

ТАЖРИБАДА ФРЕЙНД АДЪЮВАНТИ МИКОБАКТЕРИЯЛАРИ ТАЪСИРИНИНГ ТИМУС ВА ТАЛОҚНИНГ МОРФОЛОГИК ВА МОРФОФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИГА ТАЪСИРИ



Тоиров Ойбек Алиевич

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКОБАКТЕРИЙ АДЪЮВАНТА ФРЕЙНДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА И СЕЛЕЗЁНКИ

Тоиров Ойбек Алиевич

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

THE EFFECT OF FREUND'S ADJUVANT MYCOBACTERIA ON THE MORPHOLOGICAL AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE THYMUS AND SPLEEN IN EXPERIMENT

Toirov Oybek Alievich

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: info@bdti.uz

Резюме. Иммуни тизимнинг марказий аъзоси тимус ва периферик аъзоси талоқда микобактериал таъсир натижасида юзага келадиган морфологик ва морфофункционал ўзгаришлар замонавий тиббиёт морфологиясининг долзарб муаммоларидан биридир. Микобактериялар сақловчи Фрейнднинг тўлиқ адъюванти (CFA) сурункали иммун-яллигланиш жараёнларини моделлаштиришнинг классик воситаси бўлиб, у лимфоид аъзоларда яққол қайта қурилишни келтириб чиқаради. Мазкур адабиётлар шарҳида Фрейнд адъюванти микобактерияларининг тимус ва талоқ гистоморфологик тузилиши ҳамда функционал ҳолатига таъсири, шунингдек бу таъсирнинг иммунпатогенетик, апоптотик ва морфометрик механизмлари умумлаштирилган. Шарҳда тимусдаги акцидентал инволюция, тимоцитлар апоптози, талоқда гранулематоз реакция, оқ ва қизил пульпаннинг қайта тузилиши, CD3, CD20, CD68 ва Caspase-3 иммуногистокимёвий маркёрлари, ёшга боғлиқ реактивлик ҳамда тимус–талоқ ўзаро алоқадорлиги каби замонавий йўналишлар кўриб чиқилган.

Калим сўзлар: Фрейнд адъюванти, микобактериялар, тимус, талоқ, акцидентал инволюция, гранулематоз яллигланиш, иммуногистокимё, CD3, CD20, CD68, Caspase-3, морфометрия.

Abstract. Morphological and morphofunctional changes of the central (thymus) and peripheral (spleen) organs of the immune system under mycobacterial influence represent a topical problem of modern morphology. Complete Freund's adjuvant (CFA), containing mycobacteria, is a classical tool for modelling chronic immune-inflammatory processes and induces pronounced remodelling of lymphoid organs. This review summarizes the effect of Freund's adjuvant mycobacteria on the histomorphological structure and functional state of the thymus and spleen, as well as the immunopathogenetic, apoptotic and morphometric mechanisms of this effect. Accidental thymic involution, thymocyte apoptosis, granulomatous reaction and remodelling of the splenic white and red pulp, the immunohistochemical markers CD3, CD20, CD68 and Caspase-3, age-related reactivity and the thymus–spleen interrelationship are considered.

Keywords: Freund's adjuvant, mycobacteria, thymus, spleen, accidental involution, granulomatous inflammation, immunohistochemistry, CD3, CD20, CD68, Caspase-3, morphometry.

Кириш. Иммуни тизими организмнинг ички гомеостазини сақлаш, ташки ва ички антигенларга нисбатан специфик ҳамда носпецифик жавобни шакллантириш, ўз тўқималарига толерантликни таъминлаш каби ўзаро боғлиқ вазифаларни бажаради. Ушбу тизимда тимус марказий лимфоид аъзо сифатида Т-лимфоцитларнинг дифференциацияси, мусбат ва манфий селекцияси ҳамда марказий иммунологик толерантликни шакллантирса, талоқ

қон орқали келадиган антигенларни таниб олиш, периферик Т- ва В-хужайравий жавобларни ташкил этиш, гуморал иммунитет ва моноклеар-фагоцитар тизим фаолиятини мувофиқлаштиради [20, 24, 30, 34]. Шу сабабли инфекция, аутоиммун ва тизимли яллигланиш жараёнларида айнан тимус ва талоқнинг морфологик ҳолати организм иммун реактивлигининг интеграл кўрсаткичи сифатида қаралади.

Микобактериал антигенлар юкори иммуногенликка эга бўлиб, туғма иммунитет рецепторларини фаоллаштириши, макрофаг ва дендрит хужайраларнинг функционал фенотипини ўзгартириши, Th1/Th17 типдаги адаптив жавобни кучайтириши билан ажралиб туради [6, 11, 17]. *Mycobacterium tuberculosis* ва бошқа микобактериялар билан боғлиқ касалликларда лимфоид аъзоларга таъсир фақат патогеннинг бевосита инвазияси билан эмас, балки узоқ давом этувчи цитокинемия, гипоталамо-гипофизар-буйрак усти беzi ўки фаоллашуви, глюкокортикоидлар таъсири, азот оксиди метаболизми, оксидловчи стресс ва дастурланган хужайра ўлими механизмлари орқали ҳам юзага келади [4, 7, 21, 27]. Бу ҳолат тимусда акцидентал инволюция ва тимоцитлар деплецияси, талокда эса оқ ва қизил пульпа нисбатининг ўзгариши, макрофагал реакция ва лимфоид гиперплазия кўринишида намоён бўлиши мумкин.

Фрейндининг тўлиқ адъюванти (Complete Freund's Adjuvant, CFA) сурункали иммун-яллиғланишни экспериментал моделлаштиришда кенг қўлланадиган классик иммунологик воситадир. У минерал мойли эмульсия ва иссиқлик билан инактивация қилинган микобактериялардан таркиб топиб, бир вақтнинг ўзида антиген депоси ва кучли туғма иммун стимулятор вазифасини бажаради [6, 11]. CFA ёрдамида экспериментал артрит, миокардит, энцефаломиелит ва бошқа аутоиммун-яллиғланиш моделларини чақириш мумкин; бунда адъювантнинг ўзи ҳам лимфоид аъзоларда сезиларли морфофункционал қайта қурилишни юзага келтириши мумкин [15, 17, 23].

Мазкур адабиётлар шарҳининг мақсади - Фрейнд адъюванти таркибидаги микобактериал компонентларнинг тимус ва талокқа таъсирини морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий ва иммунопатогенетик нуқтаи назардан тизимлаштириш, мавжуд экспериментал маълумотларни ўзаро солиштириш ҳамда келгусида комплекс морфологик тадқиқот учун асосий баҳолаш мезонларини илмий жиҳатдан белгилашдир. Таҳлилда асосан сўнгги 10–15 йил ичидаги тадқиқотлар билан бир қаторда, тимус-талок функционал боғлиқлигини асослаган классик фундаментал ишлар ҳам ҳисобга олинди [26, 36].

Фрейнд тўлиқ адъювантининг таркиби ва иммунобиологик таъсир механизмлари. Фрейнд адъювантининг иммунологик таъсири икки асосий таркибий қисмнинг синергиясига боғлиқ. Биринчидан, минерал мой-сув эмульсияси антигенни инъекция жойида узоқ муддат ушлаб туради ва унинг лимфатик тизимга босқичма-босқич чиқишини таъминлайди. Иккинчидан,

CFA таркибидаги инактивация қилинган микобактериялар хужайра деворининг мурамилдипептидлар, липоарабиноманнан, липопротеинлар ва бошқа паттерн-молекулалари орқали туғма иммунитетни кучли рағбатлантиради. Ушбу молекулалар Toll-like ва NOD-сингари рецепторлар орқали макрофаглар, нейтрофиллар ва дендрит хужайраларда сигнал каскадларини фаоллаштиради; натижада IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-12 ва бошқа провоспал медиаторлар ишлаб чиқарилиши ортади [6, 11, 17].

Dubé ва ҳаммуаллифлар микобактериал молекуляр паттернларни синтетик равишда қўллаб, CFA таъсирининг муайян қисмини қайта ҳосил қилиш мумкинлигини кўрсатганлар [11]. Бу кузатув адъювант самарасининг асосий детерминантларидан бири айнан микобактериал компонент эканини тасдиқлайди. Бирок тўлиқ адъювант таъсири ягона молекулага боғлиқ эмас: антиген депоси, маҳаллий гранулематоз яллиғланиш, антиген-презентациянинг узайиши ва тизимли цитокин реакцияси биргаликда барқарор иммун стимуляцияни шакллантиради. Шу боис CFA моделини “фақат маҳаллий яллиғланиш” сифатида талқин қилиш тўғри эмас; у лимфоид аъзолар архитектураси ва хужайра популяцияларига таъсир кўрсатувчи тизимли иммунологик стресс модели ҳисобланади.

CFA билан индукция қилинган экспериментал аутоиммун касалликларда Th1 ва Th17 йўналишидаги Т-хужайравий жавобнинг кучайиши, миелоид хужайралар экспансияси ва IL-6 га боғлиқ сигналлар муҳим аҳамиятга эга. Масалан, Fontes ва ҳаммуаллифлар экспериментал аутоиммун миокардит моделида CFA таъсирида дастлабки босқичда талокда IL-6 ишлаб чиқарилиши ва миелоид хужайралар улуши ортганини кўрсатган [15]. Бу маълумотлар адъювантнинг периферик лимфоид аъзоларда антигенга специфик жавобдан олдин ҳам микромуҳитни “иммунологик тайёр” ҳолатга келтиришини кўрсатади.

Бирламчи ва такрорий CFA таъсирида яллиғланиш интенсивлиги бир хил бўлмаслиги мумкин. Matyushkin ва ҳаммуаллифлар каламушларда бирламчи ва иккиламчи иммун реакция шароитида CFA чақирган яллиғланишни солиштириб, иммун тизимнинг олдинги сенсibiliзацияси кейинги морфологик реакциянинг кучлилиги ва давомийлигига таъсир қилишини кўрсатган [23]. Бу ҳолат эксперимент режалаштиришда адъювант дозаси, юбориш усули, такрорий инъекциялар сони ва ҳайвон ёшини қатъий стандартлаштириш зарурлигини кўрсатади.

Тимуснинг нормал морфологияси ва функционал микромуҳити. Тимус эпителиал стромага эга бўлган марказий лимфоид аъзо бўлиб, ташқи капсуладан ажралган бўлакчалардан

ташкил топади. Ҳар бир бўлакчада тимоцитларга бой пўстлоқ модда ва нисбатан оч рангли мағиз модда фарқланади. Пўстлоқ зонада кўп сонли CD3+ ривожланаётган Т-хужайралар, кортикал тимус эпителиал хужайралари, макрофаглар ва дендрит хужайралар ўзаро таъсир қилади. Медуллада эса етилган Т-хужайралар, медулляр эпителиал хужайралар, Гассал таначалари ва толерантликни таъминловчи антиген-презентация тизими устунлик қилади [30, 34].

Тимусдаги морфологик зоналик функционал зоналик билан тўлиқ уйғун: пўстлоқда TCR генларининг қайта тузилиши ва мусбат селекция, кортико-медулляр чегара ҳамда медуллада эса манфий селекция ва регулятор Т-хужайралар шаклланиши кечади. Шунинг учун пўстлоқ модданинг қалинлиги, кортико-медулляр индекс, лимфоцитлар зичлиги ва эпителиал строманинг бутунлиги тимус функционал резервини баҳолашда муҳим морфометрик мезонлардир [18, 30, 31].

Тимус ривожланиши ва гомеостазида FOXP1, Notch сигнал йўли, IL-7, IL-33 ва бошқа молекуляр омиллар қатнашади. Notch сигнализациясининг тимус эпителиал хужайраларидаги аҳамияти García-León ва ҳаммуаллифлар ишларида кўрсатилган [16]. Xu ва ҳаммуаллифлар IL-33 нинг тимус инволюцияси ва наив Т-хужайра қариши билан боғлиқ механизмларга таъсирини кўрсатган [40]. Бу молекуляр тизимлар стромал микромуҳитни сақлашда ва ташқи яллиғланиш стрессларига жавобда муҳим бўлгани учун, микобактериал адьювант таъсирида кузатиладиган морфологик ўзгаришларни фақат лимфоцитлар сонининг камайиши билан чеклаб талқин қилиш етарли эмас.

Замонавий қарашларга кўра, тимус мутлак “иммунологик тинч” аъзо эмас. Kreslavsky тимусда физиологик шароитнинг ўзида кўплаб яллиғланиш сигнал тармоқлари базал даражада фаол эканини ва бу ҳолат “яллиғланган ўзлик” антигенларига толерантликни шакллантиришга хизмат қилиши мумкинлигини таъкидлайди [19]. Демак, CFA сингари кучли иммун стимул таъсирида тимусдаги ички сигнал мувозанатининг бузилиши функционал селекция жараёнларига ҳам таъсир кўрсатиши эҳтимолдан ҳоли эмас.

Микобактериал таъсирда тимуснинг акцидентал инволюцияси. Инфекция билан боғлиқ тимус атрофияси кўплаб бактериал, вирусли ва паразитар касалликларда кузатиладиган умумий патоморфологик феномендир [21]. Унинг асосий белгиларидан бири пўстлоқ моддада тимоцитлар сонининг кескин камайиши, кортико-медулляр чегаранинг ноаниқлашиши, бўлакчалар ҳажмининг кичрайиши ва тимус массасининг пасайишидир. Бу жараён физиологик ёш инволюциясидан тезлиги, қайтарувчанлиги ва яллиғланиш-стресс

омиллари билан боғлиқлиги жиҳатидан фарқ қилади.

Mycobacterium avium модели тимуснинг микобактериал инфекцияга жавобини ўрганишда муҳим экспериментал асос ҳисобланади. Borges ва ҳаммуаллифлар прогрессив тимус атрофиясида глюкокортикоидлар ва IFN- γ таъсирида фаоллашган макрофаглар томонидан синтез қилинадиган азот оксиди ўртасидаги функционал боғлиқликни кўрсатган [7]. Кейинги тадқиқотларда IFN- γ /iNOS ўқи суяк кўмиги ва тимусдаги хужайравий ўзгаришларнинг муҳим механизми сифатида тасдиқланган [4]. Бу маълумотлар микобактериал таъсирда тимус атрофияси фақат инфекцион агентнинг тўғридан-тўғри цитотоксик таъсири эмас, балки эндокрин ва иммун медиаторлар ўртасидаги мураккаб синергизм натижаси эканини кўрсатади.

Экспериментал CFA моделида тирик микобактериялар бўлмаса-да, микобактериал паттернлар кучли цитокин жавобини чақириши туфайли тимусда ўхшаш стресс-индуцирланган реакциялар юзага келиши мумкин. Шу нуқтаи назардан тимус массаси ва умумий майдонидан ташқари, пўстлоқ майдони, медулла майдони, кортико-медулляр индекс, бўлакчалар диаметри ва тимоцитлар оптик зичлигини морфометрик баҳолаш муҳимдир. Ушбу кўрсаткичларни назорат, эрта, ўрта ва кеч муддатларда таққослаш реакциянинг фазавий динамикасини очиб бериш имконини беради.

Тимус атрофияси иммун функционал оқибатларга ҳам эга. Наив Т-лимфоцитлар экспортининг камайиши периферик Т-хужайра репертуарини чеклайди, инфекция ва аутоиммун реакцияларга жавобни ўзгартиради. Ёшга боғлиқ инволюцияда ҳам шу механизм иммуносенесенс ва “инфламмэйжинг” билан боғланган [13, 35]. Шунинг учун адьювант моделида ёш омилни эътибордан четда қолдириш морфологик натижаларни нотўғри талқин қилишга олиб келиши мумкин.

Тимоцитлар апоптози ва дастурланган хужайра ўлими механизмлари. Тимусда лимфоцитлар селекцияси физиологик шароитда ҳам юқори даражадаги апоптоз билан кечади: ривожланаётган тимоцитларнинг катта қисми мусбат селекциядан ўта олмани ёки ўз антигенларига юқори аффинлик кўрсатгани учун йўқ қилинади. Аммо инфекция ёки кучли иммунологик стресс шароитида бу физиологик жараён патологик даражада кучайиб, пўстлоқ зонада тимоцитлар деплециясига олиб келиши мумкин. Апоптознинг ташқи йўли Fas/TNF-рецепторлар ва каспаза-8 орқали, ички митохондрияли йўли эса Bcl-2 оиласи оксиллари, цитохром с ва каспаза-9 орқали фаоллашади; икки йўл ҳам ижрочи каспаза-3 фаоллашувида туташади.

Микобактериал моделларда тимоцитлар апоптозининг кучайиши глюкокортикоидлар, IFN- γ , NO ва яллиғланиш медиаторлари билан боғлиқ [4, 7, 27]. Шу билан бирга, каспаза-3 ифодаси ҳар доим тўғридан-тўғри хужайра йўқолиши даражасига мутаносиб бўлмаслиги мумкин. Бу ҳолат апоптознинг вақтга боғлиқ босқичлилиги, каспазага боғлиқ бўлмаган йўллар ва макрофаглар томонидан тез фагоцитоз қилиниши билан изоҳланади. Шунинг учун Caspase-3 иммуногистокимёвий маркёрини гистологик морфометрия ва заруратда TUNEL сингари қўшимча усуллар билан бирга талқин қилиш мақсадга мувофиқ.

Qian ва ҳаммуаллифлар янги туғилган ва катта ҳайвонлар тимусида иммуногистокимёвий кўрсаткичларни солиштириб, ёш билан боғлиқ хужайравий таркиб ва апоптоз маркёрлари ўзгаришини кўрсатган [31]. Zhang ва ҳаммуаллифлар ҳам тимус морфологияси ва оқсил экспрессиясининг ёшга боғлиқ фарқларини қайд этган [41]. Бу маълумотлар экспериментал гуруҳларни бир хил ёш ва жинс бўйича шакллантириш, Caspase-3 натижаларини эса ёшга хос фон экспрессияси билан солиштириш зарурлигини кўрсатади.

Талокнинг нормал архитектураси ва иммунологик вазифалари. Талок энг йирик иккиламчи лимфоид аъзо бўлиб, морфологик жиҳатдан оқ пульпа, қизил пульпа ва улар ўртасидаги маргинал зонадан ташкил топади [20, 24]. Оқ пульпанинг периартериал лимфоид қобиғи асосан Т-лимфоцитлардан, лимфоид фолликулалар В-лимфоцитлардан иборат; фаол иммун жавобда фолликулаларда герминатив марказлар шаклланади. Маргинал зона қондан келган антигенларни тутиб қолиш ва антиген-презентация учун муҳим интерфейс ҳисобланади. Қизил пульпа эса веноз синуслар ва Биллрот тизмалари орқали эски эритроцитларни йўқ қилиш, темир алмашинуви ва моноклеар-фагоцитар тизим фаолиятида қатнашади.

Талокнинг иммунологик аҳамияти қон орқали тарқалган антигенларга тез жавоб қайтариш, капсулалар бактерияларга қарши антитанавий химояни таъминлаш, В-хужайраларни дифференциация қилиш ва хотира хужайраларини шакллантириш билан боғлиқ [8, 20]. Шу билан бирга, талок периферик толерантлик, иммун комплексларни утилизация қилиш ва тизимли яллиғланишда цитокин ишлаб чиқарувчи хужайралар манбаи сифатида иштирок этади.

Талокда стромал нишалар иммун хужайралар миграцияси ва функционал дифференциациясини фазовий жиҳатдан ташкил қилади. Alexandre ва Mueller лимфоид ва миелоид хужайралар учун махсус спленик стромал нишалар мавжудлигини кўрсатганлар [1]. Шу сабабли CFA таъсирида лимфоцитлар сонидagi ўзгариш билан бирга, маргинал зона, фолликуляр дендрит

хужайралар тўри, ретикуляр строма ва қизил пульпа микромуҳитидаги қайта қурилишни баҳолаш ҳам муҳимдир.

Микобактериал ва тизимли яллиғланиш шароитида талокнинг морфологик қайта қурилиши. Микобактериал ва бошқа тизимли инфекцияларда талокнинг морфологик реакцияси икки хил йўналишда кечиши мумкин: бир томондан иммун стимуляция оқ пульпа гиперплазияси ва герминатив марказлар фаоллашувига олиб келса, иккинчи томондан узоқ давом этувчи яллиғланиш лимфоцитар депляция, қизил пульпа макрофагоз реакцияси, гранулёма ва некроз билан кечиши мумкин. Реакция йўналиши инфекция юк, таъсир давомийлиги, ҳайвоннинг иммун ҳолати ва патоген хусусиятларига боғлиқ.

Rosche ва ҳаммуаллифлар Salmonella инфекциясида талок қизил пульпасида F4/80+ макрофаглар улуши ортиши, В- ва Т-лимфоцитлар нисбати камайишини кўрсатган [32]. Бу микобактериал модель эмас, бироқ тизимли бактериал яллиғланишда спленик макрофаглар популяцияси ва лимфоид компартментлар ўртасидаги қайта тақсимланишнинг умумий қонуниятларини кўрсатади. CFA моделида ҳам макрофагал активация қизил пульпа ва маргинал зонадаги CD68+ хужайралар зичлиги ортиши билан намоён бўлиши мумкин.

Талок силига бағишланган замонавий патоморфологик тадқиқотларда гранулематоз яллиғланиш билан бирга казеоз ва коагуляцион некроз, CD68+ макрофаглар ва PD-L1+ иммуносупрессив хужайралар иштироки кўрсатилган [10]. Бу натижа микобактериал таъсирнинг фақат “фаол иммунитет” эмас, балки иммун супрессия элементларини ҳам шакллантириши мумкинлигини англатади. Туберкулёз гранулёмасининг таркиби ва натижаси макрофагларнинг функционал гетерогенлигига боғлиқ бўлиб, тўқима-резидент ва моноцитдан келиб чиққан популяциялар инфекцияни турлича назорат қилади [28, 33].

CFA таркибида тирик микобактерия бўлмагани учун классик инфекциян гранулёмага тўлиқ тенглаштириш мумкин эмас. Бироқ микобактериал антигенлар билан узоқ стимуляция талокда макрофаглар ва дендрит хужайралар активацияси, лимфоид фолликулалар гиперплазияси, герминатив марказлар сонининг ўзгариши ва қизил пульпа гемодинамик қайта қурилишини чақириши мумкин. Шу боис экспериментда оқ пульпа умумий майдони, фолликулалар диаметри, герминатив марказлар майдони, маргинал зона қалинлиги, қизил пульпа майдони ва мегакариоцитлар сони каби кўрсаткичларни стандартлаштирилган тарзда баҳолаш мақсадга мувофиқ.

Тимус ва талокда Т- ва В-лимфоцитар компартментларни баҳолаш. CD3 Т-лимфоцитлар учун кенг қўлланидиган пан-Т

маркёр бўлиб, тимусда тимоцитлар зичлигини ва талокда периаартериал Т-зонанинг ҳолатини баҳолаш имконини беради. Тимусда CD3 экспрессияси хужайра етилиш босқичига кўра фарқ қилса-да, умумий CD3+ хужайралар майдони ва зичлиги пўстлоқ ва меулладаги Т-хужайравий компартмент динамикасини объективлаштиришга ёрдам беради. Талокда CD3+ хужайраларни PALS соҳасида алоҳида ҳисоблаш макроскопик оқ пульпа майдонига қараганда функционал Т-зона ҳақида аниқроқ маълумот беради.

CD20 В-лимфоцитлар мембранасида ифодаланувчи маркёр бўлиб, талок лимфоид фолликулалари ва герминатив марказларининг В-хужайравий таркибини баҳолашда қўлланади. Кемирувчиларда В-хужайра фенотиплаш учун CD45R/B220 ёки CD79a ҳам ишлатилади; шунинг учун тадқиқотда танланган антитананинг турга спецификлиги ва валидацияси муҳим. Агар CD20 ишлатилса, ижобий назорат, антитело клонлари ва антиген репарация усули протоколда аниқ кўрсатилиши керак.

Kodama ва ҳаммуаллифлар Crl:CD(SD) каламушлар тимуси ва талоғида ёшга боғлиқ морфологик ва иммуногистологик фарқларни кўрсатиб, лимфоид аъзоларни баҳолашда ёшга хос фон морфологиясини ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлаган [18]. Тимус ва талок ўртасидаги функционал боғлиқлик классик экспериментларда ҳам намоён бўлган: тимэктомиядан кейин талок хужайраларининг иммункомпетентлиги пасайиши ва тимус маҳсулотлари билан маълум даражада тикланиши марказий ва периферик лимфоид тизимлар ўзаро интеграциясини кўрсатган [26, 36].

CD68+ макрофаглар ва моноклеар-фагоцитар тизимнинг роли. CD68 лизосомал гликопротеин бўлиб, моноцит-макрофаг қатор хужайраларини иммуногистокимёвий аниқлашда кенг қўлланади. Тимусда макрофаглар физиологик равишда апоптозга учраган тимоцитларни фагоцитоз қилиб, тўқима гомеостазини сақлайди. Инфекцион ёки токсик стрессда тимоцитлар ўлими кўпайиши билан макрофаглар сони ва фаоллиги ҳам ортиши мумкин. Шу сабабли CD68+ хужайралар зичлигининг ўсиши ҳар доим “бирламчи макрофагал яллиғланиш”ни англатмайди; у кўпайган апоптотик материални утилизация қилишга бўлган эҳтиёжни ҳам акс эттириши мумкин.

Талокда эса макрофаглар функционал жиҳатдан янада гетероген. Қизил пульпа макрофаглари эритроцитлар клиренси ва темир метаболизмида, маргинал зона макрофаглари қон антигенларини ушлашда, металлофил макрофаглар эса лимфоид компартментлар билан антиген ахборотини алмашишда иштирок этади. Туберкулёз

патогенезида макрофаглар бир вақтнинг ўзида патогенни йўқ қилувчи эффектор ва микобактериялар учун персистенция нишаси бўлиши мумкин [33]. Шунинг учун талокда CD68+ хужайраларни умумий ҳисоблашдан ташқари уларнинг қизил пульпа, маргинал зона ва гранулематоз ўчоқларга нисбатан топографик тақсимланишини баҳолаш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистонлик морфологлар ҳам тимусда CD68 иммуногистокимёвий маркёридан фойдаланган. Ahmedova травматик бош мия шикастланишидан кейин оқ каламушлар тимусида CD68+ хужайралар ўзгаришини баҳолаган [2]. Гарчи этиологик модель бошқа бўлса-да, ушбу иш маҳаллий лаборатория шароитида тимус макрофагал популяциясини иммуногистокимёвий ўрганиш методик жиҳатдан амалга оширилиши мумкинлигини кўрсатади.

Стромал компонент, фиброз ва ретикуляр каркас ўзгаришлари. Лимфоид аъзоларнинг функционал ҳолати фақат иммун хужайралар сони билан эмас, балки улар жойлашадиган стромал микромуҳитнинг бутунлиги билан ҳам белгиланади. Тимусда эпителиал-ретикуляр хужайралар ва базал мембрана элементлари Т-хужайра дифференциацияси учун топографик сигналлар беради; талокда эса фибробластик ретикуляр хужайралар, маргинал зона стромаси ва фолликуляр дендрит хужайра тўри иммун хужайралар миграциясини бошқаради [1, 34].

Сурункали яллиғланиш стромал ремоделланиш, коллаген тўпланиши, ретикуляр толалар зичлиги ва микроциркуляция ўзгариши билан кечиши мумкин. Ван-Гизон усули коллаген толаларни, Гомори кумушлаш усули эса ретикуляр каркасни кўрсатиш учун амалий аҳамиятга эга. Бу усуллар иммуногистокимёвий маркёрларга қўшимча равишда паренхима-строма нисбатини баҳолаш, капсула ва трабекулалар қалинлиги, периваскуляр фиброз, фолликуляр ретикуляр тўр ва тимус бўлакчаларидаги склеротик ўзгаришларни аниқлаш имконини беради.

Ёшга боғлиқ талок микроархитектурасидаги ўзгаришлар Turner ва Mabbott томонидан кенг ёритилган [38]. Ёш ўтиши билан оқ пульпа компартментларининг ташкилланиши, стромал хужайралар ва хемокин градиентларидаги ўзгаришлар адаптив иммун жавоб самарадорлигини пасайтиради. Худди шу каби тимусда ёш инволюцияси стромал эпителиал компонентнинг камайиши ва адипоз-фиброз алмашинуви билан кечади [13, 35]. Шунинг учун CFA чақирган стромал ўзгаришларни ёшга боғлиқ фон қайта қурилишидан ажратиш муҳим.

Тизимли яллиғланиш, пироптоз ва цитокин тармоқлари. CFA таъсирида IL-1β, IL-6, TNF-α ва бошқа провоспал медиаторлар

фаоллашиши лимфоид аъзолар морфологиясини ўзгартиради. Бунда апоптоздан ташқари пироптоз сингари яллиғланиш билан боғлиқ дастурланган хужайра ўлими ҳам назарий ва экспериментал аҳамият касб этади. Пироптоз NLRP3 инфламмасомаси, каспаза-1 ва IL-1 β /IL-18 ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ бўлиб, тўқимада яллиғланишни кучайтиради.

Fan ва ҳаммуаллифлар сичқон тимуси ва талоғида IL-1 β , IL-18, NLRP3, каспаза-1 ва TNF- α экспрессиясини солиштириб, ушбу медиаторларнинг талоқда тимусга нисбатан юқорироқ даражада эканини ва органлар ўртасида нисбатан барқарор экспрессия муносабати мавжудлигини кўрсатган [14]. Бу натижа тимус ва талоқ яллиғланишга турлича “функционал амплитуда”да жавоб беришини, аммо улар умумий иммун тармоқ доирасида мувофиқлашганини кўрсатади.

Dzhalilova ва ҳаммуаллифлар системали яллиғланиш моделида тимус ва талоқ морфологияси периферик қон лимфоцитлари субпопуляцион таркиби билан ўзаро боғлиқ эканини кўрсатган [12]. Шу боис фақат гистологик тасвирга асосланиб орган функцияси ҳақида якуний хулоса чиқариш эҳтиёткорликни талаб қилади. Агар эксперимент имконият берса, морфологияни периферик қон иммун фенотиби, цитокинлар ва умумий яллиғланиш кўрсаткичлари билан бирга таҳлил қилиш интерпретация кучини оширади.

Ёш омили ва иммун реактивлик. Тимус инсон ва экспериментал ҳайвонларда ёшга энг сезгир аъзолардан бири. Эрта постнатал даврда у юқори лимфопoэтик фаолликка эга бўлса, ёш ўтиши билан пўстлок-медулляр паренхима қисқаради, стромал ва ёғ тўқимаси нисбати ортади, наив Т-хужайралар экспорти камайди [13, 35]. Бу жараён иммуносенесценс ва паст даражали сурункали яллиғланиш - “инфламмэйжинг” билан чамбарчас боғлиқ.

Kodama, Qian ва Zhang ишлари турли ҳайвон моделларида тимус ва талоқ морфологияси, CD-маркерлар ва апоптоз кўрсаткичларининг ёшга боғлиқлигини кўрсатган [18, 31, 41]. Турдиев ва ҳаммуаллифларнинг оқ каламушларда алиментар селен танқислиги шароитида тимус морфофункционал хусусиятларини ёш даврлари бўйича ўрганган иши ҳам маҳаллий морфология мактабида ёшни мустақил биологик омил сифатида ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлайди [37].

Шундан келиб чиқиб, CFA экспериментларида ҳайвонларнинг ёши ва танлови қатъий унификация қилиниши, назорат ва тажриба гуруҳларида ўртача масса ҳам яқин бўлиши керак. Агар тадқиқот мақсади ёш реактивлигини ўрганиш бўлмаса, турли ёш гуруҳларини аралаштириш тимус инволюцияси ва спленик микроархитектурадаги табиий фарқларни адъювант таъсири деб нотўғри баҳолаш хавфини оширади.

Тимус–талоқ функционал интеграцияси ва нейроиммун бошқарув. Тимус ва талоқ анатомик жиҳатдан алоҳида аъзолар бўлса-да, улар ягона иммун тизимнинг марказий ва периферик бўғинлари сифатида ўзаро функционал боғланган. Тимусда шаклланган иммункомпетент Т-хужайралар периферияга, жумладан талоққа миграция қилади; талоқда эса улар антиген-презентация қилувчи хужайралар ва В-лимфоцитлар билан кооперацияда эффектор жавобни амалга оширади. Классик Miller–Mitchell ва Trainin ишлари Т- ва В-хужайравий кооперация ҳамда тимуснинг периферик иммункомпетентликка таъсирини экспериментал асослаган [26, 36].

Замонавий маълумотлар ушбу интеграцияга стромал ва нейроиммун тармоқлар ҳам қўшилишини кўрсатади. Талоқ симпатик нерв толалари билан бой иннервацияланган бўлиб, норадренергик сигналлар иммун хужайралар фаолиятини ўзгартира олади. Bellingier ва Lorton сурункали иммун-яллиғланиш касалликларида талоқ симпатик гиперактивлигининг эҳтимолий патогенетик аҳамиятини муҳокама қилган [5]. Бу “мия–талоқ ўқи” системали стресс, эндокрин жавоб ва периферик иммунитет ўртасидаги боғлиқликни тushунтиришга ёрдам беради.

CFA моделида оғрик, маҳаллий яллиғланиш ва умумий стресс гипоталамо-гипофизар-адренал ҳамда симпатик тизимларни фаоллаштириши мумкин. Демак, тимусдаги глюкокортикоид-сезгир атрофия ва талоқдаги нейроиммун ўзгаришлар бир вақтда содир бўлиши эҳтимол. Иккала аъзони бир хил вақт нукталарида параллел ўрганиш шу тизимли интеграцияни морфологик даражада кўрсатиш учун методологик жиҳатдан асослидир.

Иммуногистокимёвий ва рақамли морфометриянинг методологик аҳамияти. Замонавий морфологик тадқиқотларда классик гематоксилин-эозин бўёғи тўқима архитектурасини баҳолашнинг асоси бўлиб қолмоқда, аммо хужайра субпопуляцияларини аниқ дифференциация қилиш учун иммуногистокимёвий маркерлар зарур. Тимус ва талоқ учун CD3, В-хужайравий маркер (CD20/CD79a/B220), CD68 ва Caspase-3 комбинацияси Т-лимфоцитар, В-лимфоцитар, макрофагал ва апоптотик компонентларни бир вақтда таҳлил қилиш имконини беради. Бундай панел морфологик ўзгаришларни механизмга яқинлаштириб талқин қилиш имконини оширади.

Иммуногистокимёвий баҳолашда фақат “ижобий/манфий” сифат баҳоси етарли эмас. Ҳар бир маркер учун ижобий хужайралар сони (хужайра/мм²), ижобий майдон фоизи, DAB оптик зичлиги ёки H-score сингари миқдорий кўрсаткичлар белгиланиши мумкин. Тимусда кортекс ва

медулла, талокда оқ пульпа, қизил пульпа ва маргинал зона алоҳида регионлар сифатида сегментация қилиниши керак. Бу топографик ёндашув умумий ўртача қийматлар ортида яширинган локал реакцияларни аниқлашга ёрдам беради.

QuPath очик манбали рақамли патология дастури бўлиб, тўлиқ слайд тасвирларида ҳужайраларни автоматик аниқлаш, DAB деконволюцияси, минтақа бўйича ҳисоблаш ва классификация қилиш имконини беради [3]. Bankhead ва ҳаммуаллифлар ушбу платформанинг рақамли патологияда такрорланувчан микдорий таҳлил учун аҳамиятини кўрсатган. Рақамли морфометрия субъективликни камайтиради, кўп микдордаги микрофотоларни бир хил алгоритм билан таҳлил қилиш ва натижаларни қайта текшириш имконини беради.

Mehrvarg ва ҳаммуаллифлар 2025 йилда каламуш талоғининг H&E тасвирларидан фойдаланиб, PALS, фолликулалар, герминатив марказлар ва маргинал зонани чуқур ўрганишга асосланган алгоритм билан автоматик сегментация қилиш мумкинлигини кўрсатган; моделнинг умумий Dice кўрсаткичи юқори бўлган [25]. Бу иш келажакда лимфоид аъзолар морфометриясида сунъий интеллектдан фойдаланиш имкониятларини очади. Бироқ экспериментал тадқиқотда алгоритмни ҳар бир бўёқ, сканер ва тур учун алоҳида валидация қилиш шарт.

Эксперимент дизайни ва морфологик баҳолашда муҳим методик шартлар. CFA таъсирини тимус ва талокда тўғри баҳолаш учун эксперимент дизайнида бир қатор омиллар стандартлаштирилиши зарур: ҳайвон тури ва линияси, ёши, жинси, массаси, адъювантнинг ишлаб чиқарувчиси ва микобактерия концентрацияси, инъекция дозаси, анатомик жойи, бирламчи ёки такрорий юборилиши, эвтаназия муддатлари ва тўқима фиксацияси. CFA таъсири дозавий ва вақтга боғлиқ бўлгани учун, ушбу параметрларнинг биттаси ҳам назоратсиз қолса, гуруҳлараро морфологик фарқларнинг сабабини аниқлаш қийинлашади [6, 17, 23].

Тимус учун орган массаси/тана массаси индекси, бўлакча майдони, кортекс ва медулла майдони, кортико-медулляр индекс, Гассал таначалари ва апоптотик таначалар сони; талок учун орган индекси, оқ пульпа майдони, фолликулалар ва герминатив марказлар диаметри, қизил пульпа/оқ пульпа нисбати, маргинал зона қалинлиги каби параметрлар асосий морфометрик блокни ташкил этиши мумкин. Иммуногистокимёвий блокда CD3, В-хужайравий маркёр, CD68 ва Caspase-3 кўрсаткичларини ҳар бир анатомик зона бўйича баҳолаш мақсадга мувофиқ.

Статистик таҳлилда ҳайвон - мустақил кузатув бирлиги эканини сақлаш муҳим; бир ҳайвондан олинган кўп майдонларни мустақил n си-

фатида қабул қилиш псевдорепликацияга олиб келади. Шунинг учун ҳар бир ҳайвон учун бир нечта майдондан ўртача қиймат ҳисоблаб, гуруҳ статистикаси ҳайвонлар сонига асосланиши керак. Морфометрияни кўр-кўрона (blinded) режимда ва бир хил танланган ROI алгоритми билан ўтказиш натижалар ишончлилигини оширади.

Кўшимча равишда, CFA чақирган маҳаллий инъекция реакциясининг оғирлиги ва умумий клиник ҳолат қайд этилиши керак. Чунки кучли оғриқ ва стресс тимус инволюциясини мустақил равишда кучайтириши мумкин. Экспериментал ҳайвонлар фаровонлиги талабларига қатъий риоя қилиш илмий натижанинг сифатини ҳам яхшилайди: назоратсиз стресс биологик вариабелликни оширади ва иммунологик кўрсаткичларни чалғитади.

Мавжуд адабиётлардаги қарама-қаршилиқлар ва илмий бўшлиқлар.

Иккинчи муҳим бўшлиқ - морфологик архитектура, иммун фенотип ва апоптозни бир вақтда баҳолайдиган комплекс панелларнинг камлиги. Масалан, кортекс майдони камайиши тимокитлар апоптози, миграция, стресс-гормон таъсири ёки стромал шикастланиш натижаси бўлиши мумкин. Фақат H&E бўйича бу механизмларни ажратиш қийин. CD3, CD68 ва Caspase-3 ни биргаликда қўллаш, талокда эса В-хужайравий маркёрни ҳам қўшиш морфологик фенотипнинг механизмга яқин интерпретациясини таъминлайди.

Учинчи бўшлиқ - рақамли морфометриянинг минтақавий лабораторияларда ҳали етарлича стандартлашмагани. QuPath сингари платформа-лар очик ва нисбатан қулай бўлса-да, ROI танлаш, позитивлик чегараси, ранг деконволюцияси ва сканлаш калибровкаси бўйича лабораториялараро фарқлар натижаларни таққослашни чеклайди [3]. Шу боис янги тадқиқотларда протоколларни олдидан белгилаш, алгоритм параметрларини сақлаш ва натижаларга кўшимча равишда репрезентатив тасвирларни архивлаш муҳим.

Ўзбекистон шароитида тимус ва талок морфологияси бўйича алоҳида тадқиқотлар мавжуд [2, 37], аммо CFA микобактериал компоненти таъсирида тимус ва талокни ёш, морфометрия, стромал бўёқлар ва бир нечта иммуногистокимёвий маркёрлар билан комплекс ўрганиш бўйича маълумотлар чекланган. Айнан шу йўналишдаги тадқиқот маҳаллий морфология ва экспериментал иммунология учун янги маълумот бериши мумкин.

Хулоса. Адабиётлар таҳлили Фрейнднинг тўлиқ адъюванти таркибидаги микобактериал компонентлар организмда кучли ва узоқ давом этувчи иммун-яллиғланиш жавобини шакллантиришини кўрсатади. Бу таъсир маҳаллий антиген депоси билан чекланмай,

макрофаг ва дендрит хужайралар активацияси, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ каби цитокин тармоқлари, Th1/Th17 йўналишидаги Т-хужайравий жавоб ва нейроэндокрин стресс механизмлари орқали марказий ҳамда периферик лимфоид аъзоларга тарқалади [6, 11, 15, 17].

Тимусда микобактериал таъсирнинг асосий морфологик феномени акцидентал инволюция бўлиб, у пўстлоқ модданинг қисқариши, тимоцитлар зичлигининг пасайиши, кортико-медуляр нисбат ўзгариши ва апоптознинг кучайиши билан намоён бўлади. Бу жараёнда глюкокортикоидлар, IFN- γ , iNOS/NO ва макрофагал реакция муҳим патогенетик ўрин тутди [4, 7, 21, 27]. Талоқда эса иммун стимуляция ва яллиғланишнинг фазасига қараб оқ пульпа гиперплазияси, герминатив марказлар фаоллашуви, қизил пульпа макрофагал реакцияси, лимфоцитар қайта тақсимланиш ва микобактериал инфекция шароитида гранулематоз-некротик ўзгаришлар кузатилиши мумкин [10, 28, 32, 33].

Тимус ва талоқни ягона функционал тизим сифатида параллел баҳолаш илмий жиҳатдан асосли. CD3, В-хужайравий маркер, CD68 ва Caspase-3 иммуногистокимёвий панели, классик гистология ва стромал бўёқлар ҳамда QuPath асосида рақамли морфометрия бирлаштирилганда лимфоид аъзоларнинг морфофункционал қайта қурилишини объектив ва миқдорий баҳолаш мумкин [3, 18, 25].

Шу тариқа, CFA микобактериал компонентлари таъсирининг вақт динамикаси, ёшга боғлиқ реактивлик, тимусдаги инволюция-апоптоз ва талоқдаги макрофагал-лимфоид қайта қурилишни бир хил стандартлаштирилган протоколда комплекс ўрганиш долзарб илмий йўналиш ҳисобланади. Бундай тадқиқот микобактериал антигенлар таъсирида марказий ва периферик иммун аъзолар ўртасидаги морфофункционал интеграция механизмларини чуқурроқ тушуниш, экспериментал иммунопатологияда объектив морфологик мезонларни ишлаб чиқиш ва кейинги трансляцион тадқиқотлар учун асос яратиш имконини беради.

Адабиётлар:

- Alexandre YO, Mueller SN. Splenic stromal niches in homeostasis and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(11):705–719.
- Axmedova ShM. Investigation of thymus changes after traumatic brain injury using immunohistochemical markers (CD68). *Doktor axborotnomasi.* 2024;(4):10–13.
- Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, et al. QuPath: open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep.* 2017;7:16878.
- Barreira-Silva P, Melo-Miranda R, Nobrega C, et al. IFN γ and iNOS-mediated alterations in the bone marrow and thymus and its impact on Mycobacte-

- rium avium-induced thymic atrophy. *Front Immunol.* 2021;12:696415. doi:10.3389/fimmu.2021.696415.
- Bellinger DL, Lorton D. Sympathetic nerve hyperactivity in the spleen: causal for nonpathogenic-driven chronic immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs)? *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1188. doi:10.3390/ijms19041188.
- Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2001;70(6):849–860. doi:10.1189/jlb.70.6.849.
- Borges M, Barreira-Silva P, Flórido M, et al. Molecular and cellular mechanisms of Mycobacterium avium-induced thymic atrophy. *J Immunol.* 2012;189(7):3600–3608. doi:10.4049/jimmunol.1201525.
- Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity.* 2013;39(5):806–818. doi:10.1016/j.immuni.2013.10.010.
- Cron MA, Maillard S, Villegas JA, et al. Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):137–145. doi:10.1111/nyas.13519.
- Dai J, Liu L, Liu J, et al. Higher proportion of coagulative necrosis and PD-L1+ immune cells in splenic tuberculosis. *Sci Rep.* 2025;15:31348.
- Dubé JY, McIntosh F, Zarruk JG, David S, Nigou J, Behr MA. Synthetic mycobacterial molecular patterns partially complete Freund's adjuvant. *Sci Rep.* 2020;10:5874. doi:10.1038/s41598-020-62543-5.
- Dzhalilova D, Kosyreva A, Diatroptov M, et al. Morphological characteristics of the thymus and spleen and the subpopulation composition of lymphocytes in peripheral blood during systemic inflammatory response in rats with different resistance to hypoxia. *Int J Inflam.* 2019;2019:7584685.
- Elyahu Y, Monsonogo A. Thymus involution sets the clock of the aging immune system. *Ageing Res Rev.* 2020;62:101231. doi:10.1016/j.arr.2020.101231.
- Fan H, Zhang S, Li N, et al. Stable expression ratios of five pyroptosis-inducing cytokines in the spleen and thymus of mice showed potential immune regulation at the organ level. *Lupus.* 2020;29(3):290–302. doi:10.1177/0961203320903802.
- Fontes JA, Barin JG, Talor MV, et al. Complete Freund's adjuvant induces experimental autoimmune myocarditis by enhancing IL-6 production during initiation of the immune response. *Immun Inflamm Dis.* 2017;5(2):163–176. doi:10.1002/iid3.155.
- García-León MJ, Fuentes P, de la Pompa JL, et al. Abrogation of Notch signalling in embryonic thymic epithelial cells. *Front Immunol.* 2022;13:867302.
- Ismail CAN, Noh ASM, Tan DC, et al. A review on complete Freund's adjuvant-induced arthritic rat model. *IIUM Med J Malaysia.* 2022;21(4):1–12.
- Kodama R, Okazaki T, Sato T, et al. Age difference in morphology and immunohistology in the

thymus and spleen in Crl:CD(SD) rats. J Toxicol Pathol. 2012;25(1):55–61. doi:10.1293/tox.25.55.

19. Kreslavsky T. Thymflammation: the role of a constitutively active inflammatory network and ‘ec-topic’ cell types in the thymus in the induction of T cell tolerance and beyond. Immunol Rev. 2025;332(1):e70037. doi:10.1111/imr.70037.

20. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. Structure-function of the immune system in the spleen. Sci Immunol. 2019;4(33):eaau6085.

21. Luo M, Xu L, Qian Z, Sun X. Infection-associated thymic atrophy. Front Immunol. 2021;12:652538. doi:10.3389/fimmu.2021.652538.

22. Marx A, Yamada Y, Simon-Keller K, et al. Thymus and autoimmunity. Semin Immunopathol. 2021;43(1):45–64. doi:10.1007/s00281-021-00842-3.

23. Matyushkin AI, Ivanova EA, Alekseeva SV. Comparison of inflammation intensity in rats with primary and secondary immune reaction to complete Freund’s adjuvant injection. Biomeditsina. 2019;15(2):75–87.

24. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. Nat Rev Immunol. 2005;5(8):606–616.

25. Mehrvar S, Maisonave K, Buck W, Guffroy M, Bawa B, Himmel L. Immunohistochemistry-free enhanced histopathology of the rat spleen using deep learning. Toxicol Pathol. 2025;53(1):83–94.

26. Miller JFAP, Mitchell GF. Cell to cell interaction in the immune response. I. Hemolysin-forming cells in neonatally thymectomized mice reconstituted with thymus or thoracic duct lymphocytes. J Exp Med. 1968;128(4):801–820. doi:10.1084/jem.128.4.801.

27. Nobrega C, Cardona PJ, Roque S, et al. The thymus as a target for mycobacterial infections. Microbes Infect. 2007;9(14–15):1521–1529.

28. Pagán AJ, Ramakrishnan L. In the thick of it: formation of the tuberculous granuloma. Front Immunol. 2022;13:820134.

29. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16076.

30. Pearse G. Normal structure, function and histology of the thymus. Toxicol Pathol. 2006;34(5):504–514.

31. Qian Z, Yan C, Sijiu Y, et al. Immunohistochemical analysis of the thymus in newborn and adult yaks (Bos grunniens). Folia Histochem Cytobiol. 2022;60(2):136–145. doi:10.5603/FHC.a2022.0017.

32. Rosche KL, Aljasham AT, Kipfer JN, et al. Infection with Salmonella enterica serovar Typhimurium leads to increased proportions of F4/80+ red pulp macrophages and decreased proportions of B and T lymphocytes in the spleen. PLoS One. 2015;10(6):e0130092.

33. Russell DG, Simwela NV, Mattila JT, Flynn J, Mwandumba HC, Pisu D. How macrophage heterogeneity affects tuberculosis disease and therapy. Nat Rev Immunol. 2025;25(5):370–384.

34. Shichkin VP, Antica M. Key factors for thymic function and development. Front Immunol. 2022;13:926516. doi:10.3389/fimmu.2022.926516.

35. Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging. Immun Ageing. 2020;17:2.

36. Trainin N, Small M, Globerson A. Immunocompetence of spleen cells from neonatally thymectomized mice conferred in vitro by a syngeneic thymus extract. J Exp Med. 1969;130(4):765–775.

37. Turdiyev MR, Teshayev ShJ, Sokhibova ZR. Morphofunctional features of the thymus of white rats depending on age periods in alimentary selenium deficiency. Am J Med Med Sci. 2026;16(1):50–53.

38. Turner VM, Mabbott NA. Influence of ageing on the microarchitecture of the spleen and lymph nodes. Biogerontology. 2017;18(4):723–738.

39. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.

40. Xu L, Wei C, Chen Y, et al. IL-33 induces thymic involution-associated naive T cell aging. Nat Commun. 2022;13:6881.

41. Zhang Q, Yang K, Pan Y, et al. Age-related changes in the morphology and protein expression of the thymus of healthy yaks. Am J Vet Res. 2016;77(6):567–574. doi:10.2460/ajvr.77.6.567.

ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКОБАКТЕРИЙ АДЬЮВАНТА ФРЕЙНДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА И СЕЛЕЗЁНКИ

Тоуров О.А.

Резюме. Морфологические и морфофункциональные изменения центрального (тимус) и периферического (селезёнка) органов иммунной системы при микобактериальном воздействии представляют одну из актуальных проблем современной морфологии. Полный адъювант Фрейнда (CFA), содержащий микобактерии, является классическим средством моделирования хронических иммунно-воспалительных процессов и вызывает выраженную перестройку лимфоидных органов. В настоящем обзоре обобщены влияние микобактерий адъюванта Фрейнда на гистоморфологическую структуру и функциональное состояние тимуса и селезёнки, а также иммунопатогенетические, апоптотические и морфометрические механизмы этого воздействия. Рассмотрены акцидентальная инволюция тимуса, апоптоз тимоцитов, гранулематозная реакция и перестройка белой и красной пульпы селезёнки, иммуногистохимические маркёры CD3, CD20, CD68 и Caspase-3, возрастная реактивность и взаимосвязь тимуса и селезёнки.

Ключевые слова: адъювант Фрейнда, микобактерии, тимус, селезёнка, акцидентальная инволюция, гранулематозное воспаление, иммуногистохимия, CD3, CD20, CD68, Caspase-3, морфометрия.