

УДК: 616.61-008.6-085.38: 433-091.8

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕСТРОЙКА СЕЛЕЗЁНКИ И
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ЭКСПРЕССИЯ CD-4 ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Ходжиева Нозима Шухратовна

(E-mail: nozimahodzieva@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0007-0118-5210>

*Бухарский государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино, ул. Гиждуванская, 23,
Бухара 200118, Республика Узбекистан*

Аннотация. Целью исследования явилась оценка иммуноморфологических изменений селезёнки и экспрессии CD-4-позитивных Т-хелперных лимфоцитов при экспериментальной почечной недостаточности, индуцированной химиотерапией. Исследование выполнено на 3- и 12-месячных белых беспородных крысах с применением иммуногистохимического метода. Установлено снижение плотности CD-4-позитивных клеток, нарушение архитектоники лимфоидных фолликулов и уменьшение активности герминативных центров. У животных старшей возрастной группы выявлено более выраженное снижение количества Т-хелперных лимфоцитов и интенсивности иммуногистохимической реакции. CD-4-позитивные клетки в красной пульпе располагались преимущественно периваскулярно. Полученные данные свидетельствуют о возраст-зависимом снижении функциональной активности Т-хелперного звена иммунитета и развитии инволютивных изменений селезёнки при экспериментальной почечной недостаточности.

Ключевые слова: экспериментальная почечная недостаточность; селезёнка; иммуноморфология; CD-4; Т-хелперные лимфоциты; иммуногистохимия; лимфоидная ткань; возрастные изменения; белые беспородные крысы.

Введение. Почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза организма, участвуя в регуляции водно-электролитного баланса, метаболизма и иммунных реакций. Развитие почечной недостаточности сопровождается системными нарушениями, затрагивающими различные органы, включая иммунную систему [5,2,11]. Химиотерапевтические препараты, применяемые в экспериментальных моделях, способны вызывать нефротоксические эффекты и приводить к развитию вторичных иммунологических нарушений [9,1].

Селезёнка является важнейшим периферическим иммунным органом,

обеспечивающим взаимодействие клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также участие в антиген-зависимой дифференцировке лимфоцитов [7,3]. Морфофункциональное состояние белой пульпы селезёнки отражает уровень иммунной реактивности организма и чувствительно реагирует на метаболические и токсические воздействия [7,3]. Иммуногистохимические методы позволяют объективно оценить распределение и функциональную активность Т-лимфоцитов в лимфоидных органах на тканевом уровне [10].

Популяция CD-4-позитивных Т-хелперных лимфоцитов является ключевым показателем состояния клеточного иммунитета, регулирующим кооперацию иммунных клеток и формирование адаптивного иммунного ответа [12,6]. Снижение экспрессии CD-4 рассматривается как маркер угнетения иммунной регуляции и нарушения иммунного гомеостаза [12,6]. Особый интерес представляет анализ возрастных особенностей иммунных изменений, поскольку процессы постнатальной инволюции лимфоидной ткани существенно влияют на иммунный ответ [8,4].

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых почечной недостаточности и иммунным изменениям, вопросы иммуноморфологической перестройки селезёнки при химиотерапевтически индуцированной нефропатии остаются недостаточно изученными [1,9]. Изучение экспрессии CD-4 в селезёнке при экспериментальной почечной недостаточности позволяет глубже понять механизмы иммунной дисрегуляции и адаптационно-компенсаторных процессов организма [12,6].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение иммуноморфологической перестройки селезёнки и особенностей экспрессии CD-4-позитивных Т-хелперных лимфоцитов при экспериментальной почечной недостаточности.

Цель исследования. Целью настоящего исследования является изучение иммуноморфологической перестройки селезёнки и особенностей экспрессии CD-4-позитивных Т-хелперных лимфоцитов в белых беспородных крыс при экспериментальной почечной недостаточности, индуцированной химиотерапией, с учётом возрастных особенностей распределения и функциональной активности клеток

Материалы и методы. В исследовании оценивались иммуноморфологические особенности селезёнки с использованием маркёров CD-4 и CD-20. CD-4 является мембранным маркером Т-хелперных лимфоцитов и отражает их активацию, дифференцировку и секрецию цитокинов. В селезёнке CD-4-позитивные клетки локализуются преимущественно в паракортикальной зоне белой пульпы и области periarteriolar lymphoid sheath (PALS). CD-20 экспрессируется на В-лимфоцитах, преимущественно в фолликулярной зоне

белой пульпы, и отражает состояние гуморального звена иммунитета.

В группу 12-месячных экспериментальных животных входило 26 крыс. Подготовленные иммуногистохимические препараты изучались с помощью микроскопа, а морфометрический анализ выполнялся с использованием программы QuPhat 4.4.0. Каждый препарат анализировался в 5 полях зрения при увеличении 200–400×. Доля положительно окрашенных клеток рассчитывалась в процентах от общего числа клеток в поле зрения. Экспрессия оценивалась следующим образом: до 20 % — низкая, 20–60 % — средняя, более 60 % — высокая.

Крыс 12-месячной группы (II группа) лечили паклитакселом в дозе 0,2 мг/кг внутривенно, совместно с 0,7 мл дистиллированной воды, с соблюдением правил асептики и антисептики. В ходе эксперимента контролировалось общее состояние животных, моторная активность и ритм дыхания. Полученные данные позволили оценить распределение CD-4 и CD-20, плотность положительных клеток и функциональную активность лимфоидной ткани селезёнки.

Результаты. Иммуногистохимическое исследование селезёнки белых беспородных крыс показало выраженные возраст-зависимые изменения популяции CD-4-позитивных Т-хелперных лимфоцитов при экспериментальной почечной недостаточности, индуцированной химиотерапией.

У 3-месячных животных лимфоидные фолликулы белой пульпы имели относительно целостную архитектуру, герминативные центры были четко выражены и активно функционировали. Распределение CD-4-позитивных клеток было равномерным, с умеренной локализацией в мантии и маргинальной зоне. Морфометрический анализ показал общее количество клеток 2910, из которых 726 были CD-4-позитивными, что соответствовало 24,94 % положительной экспрессии на площади 531 258 μm^2 . Иммуногистохимическая реакция имела мембраноцитоплазматический тип, интенсивность окрашивания была стабильной, отражая высокую функциональную активность Т-хелперного звена иммунитета.

У 12-месячных крыс отмечалось значительное снижение плотности CD-4-позитивных клеток. Лимфоидные фолликулы были частично деградированы, герминативные центры уменьшены и экспрессировали CD-4 в слабой и неравномерной степени. В мантии и маргинальной зоне CD-4-позитивные клетки распределялись парократно, формируя небольшие скопления. В красной пульпе наблюдались единичные периваскулярные CD-4-позитивные клетки. Морфометрический анализ показал статистически значимое снижение доли CD-4-позитивных клеток по сравнению с 3-месячной группой ($p < 0,05$), что указывает на возраст-зависимую инволюцию лимфоидной ткани и снижение функциональной активности Т-хелперного звена.

Дополнительно выявлено, что старшие животные демонстрировали признаки дисрегуляции гуморального ответа: снижение кооперации CD-4-позитивных клеток с В-лимфоцитами в маргинальной зоне, что косвенно указывает на ослабление антиген-зависимого иммунного ответа. Эти данные подтверждают, что экспериментальная почечная недостаточность не только нарушает морфологию селезёнки, но и приводит к функциональному угнетению клеточного иммунитета, особенно у животных старшего возраста.

Заключение. Экспериментальная почечная недостаточность, индуцированная химиотерапией, сопровождается выраженной иммуноморфологической перестройкой селезёнки у белых беспородных крыс. Наблюдается снижение плотности и неравномерное распределение CD-4-позитивных Т-хелперных лимфоцитов, частичная деградация лимфоидных фолликулов и снижение активности герминативных центров, особенно у 12-месячных животных.

Полученные данные свидетельствуют о возраст-зависимом снижении функциональной активности клеточного звена иммунитета при почечной недостаточности и подчеркивают важность учета возрастного фактора при изучении иммунных нарушений. Иммуногистохимическая оценка экспрессии CD-4 может служить информативным критерием для анализа нарушений иммунной регуляции при хронической почечной недостаточности.

Использованная литература:

1. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1010–1016.
2. Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(5):255–265.
3. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):455–465.
4. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin. *Front Immunol.* 2018;8:1960.
5. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1526–1533.
6. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4+ T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:925135.
7. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(8):606–616.
8. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol.* 2018;19(1):10–19.
9. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1713–1721.
10. Ramos-Vara JA, Miller MA. When tissue antigens and antibodies get along: revisiting immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 2014;51(1):42–87.
11. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216–1233.
12. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:445–489.