и структур под воздействием перфторорганических соединений.

Воздействие алкоголя в пренатальном периоде вызывало значительное изменение строения лимфоидных бляшек тонкой кишки потомства алкоголизованных крыс - это приводило к резким функциональным изменениям иммунного статуса [24]. Таким образом, пренатальное воздействие алкоголя вызывало значительные изменения строения групповых лимфоидных узелков тонкой кишки и могло привести к выраженным функциональным изменениям иммунного статуса [13].

Характеристика морфологических изменений групповых лимфоидных узлов нелинейных белых крыс, при испытании острого холодового стресса показала, что лимфоидные узелки не имели четких границ и герминативных центров. У всех животных этой группы в лимфоидной ткани наблюдались участки гибели лимфоцитов, коллагенизация соединительной ткани, ее избыточное образование. У части животных была отмечена редукция лимфоидной ткани в пейеровых бляшках [27].

В лимфоидных (пейеровых) бляшках тонкой кишки у крыс – самцов, по сравнению с контролем, при стрессе происходит ряд изменений в процентном соотношении малых лимфоцитов, гистохимических реакций и иммуннопролиферативных процессах. При стрессе в центрах размножения лимфоидных (пейеровых) бляшек у крыс с различной индивидуальной устойчивостью к стрессору происходят цитологические, гистологические и гистохимические изменения. Эти изменения проявляются в увеличении количества в 1,2-2,3 раза деструктивно измененных клеток, по сравнению с контролем [4].

В ворсинках кишки развивается выраженная реакция с индукцией многочисленных генов в энтероцитах и даже стимуляцией ангиогенеза [19]. Раскрытие механизмов интегрирования и

функционирования иммунной системы тонкой кишки имеет большое значение для понимания патогенеза различных поражений желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, лимфоидные клетки являются оперативной подсистемой, оперативно и адаптивно реагирующей, биологическая суть которой заключается в изменчивости тканей и адаптации ее к условиям изменившихся по разным причинам факторов внешней и внутренней среды. Между тем дальнейший прогресс в знаниях лимфатической системы вряд ли возможен без учета тех процессов, которые протекают вокруг лимфатических капилляров и в интерстиции [6, 7].

**Заключение.** Лимфоидная система, в первую очередь ответственная за организацию иммунитета индивида, занимает все большее место в современных исследованиях. Обзоры их результатов безусловно важны для развития представлений о лимфоидной системе и ее значении для науки. Однако трудно согласиться с мнением, что в науке может быть сформирован новый системный подход к лечению и рассмотрению лимфоидной системы как функционально важной единицы. И в плане завершенности процесса ее рассмотрения, и в плане предложенной формы: лимфоидная система не может не реагировать на различные экзогенные факторы.

Сегодня продолжается поиск иммуномодулирующей коррекции. А вот расшифровка связей лимфоидной системы с биостимуляторами представляет гораздо более перспективными для исследований при поиске устранения выше названных факторов. Это относится и к механизмам морфогенеза органов лимфоидной системы на любой стадии онтогенеза. В последние годы показано, что связи лимфатической и лимфоидной систем проистекают из связей их морфофункциональных, генетических основ: эти системы формируются вокруг сосудов соответственно лимфатического и кровеносного русел с их особенностями строения.

#### Литература:

1. Бабаева А.Г. Еще раз о морфогенетической, или строительной функции лимфоцитов // Вестник РАЕН. 2010. № 4. С. 70–74.
2. Бородин Ю.И. Лимфология как интегративная медико-биологическая наука // Вестник лимфологии.- 2011.-№2.-с.4-7.
3. Воронцова З.А., Зюзина В.В. Оценка иммунного статуса слизистой оболочки тощей кишки в модельном алгоритме эффектов g-облучения // Аллергология и иммунология. 2011.Т. 12, № 1. С. 59.
4. Воронцова З.А. [и др.] Радиопротекторы комбинированных и сочетанных воздействий гетероморфных тканей.//Журнал анатомии и гистопатологии.2014.Т.3,№3(11).С.28-32.

5. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Мейланова Р.Д. Морфология микроциркуляторного русла при ожоговом шоке и коррекции инфузией перфторана // Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 2013, т. 155, №1, с. 125-129.
6. Ковешников В. Г., Берест А. Ю. Влияние хронического воздействия ионизирующего излучения и глутамата натрия на морфогенез тимуса в эксперименте // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, - № 5. – С. 91-93.
7. Коненков В.И. Единство лимфатической, лимфоидной систем и соединительной ткани в поддержании постоянства внутренней среды организма // 4-й съезд лимфологов России.- М.-2011.- с.70-71.
8. Кривенцов М.А. Количественные изменения периферической крови крыс после облучения / М.А. Кривенцов, Е.Ю. Бессалова, Н.В. Девятова, В.Н. Куница, В.П. Воюцкий, В.В. Куница, О.И. Грязнова // «Зб. наук. праць V Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих учених і студентів». 3-4 березня. 2014. м. Житомир. - С. 343-346.
9. Мадиева М.Р., Мусайнова А.К., Жетписбаев Б.А., Узбекова С.Е., Жетписбаева Х.С. Изменения состояний лимфоидных органов иммуногенеза в позднем периоде после действия фракционированной дозы гамма излучения // Science & Health Care. - 2014. - Vol. 2. - P. 31-37.
10. Мелехин С.В., Чунарева М.В. Клеточный состав агрегированных лимфоидных узелков тонкой кишки у мышей первого поколения от облученных родителей // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 135.
11. Мелехин С.В., Чунарева М.В. Морфометрические особенности лимфоидной ткани тонкой кишки у мышей – потомства родителей, подвергнутых ионизирующему излучению // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 135.
12. Норматов Р. А., Марьяновская Ю. В. Лимфоидная ткань кишечника как основа иммунной системы пищеварительного тракта // Молодой ученый. - 2017. - №20. - С. 201-203.
13. Парахонский А.П., Полянский А.В. Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний при хронических гастроинтестинальных болезнях // Фундаментальные исследования, 2008, № 2, с.45-46.
14. Пожариская Т.Д., Смирнова О.Ю., Бобков П.С., Денисова Г.Н. Участие циркулирующих лимфоцитов в постлучевом восстановлении клеточного состава лимфатических узлов // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 163.
15. Пугач П.В. [и др.] Реакция лимфоидных бляшек тонкой кишки крыс на пренатальное воздействие алкоголя. // Морфология. 2008. Т. 133, № 2. С. 110.
16. Пугач П.В. Строение брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в норме и после пренатального воздействия этанола. // Морфология. 2010. Т. 138, № 6. С. 32-36.
17. Путалова И.Н., Токарева Е.П., Ощепкова О.В. Структурные изменения брыжеечных лимфатических узлов при воспалении внутренних половых органов в эксперименте. // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 168.
18. Сапин М.Р. Лимфатическая система и ее место в иммунных процессах // 4-й съезд лимфологов России.-М.,-2011.-с.133-134.
19. Сапин М.Р. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах // Морфология, 2012, т. 141, №3, с. 139.
20. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. // М.: Медицина, 171. Сапин М.Р. Иммунные функции лимфатической системы // Морфологические ведомости -2012, №3.- с.7-10.
21. Скопичев В. Г. Физиолого-биохимические основы резистентности животных / В. Г. Скопичев, Н. Н. Максимюк. С.-Петербург: изд-во «Лань», 2009. 352 с.
22. Смирнова О.Ю., Пожариская Т.Д., Надьярная Т.Н., Денисова Г.Н. Морфологические изменения различных групп лимфатических узлов при воздействии малых доз ионизирующего излучения// Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 192.
23. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009 – 352 с.
24. Хусанов Э.У., Дехканов Т.Д. Сравнительная морфология иммунных структур двенадцатиперстной кишки // Аллергология и иммунология, 2007, т.8, №1, с. 13-14.
25. Яковлева Л.М., Любовцева Л.А. Морфофункциональные изменения подвздошной кишки крыс при интоксикации этанолом // Морфология – 2012-т. 141- №1-с. 62-66.
26. Artis D: Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nat Rev Immunol. 2008, 8: 411-420. 10.1038/nri2316.View ArticlePubMedGoogle Scholar
27. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. Mucosal Immunol. 2011;4 (1):15-21. doi: 10.1038/ mi.2010.60.
28. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415-445. doi: 10.1146/ annurev-immunol-031210-101322.
29. Takemura N., Uematsu S. Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine // Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). 2016. № 1422. P. 181–188. DOI:10.1007/978-1-4939-3603-8\_17.
30. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. J Dev OrigHealth Dis. 2013;4(3):203-214. doi: 10.1017/s2040174412000712.