

УДК 612.41:612.111.2:[612.119+612.13]

О.В. МорозоваЗапорожский государственный
медицинский университет**РОЛЬ СЕЛЕЗЕНКИ В КООРДИНАЦИИ
СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ И
ЭРИТРОПОЭЗА****Ключевые слова:** эритропоэз,
спленомегалия, гиперспленизм,
ингибитор кроветворения.**Резюме.** На крысах линии Вистар изучалось участие селезенки в регуляции эритропоэза. Для этого воспроизводилась сплено-мегалия как путем перевязки вен селезенки, так и переливанием взвеси отмытых эритроцитов, что приводило к выраженному увеличению размеров селезенки, депонировавшей часть эритроцитов. Было показано, что в обоих случаях происходит угнетение эритропоэза за счет появления в плазме крови активного ингибитора: введение такой плазмы приводит к снижению активности кроветворения интактных крыс-реципиентов. Предполагается, что данный ингибитор угнетает кроветворение путем снижения образования эритропоэтина почками. Вероятно, что этот ингибирующий эффект обусловлен серотонином, концентрация которого в плазме крови повышалась.**Вступление**

В клинической практике уже давно и прочно закрепился термин гиперспленизм, под которым понимается увеличение селезенки (спленомегалия), как следствие затруднения оттока крови из селезенки, сопровождающееся развитием панцитопении. Наиболее часто такая вторичная спленомегалия развивается в результате затруднения оттока крови при циррозе печени (у 30-50% больных) [12]. При этом явление гиперспленизма, проявляющееся в том числе в панцитопении, наблюдается у более половины таких больных [11,18]. После удаления увеличенной селезенки, как правило, постепенно, но достаточно быстро, происходит улучшение показателей крови [11]. Поэтому одним из путей ликвидации ярко выраженного гиперспленизма у таких больных уже многие десятилетия продолжает оставаться спленэктомия, с различными ее модификациями и созданием анастомозов для оттока крови из селезенки, что представляет интерес в основном для хирургов [1,9,11,14]. Судя по современным публикациям, этот вопрос, также как и механизм развития панцитопении при спленомегалии, всё еще нуждается в уточнении. Как правило, акцент делается лишь на кровопотерях из расширенных вен и усиленном разрушении форменных элементов крови в застойной селезенке [13,15,16].

Уже давно известно, что самый простой способ экспериментального изучения проблемы частности селезенки к регуляции гемопоэза является ее удаление [2]. Однако полностью ответить на этот вопрос изучением кроветворения после одной лишь спленэктомии не представляется возможным, так как при этом одновременно исключается большая часть лим-

фоидной ткани организма, а также участие её в продукции многих цитокинов (интерлейкинов), обеспечивающих регуляцию развития кроветворных элементов костного мозга, иммунные механизмы [3,8,12]. Кроме того, после удаления селезенки исчезает один из важнейших органов разрушения эритроцитов и рециркуляции железа [4].

Как хорошо известно, нередко о функциональном назначении того или иного органа судят по его патологии. Поэтому вторым, на наш взгляд более действенным направлением экспериментального решения вопроса о роли селезенки в регуляции кроветворения является, как это в экспериментальных исследованиях нередко применяется - изменение активности органа. Мы прибегали к созданию спленомегалии путем перевязки ее вен, что приводит к затруднению оттока (экспериментальный аналог спленомегалии больных при циррозе печени), либо, воспроизведению эритроцитоза путем введения эритроцитарной массы, при которой селезенка резко увеличивается (более чем в два раза) за счет переполнения эритроцитами.

Цель исследования

Экспериментально установить роль селезенки в обеспечении взаимосвязи системы кровообращения и кроветворения.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 56 крысах линии Вистар, массой 200-250 г, полученных из питомника ИФТ АМН Украины. Задействовано несколько моделей экспериментов. 1-й группе животных под тиопенталовым наркозом

производили спленэктомию, 2-й - создавали спленомегалию путем перевязки вен селезенки. 3-й группе животных воспроизводили наиболее "чистую" спленомегалию без нарушения оттока крови из селезенки и поражения печени путем внутривенной инфузии 80% взвеси отмытых физиологическим раствором эритроцитов (3,5 мл/100 г массы животного). Части животных этой группы, за неделю до трансфузии эритроцитов, для лишения возможности депонировать излишки эритроцитов селезенку плотно обшивали капроном.

Кровь для исследования забиралась из хвостовой вены. Содержание эритроцитов, уровня гемоглобина определяли стандартными унифицированными методиками. Концентрацию ретикулоцитов крови определяли в мазках крови, окрашенных бриллиант-крезил блау, на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом в абсолютные величины. Концентрация серотонина определялась с

помощью оригинальной флюориметрической методики [18]. Статистическая обработка результатов производилась с применением статистического пакета лицензионной программы "STATISTICA for Windows 6.0".

Обсуждение результатов исследования

Перевязка вен селезенки, так же как и депонирование в ней части переливаемых эритроцитов, о чем свидетельствует почти двукратное увеличение ее массы (с 1,0-1,2 г до 2,0-2,5 г), приводила к ослаблению эритропоэза. Об ингибции эритропоэза свидетельствовало также резкое уменьшение концентрации ретикулоцитов с постепенным снижением содержания эритроцитов (табл. 1).

По-видимому, в плазме крови животных после перевязки вен селезенки и воспроизведения эритроцитоза, появляется активный фактор, приводящий к угнетению их эритропоэза. Об этом

Таблица 1

Динамика показателей крови после перевязки вен селезенки и переливания крови (M±m, n=10)

Показатели	Контроль	Дни после манипуляции			
		1	3	5	7
После перевязки вен селезенки					
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,95±2,2	6,3±5,3	6,01±4,2	5,95±2,3*	5,64±1,2*
Ретикулоциты, тыс/мм ³	220,2±4,4	205,0±12,5	112,1±10,6*	98,4±8,6*	56,2±3,4*
После трансфузии эритроцитов и лишения возможности депонировать кровь					
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3 ± 0,6	10,01 ± 0,6*	9,5 ± 0,5*	9,3 ± 0,7*	9,1 ± 0,6*
Ретикулоциты, тыс/мм ³	355,2 ± 30,8	275,1 ± 18,3	133,5 ± 15,6*	31,7 ± 11,3*	38,2 ± 5,8*
После трансфузии эритроцитов					
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,8 ± 0,2	9,3 ± 0,3*	9,6 ± 0,2*	9,5 ± 0,2*	8,7 ± 0,3*
Ретикулоциты, тыс/мм ³	415,2 ± 40,9	378,1 ± 28,3	154,6 ± 18,6*	51,1±15,3*	20,2 ± 6,7*

Примечание: (*) - достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к контролю

можно заключить на основании того, что введение сыворотки крови этих животных приводило к ингибции кроветворения реципиентов: о чем свидетельствовало снижение концентрации ретикулоцитов (табл. 2). В отличие от этого воспроизведение эритроцитоза на фоне лишения селезенки возможности депонировать излишки эритроцитов, несмотря на снижение активности эритропоэза, не приводило к появлению в крови таких животных активного ингибитора эритропоэза: после введения их сыворотки активность эритропоэза реципиентов не изменялась (концентрация ретикулоцитов оставалась на уровне

контрольных животных).

Таким образом, нами обнаружено, что увеличение селезенки (спленомегалия), как после перевязки ее вен, так и при депонировании излишка эритроцитов в условиях эритроцитоза, приводит к появлению эффекта гиперспленизма за счет образования активного ингибитора. Но, каков же механизм действия указанного ингибитора? Кроме того необходимо ответить на вопрос о том, участвует ли селезенка в физиологических условиях в регуляции кроветворения, или это происходит лишь при патологическом её увеличении, то есть - имеется ли функция "спле-

Таблиця 2

Концентрация ретикулоцитов в крови крыс-реципиентов /‰/ (M±m, n=10)

Животные – доноры сыворотки крови	Контроль	Через 72 часа после введения сыворотки крови
После перевязки вен селезенки	42, 4 ± 2,9	29,0 ± 1,44*
После воспроизведения эритроцитоза	44, 6 ± 1,9	12,6 ± 1,56*
Воспроизведение эритроцитоза после лишения возможности депонировать излишки крови	52,9 ± 2,8	49,6 ± 1,5

Примечание: (*) - достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к контролю

низма"? Для ответа на эти вопросы мы и воспользовались достаточно распространенной в экспериментальной гематологии моделью - воспроизведение посттрансфузионного эритроцитоза, возникающего при переливании взвеси эритроцитов. Как видно из представленных результатов, активный ингибитор появляется лишь при спленомегалии.

Мы полагаем, что данный ингибитор проявляет свой эффект благодаря угнетению образования эритропоэтина в почках, а не путем прямого блокирования костного мозга. Это мнение основано не только на ниже приведенных результатах, но и на том, что ранее, до разработки современного метода определения уровня эрит-

ропоэтина в крови, тестирование эритропоэтина производилось именно на полицитемичных животных: костный мозг таких животных весьма чувствителен к введению даже небольших концентраций эритропоэтина, содержащегося в сыворотке крови [5].

При этом оказалось, что концентрация серотонина в сыворотке крови возрастала и у животных с полицитемией, но гиперсеротонинемии не было после удаления селезенки или лишения ее возможности депонировать излишки введенных эритроцитов (табл. 3).

Таким образом, на основании комплекса приведенных результатов мы полагаем, что селезенка через свою депонирующую эритроциты

Таблиця 3

Концентрация серотонина (нмоль/л) в сыворотке крови крыс различных групп (M±m, n=8)

Группа животных	Концентрация серотонина
Контрольная	37,25±0,16
С эритроцитозом	40,44±1,12 ¹
После спленэктомии	33,81±0,38 ^{1,2}
Спленэктомированные с эритроцитозом	35,27±0,30 ²
Эритроцитоз при лишении селезенки депонирующей функции	35,37±0,42 ²

Примечание: (1) – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к контролю; (2) – по отношению к показателям крыс с эритроцитозом.

функцию является промежуточным органом взаимосвязи системы кровообращения и кроветворения. При увеличении в ней количества депонируемой крови (эритроцитов) она угнетает синтез эритропоэтина в почках, снижая тем самым образование новых эритроцитов. По нашему мнению этот механизм и может быть назван "спленизмом", который в случае механического затруднения оттока крови из нее и приводит к гиперспленизму.

Выводы

Селезенка, выполняя депонирующую функцию, обеспечивает взаимосвязь системы кро-

вообращения и эритропоэза. Участвуя в депонировании излишка эритроцитов в системе кровообращения, селезенка блокирует образование эритропоэтина, тем самым снижая новообразование эритроцитов. Указанный механизм и может быть назван "спленизмом". А чрезмерное повышение данной функции приводит к патологии - гиперспленизму. Угнетающим эритропоэз фактором, по-видимому, является серотонин, высокая концентрация в крови которого обнаружена при переполнении селезенки эритроцитами. Эритроцитоз крыс, селезенка которых лишена возможности депонировать излишки крови, не сопровождается появлением ингибитора эрит-

ропозитина.

Перспективы дальнейших исследований

Установленные нами новые механизмы патогенеза явления гиперспленизма, по-нашему мнению, требуют дальнейшего всестороннего изучения для понимания его роли в при других экспериментальных патологиях.

Литература. 1. Лапароскопическая спленэктомия у пациента с гиперспленизмом, вызванным циррозом печени / [И. Видмане-Озола, В. Бока, Е. Чунскис и др.] // Хирургия. - 2012. - №6. - С. 13-18. 2. Дымшиц Р.А. О гуморальной функции селезенки. / Дымшиц Р. А., Балдин Ю. П., Зудин В. С. // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1963. - №7. - С. 39-43. 3. Молдавская А.А. Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе / А.А.Молдавская // Успехи совр. естествознания. - 2009. - №2. - С. 15-18. 4. Павлов А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / Павлов А. Д., Моршакова Е. Ф., Румянцев А. Г. - Москва, "ГЭОТАР-Медиа" 2011- С. 300. 5. Филимонов В.И. Эритропоэз и остеогенез. Механизм угнетения эритропоэза при репаративном процессе в костной ткани. / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова // Физиол. ж. - 1991. - Т.37, №2. - С. 19-24. 6. Филимонов В.И. Роль селезенки во взаимодействии систем кровообращения и кроветворения. / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, С.В. Цапенко // Сб. Всес. конф. Физиология висцеральных систем. Санкт-Петербург. 1992. - С. 116-120. 7. Филимонов В.И. Патогенетическая роль серотонина в развитии анемий / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, И.Е. Сухомлинова // Запорожский медицинский ж. - 2008. - №5. - С. 70-73. 8. Шапкин Ю. Г. Селезенка и иммунный статус организма / Ю. Г. Шапкин, В.В. Масляков // Вестник хирургии. - 2009. - №2. - С. 52-56. 9. Partial splenic embolization as an alternative to splenectomy in hypersplenism-single center experience in 16 years / [Alzen G, Basedow J, Luedemann M et al.] // Klin. Padiatr. -2010. -Vol. 222, № 6. - P. 368-373. 10. Partial splenic embolization versus splenectomy for the management of hypersplenism in cirrhotic patients. / [Amin M.A., el-Gendy M.M., Dawoud I.E. et al.] / World J. Surg. - 2009. - Vol. 33, №8. - P. 1702-1710. 11. Spleno-renal distal and proximal shunts for hypersplenism due to hepatic cirrhosis. / [Bancu S., Borz C., Popescu G. et al.] // Chirurgia (Bacur). - 2007. - Vol. 102, № 6. - P. 665-668. 12. Cesta M/ F/ Normal structure, function and histology of the spleen/ M. F. Cesta // Toxicol Pathol. - 2006. - Vol. 34, №5, - P. 455-465. 13. Etiologic profile of hypersplenism at the University Hospital of Brazzaville. / [Elira Dokekias A., Boukoumou G.A., Malanda F. et al.] // Tunis Med. - 2008. - Vol. 86, № 5. - P. 441-446. 14. Splenectomy for Splenomegaly in Ivory Coast. Indications and Short Term Results. / [Kouadio K., Kouassi J., Ehua S. et al.] // Mali Med. - 2006. -Vol. 21, № 2, - P. 23-26. 15. Hematological changes following early ligation of splenic artery during splenectomy in shunt surgery for portal hypertension. / [Madhavan M., Vimalraj V., Selvakumar E. et al.] // Trop Gastroenterol. - 2012. - Vol. 33, № 1. - P. 51-54. 16. Splenomegale, hypersplenism and peripherie blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease. / [Olivera J. P., Valbuena C., Baldaia Modeira A., Fonseca E.] // Virchows Arch. - 2008. Vol. 453, № 3. - P. 291-300. 17.

Stepanova N.V. To the mechanism of serotonin inhibiting on erythropoietin biosynthesis. / Stepanova N.V., Filimonov V.I. / European Journal of Physiology. - Vol. 430, №4, 1995. - P. 175. 18. Декларацийний патент на корисну модель 6147, Україна, G01№33/48. Спосіб визначення серотоніну та мелатоніну в одній пробі біологічного матеріалу / Колесник Ю.М., Беленічев І.Ф., Ганчева О.В., Сухомлінова І.С. Заявлено 11.10.2004, опубліковано 15.04.2005; Бюл. №4.

РОЛЬ СЕЛЕЗИНКИ В КООРДИНАЦІЇ СИСТЕМ КРОВООБИГУ ТА ЕРИТРОПОЕЗУ

О.В. Морозова

Резюме. На щурах лінії Вістар вивчалася участь селезінки в регуляції еритропоезу. Для цього відтворювалася спленомегалія як шляхом перев'язки вен селезінки, так і переливанням суспензії відмитих еритроцитів, що призводило до вираженого збільшення розмірів селезінки, яка депонувала частину еритроцитів. Було показано, що в обох випадках відбувається пригнічення еритропоезу, за рахунок появи в плазмі крові активного інгібітора: введення такої плазми призводить до зниження активності кровотворення інтактних щурів-реципієнтів. Передбачається, що даний інгібітор пригнічує кровотворення шляхом зниження утворення еритропоетину нирками. Ми вважаємо, що цей інгібуючий ефект обумовлений серотоніном, концентрація якого в плазмі крові підвищувалася. Про інгібуючий вплив серотоніну свідчить його збільшення в тих шарах нирок, в яких розташовуються структури, що синтезують еритропоетин.

Ключові слова: еритропоез, спленомегалія, гіперспленізм, інгібітор кровотворення.

THE ROLE OF SPLEEN IN CO-ORDINATION OF BLOOD CIRCULATION AND ERYTHROPOIESIS

O. V. Morosova

Abstract. Splenic involvement in the regulation of erythropoiesis on Wistar rats was studied. For this purpose splenomegaly was both reproduced by ligation of the spleen veins and transfusion of slurry washed erythrocytes that lead to a pronounced increase of the spleen's size, with deposited a part of erythrocytes. It has been shown that in both cases the inhibition of erythropoiesis occurs at the expense of the active inhibitor in plasma: the introduction of such a plasma reduces the hematopoietic activity of intact rats- recipients. It is assumed that this inhibitor inhibits the formation of blood by reducing the production of erythropoietin by the kidneys. We believe that the inhibiting effect is caused by serotonin, which concentration in the blood plasma was increased.

Key words: erythropoiesis, splenomegaly, hypersplenism, inhibitor of hematopoiesis.

Zaporozhkye State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №3 (53).-P.95-98.

Надійшла до редакції 28.08.2015

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© О.В. Морозова, 2015