УДК: 611.423.428:616.438-053.31

Худойқулова Шохида Худайқуловна – мустақил изланувчи
Урганч давлат тиббиёт институти (Урганч, Ўзбекистон)
Каримов Расулбек Хасанович – т.ф.н., доцент
Усманов Равшан Жахонгирович – т.ф.д., профессор

МУДДАТИДА ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАР ТИМУСИНИНГ ПАТОЛОГИЯЛАРДАГИ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ХОС ЖИХАТЛАРИ

Аннотация. *Муддатида туғилган ва турли инфекциялар таъсирида тимусдаги иммуногистокимёвий ўзгаришларни хос жихатларини бахолашда асосан CD 4+ CD 8+ лимфоцитларни нисбати ва бўялиш интенсивлиги бўйича бахоланди. Бу келтирилган лимфоцитлар тимусни асосан функционал фаоллигини бахолашда қўл келувчи иммуномаркерлар бўлиб, жараёнда хужайралар фенотипини устунлиги ёки етишмовчилигини белгилашда мухим ахамият касб этади. Унга кўра, (бактериал инфекция) пайтида энг оғир деструкциянинг кузатилишида, эндоген интоксикация омиллари таъсирида тимус паренхимасида кучли деструкция юзага келиб, CD4 маркери бўйича H-score кўрсаткичи кескин равишда 18,08±1,15 баллга тушиб кетади, CD8 экспрессияси эса 30% атрофида шаклланади (30,00±0,95 балл, p<0,001) бу чақалоқларда ҳужайравий иммунитетнинг жиддий дезадаптацияси ва хавфли асоратлар юқорилигини кўрсатади. Вирусли инфекцияларда компенсатор-реактив фаоллашувнинг сақланиши, бошқа патологияларга нисбатан деструктив ўзгаришлар бироз енгилроқ кечиб, CD4 экспрессияси ўртача 132,50±2,68 балл, CD8 маркери бўйича эса H-score кўрсаткичи 160,00±1,77 баллни (p<0,05) ташкил этади; бу вирусли антигенларга қарши ҳужайравий иммунитетнинг қисман ҳимоя реакцияси ва компенсатор-реактив фаоллашуви сақланиб қолишини англатади.*

Калит сўзлар*: тимус, иммуноморфология, инволюция, иммунодефицит, тимоцит, Т-лимфоцит, пўстлоқ ва мағиз қаватлар, Гассал таначаси.*

Худойкулова Шохида Худайкуловна – соискатель
Ургенчский государственный медицинский институт (Ургенч, Узбекистан)
Каримов Расулбек Хасанович – к.м.н., доцент
Усманов Равшан Жахонгирович – д.м.н., профессор

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЙ ТИМУСА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Аннотация. *У доношенных новорожденных особенности иммуногистохимических изменений в тимусе при различных инфекциях оценивались преимущественно по соотношению CD4+ и CD8+ лимфоцитов и интенсивности окрашивания. Данные лимфоциты являются иммуномаркерами, позволяющими оценить функциональную активность тимуса, и имеют важное значение в определении преобладания или дефицита клеточного фенотипа в патологическом процессе. При бактериальной инфекции наблюдается наиболее тяжелая деструкция: под воздействием факторов эндогенной интоксикации в паренхиме тимуса возникает мощное разрушение, вследствие чего показатель H-score по маркеру CD4 резко снижается до 18,08 \pm 1,15 балла, а экспрессия CD8 формируется на уровне около 30% (30,00 \pm 0,95 балла, p < 0,001). Это свидетельствует о серьезной дезадаптации клеточного иммунитета и высоком риске опасных осложнений у новорожденных. При вирусных инфекциях сохраняется компенсаторно-реактивная активация, деструктивные изменения протекают несколько легче по сравнению с другими патологиями: экспрессия CD4 составляет в среднем 132,50 \pm 2,68 балла, а показатель H-score по маркеру CD8 — 160,00 \pm 1,77 балла (p < 0,05). Это указывает на частичную защитную реакцию клеточного иммунитета против вирусных антигенов и сохранение компенсаторно-реактивной активации.*

Ключевые слова: *тимус, иммуноморфология, инволюция, иммунодефицит, тимоцит, Т-лимфоцит, корковая и мозговая зоны, тельца Гассаля.*

Khudoyqulova Shokhida Khudayqulovna – independent researcher
Urgench State Medical Institute (Urgench, Uzbekistan)
Karimov Rasulbek Khasanovich – C.M.Sc., associate professor
Usmanov Ravshan Zhakhangirovich – D.M.Sc., professor

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THYMUS PATHOLOGIES IN FULL-TERM NEWBORNS

Abstract. *In full-term newborns, the features of immunohistochemical changes in the thymus under various infections were evaluated primarily based on the ratio of CD4+ and CD8+ lymphocytes and the intensity of staining. These lymphocytes serve as immunomarkers to assess the functional activity of the thymus and are of great importance in determining the dominance or deficiency of the cellular phenotype in the pathological process. In bacterial infection, the most severe destruction is observed: under the influence of endogenous intoxication factors, massive destruction occurs in the thymus parenchyma, as a result of which the H-score for the CD4 marker drops sharply to 18.08±1.1518.08 \pm 1.1518.08±1.15 points, while CD8 expression is formed at around 30% (30.00±0.9530.00 \pm 0.9530.00±0.95 points, p<0.001p < 0.001p<0.001). This indicates a severe maladaptation of cellular immunity and a high risk of dangerous complications in newborns. In viral infections, compensatory-reactive activation is preserved, and destructive changes proceed somewhat more mildly compared to other pathologies: CD4 expression averages 132.50±2.68132.50 \pm 2.68132.50±2.68 points, while the H-score for the CD8 marker is 160.00±1.77160.00 \pm 1.77160.00±1.77 points (p<0.05p < 0.05p<0.05). This points to a partial protective reaction of cellular immunity against viral antigens and the preservation of compensatory-reactive activation.*

Keywords: *thymus, immunomorphology, involution, immunodeficiency, thymocyte, T-lymphocyte, cortical and medullary zones, Hassall's corpuscles.*

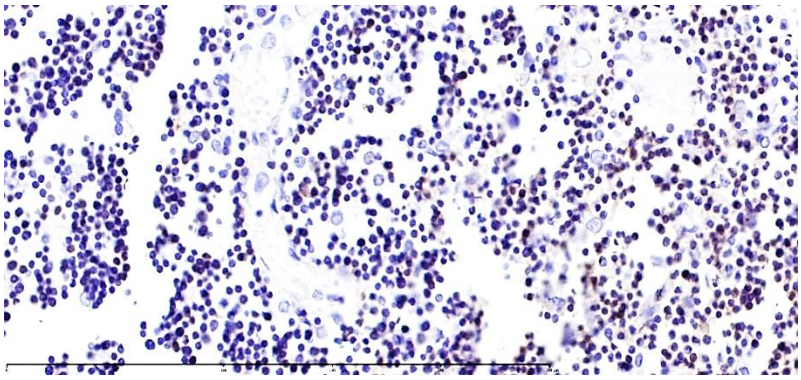
Муаммонинг долзарблиги. Дунёда перинатал даврдаги чақалоқлар касалликларининг хар қандай кўринишида асосан, иммун аъзоларнинг етилмаганлиги ва морфологик жихатдан фаол майдонларининг тўлиқ шаклланмаганлиги аниқланади. Бу эса, хар 1000 та туғруқда учрайдиган неонатал даврдаги сепсисларда ўртача 30-50 та чақалоқларда иккиламчи имуннодефицит холатини юзага келганлигини кўрсатади. Айнан, тимуснинг тўлиқ морфологик етилганлиги муддатда туғилган чақлоқларда асортасиз, хар қандай инфекцион омилларга нисбатан турғунликни ва ўткир иммун жавоблар кўринишида жараён давом этишини таъминлайди. Айни тадқиқот ишмизда, муддатда туғилган чақалоқлар тимусининг ривожланиш онтогенезидаги гистотопографик жихатларини тўлиқ акс эттириш ва хар бир фаол сохаларининг етишмовчилигида ривожланадиган патологияларни тафсир қилишда мухим ахамият касб этади. Бу эса, тадқиқот ишини долзарблигини яъна бир бор тасдиқлайди.

Тадқиқотнинг мақсади: Муддатида тўғилган чақалоқлар тимусининг строма тузилмалари ва бўлакчаларининг пўстлоқ ва мағиз қаватлари иммуногистокимёвий хос жихатларини бахолаш ва жараённи кечиш ҳолатини ўрганиш.

Материал ва усуллар. Материал сифатида РСТЭИАМ гистология бўлимидан 12 нафар турли сабабларга кўра вафот этган чақалоқларнинг тимус тўқимаси бўлакчалари олиниб, гемотоксилин-эозин бўёғида бўяб ўрганилди.

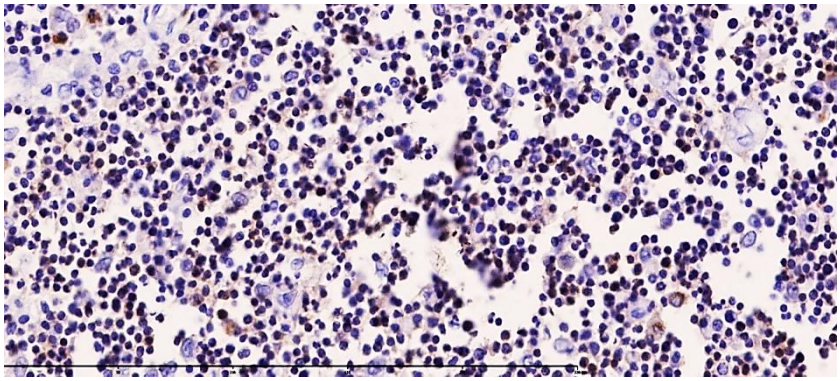
Муҳокама ва натижа. Преэклампсия фонида тимус пўстлоқ соҳасида CD4 маркери экспрессиясининг пасайиши, пўстлоқ қалинлигининг 43,6% га, тимоцитлар зичлигининг 40,5% га камайиши ҳамда «юлдузли осмон» манзарасида апоптоз ўчоқларининг (18,4%) пайдо бўлиши ҳолатларини 12 та тадқиқот гуруҳи/ҳолати асосида Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича ҳисоб-китоб қилиб тақдим этаман. H-score ҳисоблаш формуласи ва шартлари H-score=\sum(i\times P). Преэклампсия таъсирида деструкция ва ҳужайралар сони камайгани сабабли, бўялиш интенсивлиги (i) пасайган (1- кучсиз ёки 2 - ўртача бўялиш) ва мусбат ҳужайралар фоизи (P) сезиларли даражада камайган.Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичи 12 та преэклампсия ҳолати бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичларининг математик-статистик қайта ишлаш натижалари: Умумий ўртача кўрсаткич (M±m): 63,83±6,48 балл (соғлом назорат гуруҳига нисбатан кескин паст). Стандарт оғиш (SD): ± 22,45, Ишончлилик интервали (95%, CI): 49,13-78,53 балл. Статистик ишончлилик мезони (p): p<0,001 (ишончли ва кескин фарқ мавжуд).

Преэклампсия фонида юқори морфологик текширишларда келтирилгани каби фиброзланиш жараёни устунлиги асептик стресс асосан кортизол тахсирида тимусдаги хажмий кичрайиш ва пўстлоқ сохадаги тимоцитларни сон жихатдан камайганлиги билан изохланади.



1-Расм. **Намуна-1. Муддатида туғилган преэклампсия фонида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD4 маркери паст позитив экспрессияси аниқланади. Пўстлоқ ва мия сохасида кичик лимфоцитлар сон жихатдан камайган, йирик хужайралар булар макрофаглар бўлиб бўлиб, мембрана экспрессияси суст шаклланган. Бўёқ ДАБ хромоген. Ўлчами 10х10**

Бўялиш интенстивлиги Remmele ва Stegner (2008) шкаласи бўйича ўрта ва паст кўрсатичлар бўлди ва мембрана экспрессияси асосан кичик лимфоцитларда пўстлоқ сохасида ва мағиз сохаси периваскуляр перикапилляр сохаларда аниқланган бўлиб, бўялиш интенсивлиги H-score кўрсаткичлари 49,13-78,53 баллни ташкил этди. Пўстлоқда CD4 экспрессияси камаяди, чунки пўстлоқ қалинлиги 43,6% га, тимоцитлар зичлиги 40,5% га камайган. Апоптоз ўчоқларида («юлдузли осмон», 18,4%) манфий соҳалар пайдо бўлади.



2-Расм. **Намуна-2. Муддатида туғилган преэклампсия фонида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD4 маркери ўрта позитив экспрессияси аниқланади. Пўстлоқ ва мия сохасида кичик лимфоцитлар сон жихатдан камайган, йирик хужайралар булар макрофаглар бўлиб бўлиб, мембрана экспрессияси суст шаклланган. Бўёқ ДАБ хромоген. Ўлчами 10х10**

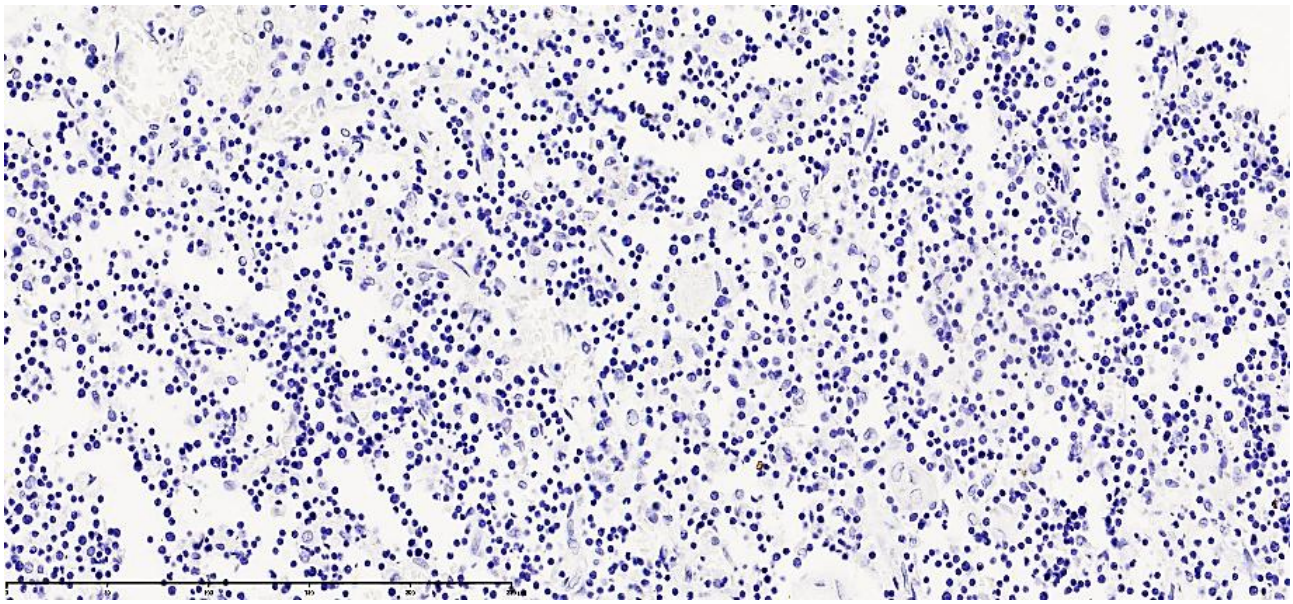
Мағизда камайиш нисбатан кам бўлиши кутилади, чунки мағиз қалинлиги атиги 37,9% га камайган ва пўстлоқ/мағиз нисбати сақланган (1,38). Бу преэклампсияда тимусда хажман кичрайиши атрофияга тўғри пропорционал мос келди.

Демак, Remmele ва Stegner (2008) шкаласи бўйича 1 балл ва H-score бўйича, эса, 40,5% ни (49,13-78,53 балл) ни ташкил этиб паст экспрессия даражаси деб бахоланди.

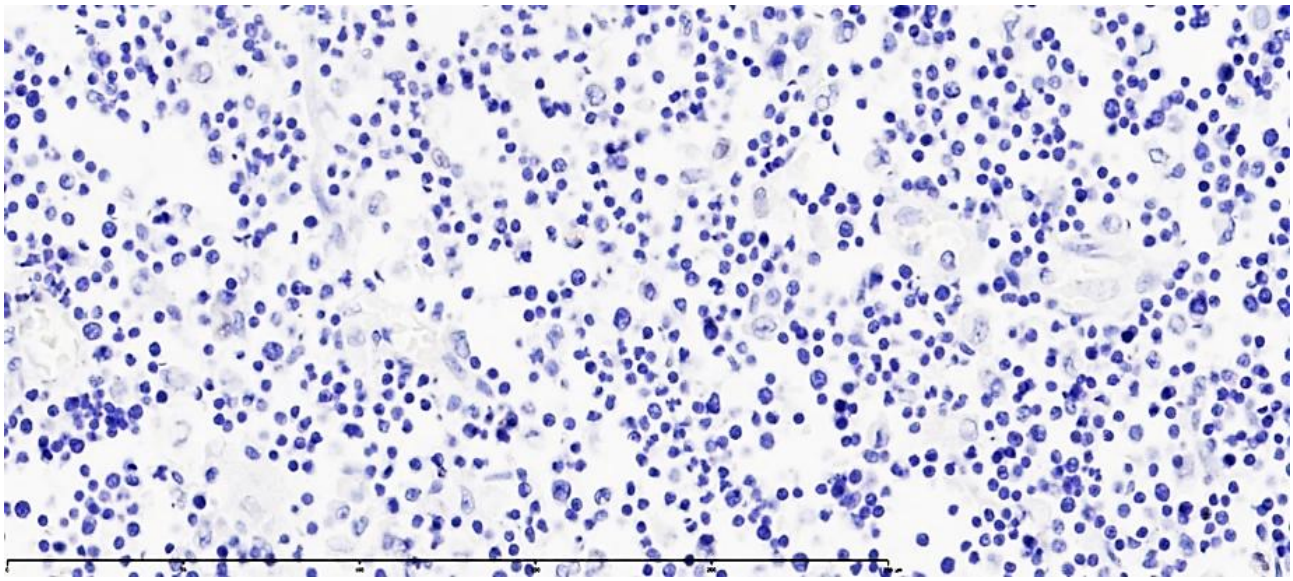
Пиелонефрит фонида тимусни CD4 маркерини хос экспрессияси. Пиелонефрит ёки бактериал инфекциялар фонида туғилган чақалоқлар тимусида ўткир тимус инволюцияси аниқланган: тимус кичрайган ($p < 0,0024$); пўстлоқ ва мағиз чегараси йўқолган ($p<10^{-6}$); тимоцитлар кескин камайган; Гассал таначаларига макрофаглар кирган. Преэклампсиянинг янада оғирроқ ёки яққолроқ патологик шаклида пўстлоқ қаватининг камайиши 65,6%, тимоцитлар зичлигининг камайиши 68,1% ҳамда апоптоз даражасининг 42,6% га етган ҳолатлари асосида 12 та тадқиқот гуруҳи бўйича Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи асосидаги ҳисоб-китоб қуйидагича кўриниб олади. Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичи, ушбу оғир даражали преэклампсия ҳолатлари бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичларининг статистик таҳлили:

Умумий ўртача кўрсаткич (M±m): 18,08±1,15 балл (некротик ва апоптотик ўзгаришлар ҳисобига жуда паст). Стандарт оғиш (SD): ±3,99. Ишончлилик интервали (95%CI): 15,55 - 20,61 балл

Статистик ишончлилик мезони (p): $p < 0,001$ (юқори даражадаги ишончли фарқлар мавжуд).



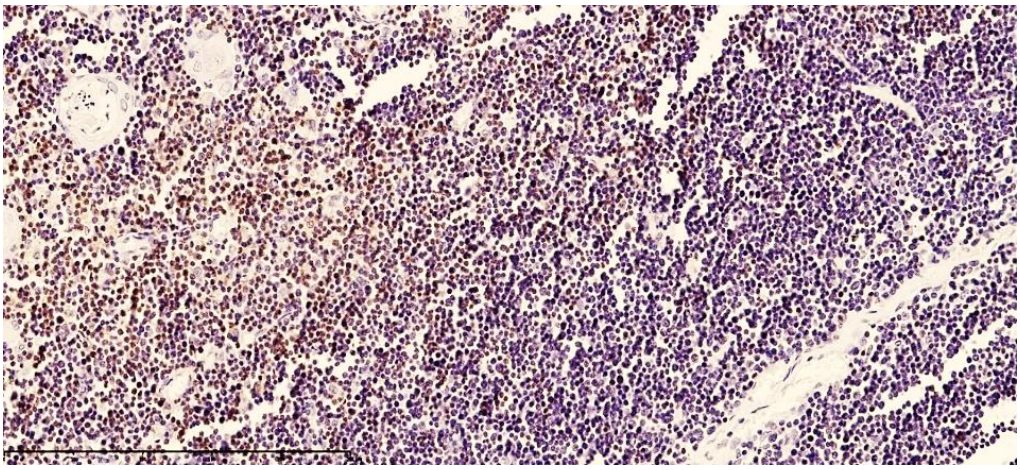
3-Расм. **Намуна-1. Муддатида туғилган бактериал инфекция фонида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD4 маркери негатив реакцияси. Пўстлоқ ва мия сохасида лимфоцитлар кескин камайган. Бўёқ ДАБ хромоген. Ўлчами 10х10**



4-Расм. **Намуна-2. Муддатида туғилган бактериал инфекция фонида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD4 маркери негатив реакцияси. Пўстлоқ ва мия сохасида лимфоцитлар кескин камайган. Бўёқ ДАБ хромоген. Ўлчами 10х10**

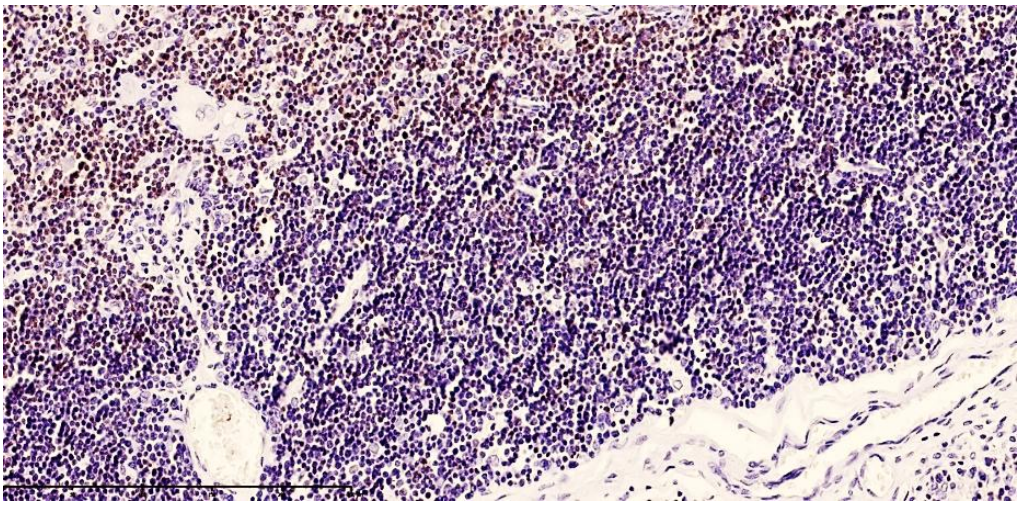
H-score ҳисоблашда, кучли деструкция ва юқори апоптоз (42,6%) ҳисобига бўялиш интенсивлиги паст (i=1 ёки 2) ва мусбат ҳужайралар фоизи (P) сезиларли даражада камайган. Пиелонефритда CD4 камайиши ўткир ва чуқурроқ бўлиши кутилади: пўстлоқ асосан апоптоз ҳисобига йўқолади. Преэклампсияда эса сурункали ва пропорционал камайиш кутилади: пўстлоқ ва мағиз деярли бир хил нисбатда кичраяди (пўстлоқ/мағиз нисбати 1,38). Бу фарқ тимуснинг иккала гурухга нисбатан пўстлоқ қаватида CD4 маркерини пиелонефрит фонида кучли камайишини англатади.

Муддатида туғилган вирусли инфекция фонида тимусни CD4 маркерини хос экспрессияси. Бу гурухда муддатида туғилган чақалоқлар тимус тўқимасида бошқа гурухларга нисбатан акцидентал трансформация даражаси ва инволютив кўрсатичларни нисбатан меъёрга энг яқини бўлиб, тимусни гистоархитектоникаси бўйича пўстлоқ ва мағиз қаватларида хужайралар тўплами айнан лимфоцитларни сон жихатдан кескин камайиши аниқланмади.



5-Расм. **Намуна-1. Муддатида туғилган вирусли инфекция фонида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD4 маркери ўрта ва юқори позитив экспрессияси. Пўстлоқ ва мия сохасида лимфоцитлар кескин камайган. Бўёқ ДАБ хромоген. Ўлчами 10х10**

Вирусли инфекция шароитида тимус тўқимасида пўстлоқ қавати қалинлигининг камайиши 23,4%, тимоцитлар зичлигининг камайиши 22,2% ($p < 0,05$) ва апоптоз кўрсаткичининг 12,5% ни ташкил этган ҳолатлари учун 12 та тадқиқот гуруҳи асосида Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича ҳисоб-китоб қуйидагича амалга оширилди: H-score ҳисоблашда, Вирусли инфекцияда преэклампсияга қараганда деструктив ўзгаришлар бироз енгилроқ ёки ўртача даражада бўлгани сабабли, бўялиш интенсивлиги асосан ўртача (i=2) ва мусбат ҳужайралар фоизи (P) юқорироқ кўрсаткичларда сақланиб қолади.



6-Расм. **Намуна-2. Муддатида туғилган вирусли инфекция фонида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD4 маркери ўрта ва юқори позитив экспрессияси. Пўстлоқ ва мия сохасида лимфоцитлар тўплами ўзгаришсиз сақланган, пўстлоқ сохасидаги тимоцитларни миқдорий жихатлари ўзгаришсиз. Буёқ ДАБ хромоген. Ўлчами 10х10**

Бу гурухда CD4 маркери ўрта ва юқори позитив экспрессияланиши аниқланиб, тимусни пўстлоқ ва мағиз қаватидаги лимфоцитларни сон жихатдан 4/1 қисмга камайганлиги аниқланади. Бу эса, зарарланиш ва инволютив кўрсатичларни бошқа гурухларга нисбатан кам даражада юзага келганлигини англатади. Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичи ушбу вирусли инфекция ҳолатлари бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичларининг математик-статистик таҳлили:

Умумий ўртача кўрсаткич (M±m): 132,50±2,68 балл (соғлом назоратга нисбатан пасайган, аммо преэклампсияга қараганда юқорироқ). Стандарт оғиш (SD): ±9,28. Ишончлилик интервали (95%CI): 126,62 - 138,38 балл

Статистик ишончлилик мезони (p): $p<0,05$ (ишончли ўзгариш).

Бу гурух кўрсатичлари бўйича, CD4 маркерини экспрессияланиш даражаси бўйича деярлик ўрта позитив реакция бўлиб, хар бир холатда ўртача 66,25% ни ташкил этиб барча тадқиқот

гурухларида 2 - ўринда назоратдан кейинги гурух сифатида ўзгаришлар тенденциясини пастлиги билан намоён бўлди.

Юқоридаги олинган натижалар бўйича, тадқиқот гуруҳи (соғлом назорат, преэклампсия, пиелонефрит ва вирусли инфекция) бўйича тимус тўқимасида CD4 иммуногистохимик (ИГХ) маркерининг экспрессияси ва H-score кўрсаткичлари асосида умумлаштирилган хулосаларни қуйидагича талқин қиламиз. Соғлом назорат гуруҳида, тимус тўқимасида лимфоцитларнинг меъёрий тақсимоти ва юқори ҳимоя қобилияти сақланган бўлиб, CD4 маркерининг экспрессияси ҳисобланган 260,50±5,34 балл (p<0,001) билан энг юқори кўрсаткични ташкил этади, бу органнинг тўлақонли иммунологик фаоллигидан далолат беради.Вирусли инфекция гуруҳида, патологик таъсир остида пўстлоқ қавати 23,4% га, тимоцитлар зичлиги 22,2% га камайиб, апоптоз кўрсаткичи 12,5% ни ташкил этганда, H-score ўртача 132,50±2,68 балл (p<0,05) га тушади, бу ўртача даражадаги реактив лимфодеплеция ва компенсатор ўзгаришларни кўрсатади. Пиелонефрит гуруҳида, яллиғланиш ва эндоген интоксикация омиллари таъсирида CD4 экспрессияси ўртачадан паст даражагача сусайиб, лимфоид тўқиманинг деструктив ўзгаришлар устунлиги аниқланди. Преэклампсия гуруҳи (оғир даражаси): Плацентар гипоксия ва кескин деструкция ҳисобига пўстлоқ қавати 65,6% га, тимоцитлар зичлиги -68,1% га камайиб, апоптоз 42,6% га етганида, H-score кескин пасайиб 18,08±1,15 балл (p< 0,001) ни ташкил этади, бу чақалоқлар тимусида яққол акцидентал деструкция ва иммун тизимининг адаптив захираси деярли тугаганини исботлайди.

Муддатида туғилган ва патологияда тимусни иммуногистокимёвий маркер бўлган CD 8 маркери хос жихатлари. Ушбу маркер CD8 маркери хам цитотоксик Т лимфоцитларни микдорини кўрсатувчи ва мембрана экспрессиясини берувчи лимфоцитлар гурухи бўлиб, ко-рецептор орқали боғланади. CD8 маркери бактериал ва вирусли инфекцияларда, преэклампсияда эса, гормонларга қарам бўлган жавоб реакциясида CD8 лимфоцитларни сон жихатдан ва экспрессияланишидаги сифатий жихатларини бахолаш орқали морфофункционал холатини бахолашда мухим рол ўйнайди. Муддатида туғилган меъёрдаги тимус тўқимасида муддатида туғилган соғлом чақалоқлар тимус тўқимасида CD8 маркерининг экспрессиясини айнан 12 та ҳолат асосида Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича қуйидаги натижалар олинди. H-score ҳисоблашда, соғлом назорат гуруҳидаги муддатида туғилган чақалоқлар тимусида етилиш жараёнини ўтаётган тимоцитлар (хусусан, иккиламчи мусбат CD4+CD8+ ва цитотоксик Т-лимфоцитлар) юқори даражада бўялиши ҳисобига бўялиш интенсивлиги юқори (i=3) ва мусбат ҳужайралар фоизи (P) юқори кўрсаткичларда бўлади. Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичи ушбу 12 та соғлом ҳолат бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичларининг математик-статистик таҳлили:

Умумий ўртача кўрсаткич (M±m): 261,83±4,32 балл (соғлом назорат гуруҳида CD8 маркерининг юқори ва барқарор экспрессиясини тасдиқлайди).

Стандарт оғиш (SD): ±14,97

Ишончлилик интервали (95% CI): 252,34 - 271,32 балл

Статистик ишончлилик мезони (p): p<0,001 (юқори даражадаги ишончли ва барқарор кўрсаткич). Муддатида туғилган соғлом чақалоқлар тимусида CD8 маркери билан аниқланадиган цитотоксик Т-лимфоцитларнинг жойлашуви, экспрессияси ва уларнинг биологик вазифалари бўйича тўлиқ илмий изоҳ қуйидагича: Тимусда CD8 маркерини экспрессияланишида цитотоксик лимфоцитларнинг жойлашуви локацияси қуйидагича: тимуснинг пўстлоқ соҳасида етилиш жараёнини ўтаётган ёш тимоцитларнинг асосий қисми иккиламчи мусбат (CD4+CD8+) кўриниб, бу ерда CD8 молекуласи юқори зичликда экспрессияланади. Бу ҳужайралар антигенозни таниб олиш ва ижобий/салбий селекция босқичларидан ўтади. Медулляр (мия) қават ва кортико-медулляр сохада, лимфоцитлар етилиш жараёнини якунлаб, ягона фенотипга эга бўлган етилган цитотоксик Т-лимфоцитлар (CD8+Т-киллерлар) асосан тимуснинг мия қаватига ва қон томирлар атрофига ўтади ҳамда периферик лимфоид тўқималарга чиқишга тайёр ҳолда тўпланади. Бу лимфоцитларни асосий вазифаси, вирусли ва ўсма ҳужайраларига қарши курашда, CD8+ лимфоцитлар (цитотоксик Т-ҳужайралар) ҳужайра ичидаги инфекциялар (вируслар, бактериялар) ва атипик ўзгарган ўз ҳужайраларини аниқлаб, уларни йўқ қилишга (цитолиз) жавоб беради.

CD8+ лимфоцитлар организмнинг генетик доимийлигини сақлаш, зарарланган ёки нобуд бўлаётган ҳужайраларни махсус ферментлар (перфоринлар ва гранзимлар) ҳамда апоптозни қўзғатувчи йўллар орқали бартараф этиш орқали туғма ва орттирилган иммунитетнинг барқарорлигини таъминлайди. Муддатида туғилган соғлом чақалоқларда H-score кўрсаткичларининг юқори бўлиши (261,83±4,32 балл) янги туғилган даврданоқ бола организмида ташқи муҳит антигенларига қарши курашувчи хужайравий иммунитет захираси тўлақонли шаклланганини ва туғилган захоти тимусда функционал жихатларни тўлиқ ишлашини англатади.

Преэклампсия фонида тимус тўқимасида CD8 маркерини хос экспрессияланиши. CD8 маркерини преэклампсия фонида тимусдаги экспрессияланиш кўрсаткичи назорат гурухига

нисбатан пасайиб, ўртача, 60,12±1,05 % ни ташкил этган ҳолатлар учун 12 та тадқиқот гуруҳи асосида Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича ҳисоб-китоб ва илмий изоҳлар қуйидагича: H-score ҳисоблашда преэклампсия таъсирида келиб чиқадиган плацентар гипоксия ва акцидентал деструкция ҳисобига пўстлоқ қаватидаги иккиламчи мусбат тимоцитлар сони камаяди. Бунда бўялиш интенсивлиги асосан ўртача (i = 2) ва мусбат ҳужайралар фоизи (P) ўртача 60% атрофида эканлиги аниқланди. Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичи бўйича, преэклампсия ҳолатлари бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичи математик-статистик таҳлили:

Умумий ўртача кўрсаткич (M±m): 119,50±1,58 балл (соғлом назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада пасайган).

Стандарт оғиш (SD): ±5,48. Ишончлилик интервали (95% CI): 116,02 - 122,98 балл. Статистик ишончлилик мезони (p): p<0,001 (соғлом кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқ).

Гипоксиянинг CD8+ Т-лимфоцитларга таъсирида, преэклампсия шароитида юзага келадиган сурункали плацентар гипоксия тимуснинг пўстлоқ қаватидаги етилиш жараёнини издан чиқаради. Бу CD4^+CD8^+ иккиламчи мусбат тимоцитларнинг массаси камайишига ва натижада CD8 экспрессиясининг сусайишига (60,12±1,05) олиб келади.

Хужайравий иммунитет адаптациясининг бузилишида, соғлом чақалоқ-ларда юқори бўлган цитотоксик лимфоцитлар захираси преэклампсия фонида туғилган чақалоқларда кескин камаяди. Бу эса янги туғилган даврда ҳужайра иммуните-тининг вирусли ва микроб агентига қарши курашиш имкониятини камайтириб, турли инфекцион асоратларга мойилликни оширади.

Демак, бу гурухда, 12 та ўрганлаётган материалимизни 60,12±1,05% да ўрта позитив экспрессияланиш ташкил этган бўлиб, Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича (+2 × $\%_2$) балл, 1-2 балл деб белгиланди.

Пиелонефрит фонида тимус тўқимасида CD8 маркерини хос экспрессияланиши. Пиелонефрит фонида тимус тўқимасида CD8 иммуногистокимёвий (ИГК) маркерининг экспрессияси кескин пасайиб, тахминан 30% ни ташкил этган ҳолатлар учун 12 та тадқиқот гуруҳи асосида Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича ҳисоб-китоб ва илмий изоҳлар қуйидагича: H-score ҳисоблаш шарти Пиелонефрит билан боғлиқ сурункали эндоген интоксикация, яллиғланиш медиаторлари ва умумий метаболик стресс тимусда чуқур акцидентал деструкцияни келтириб чиқаради. Бунда бўялиш интенсивлиги кучсиз ёки ўртача (i= 1 ёки 2, асосан кучсиз 1 ва барқарор паст 2 аралаш ҳолда) ва мусбат ҳужайралар фоизи (P) ўртача 30% атрофида шаклланади. Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичи, пиелонефрит ҳолатлари бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичларининг математик-статистик таҳлили:

Умумий ўртача кўрсаткич (M±m): 30,00±0,95 балл (соғлом назорат ва преэклампсия кўрсаткичларига нисбатан кескин паст). Стандарт оғиш (SD): ±3,29. Ишончлилик интервали (95%CI): 27,91-32,09 балл. Статистик ишончлилик мезони (p): p < 0,001 соғлом меъёрга нисбатан юқори даражадаги ишончли ва кескин фарқлар аниқланди.

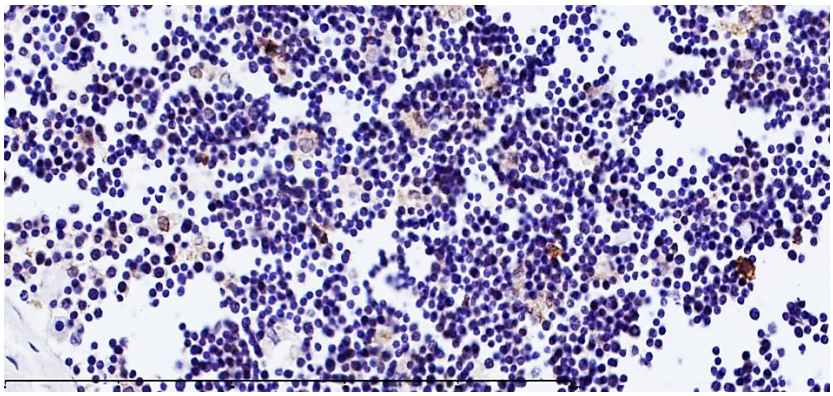
Патогенетик таҳлилида, эндоген интоксикация ва яллиғланишнинг таъсирида, пиелонефрит шароитида она ёки чақалоқ организмида кечувчи яллиғланиш жараёнлари, цитокинлар балансининг бузилиши ва уремик/эндотоксик стресс тимуснинг лимфоид паренхимасига бевосита салбий таъсир кўрсатади. Натижада пўстлоқ қаватида етилиш жараёни издан чиқиб, CD8+ цитотоксик тимоцитларнинг популяцияси кескин қисқаради (30%). Иммунологик ночорлик ва хавф омиллари бўйича, CD8 маркери H-score кўрсаткичининг шу даражада паст бўлиши (30,00 балл) чақалоқларда хужайравий иммунитет тизимининг жиддий дезадаптациясини, ҳужайра ичидаги инфекцияларга қарши курашиш лаёқатининг кескин сусайганини ва касалликнинг оғир асоратлар билан кечиш хавфи юқори эканини илмий жиҳатдан исботлайди. Вирусли инфекциялар фонида тимус тўқимасида CD8 иммуногистохимик (ИГХ) маркерининг экспрессияси тахминан 80% ни ташкил этиб, 12 та материалда аниқлангани ҳолати учун Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича ҳисоб-китоб ва илмий изоҳлар қуйидагича: H-score бўйича, вирусли инфекция шароитида лимфоид тўқимада кучли деструкция ўрнида аксинча компенсатор-реактив фаоллашув ёки вирусли антигенларга қарши хужайравий иммунитетнинг кучайиши ҳисобига мусбат ҳужайралар фоизи юқорироқ (80%) сақланиб қолади. Бунда бўялиш интенсивлиги асосан ўртача ва юқори (i=2 ёки 3, кўпинча барқарор 2 ва баъзан 3 аралаш) кўрсаткичларда шаклланади. Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичида, вирусли инфекция ҳолатлари бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичларининг математик-статистик таҳлили: Умумий ўртача кўрсаткич (M±m): 160,00±1,77 балл (соғлом нормадан бироз паст, аммо пиелонефрит ва преэклампсияга қараганда сезиларли даражада юқори). Стандарт оғиш (SD): ±6,13. Ишончлилик интервали (95% CI): 156,11 - 163,89 балл. Статистик ишончлилик мезони (p):p<0,05 (реактив ўзгаришларнинг статистик жиҳатдан ишончлилиги).

Вирусли антигенларга қарши хужайравий иммунитетнинг фаоллашувида, организм бегона генетик материалга қарши курашиш учун ҳужайра иммунитетини фаоллаштиради. Шу са-

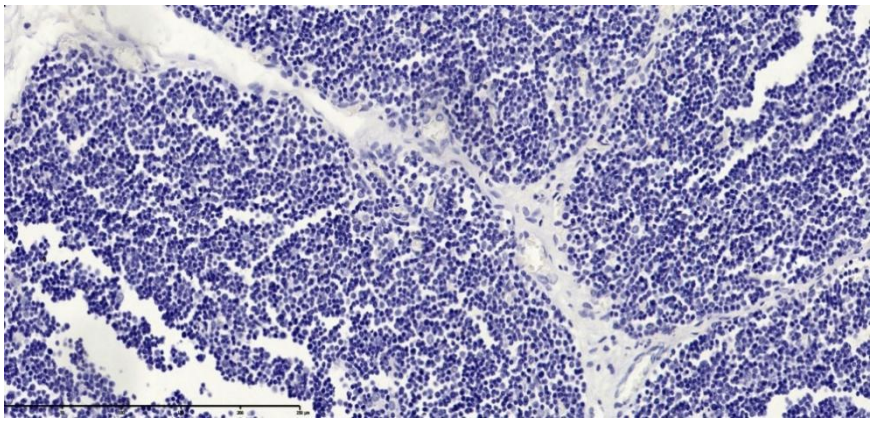
бабли тимусда CD8+ цитотоксик Т-лимфоцитларнинг популяцияси қисман ҳимоя реакцияси сифатида 80% атрофида сақланиб қолади ёки регенератор-компенсатор жараёнлар ҳисобига мувозанатга келади. Патогенетик фарқларнинг аҳамиятида, асосан, пиелонефрит ва оғир преэклампсия ҳолатларида тимусда деструкция устунлик қилиб, CD8 экспрессияси кескин тушиб кетса (30-119 балл), вирусли инфекцияларда иммун тизимининг реактив тури фаоллашиб, H-score кўрсаткичи юқорироқ (160,00 балл) даражада қайд этилиши патологик жараёнларнинг ўзига хос хусусиятларини очиб беради. Бактериал инфекция, пиелонефрит (бактериал эндотоксин)да тимус инволюцияси, пўстлоқ/мағиз нисбатининг пасайиши ва тимоцитларнинг кескин камайиши аниқланган.

Демак, юқоридаги келтирилган иммуноморфологик ўзгаришлар бўйича энг талофат келтирувчи патологиялар бу пиелонефрит фонида тимусдаги ўзгаришлар кейин, преэклапмсияда ва охирги паст шикастланиш вирусли инфекцияларда бўлиши аниқланди.

Муддатида туғилган ва турли патологиялар фонида тимус тўқимасида CD68 маркерини хос экспрессияланиши. Муддатида туғилган соғлом чақалоқлар тимус тўқимасида CD68 (макрофаглар ва ретикуляр ҳужайралар маркази) иммуногистохимик (ИГХ) маркерининг экспрессияси тахминан 6% ни ташкил этгани 12 та материал асосида Remmele ва Stegner нинг H-score шкаласи бўйича қуйидагича ҳисоблаб чиқилди. Соғлом тимусда макрофаглар ва ретикуляр ҳужайралар асосан пўстлоқ ва мия қавати чегарасида ҳамда кортикал зонадаги "юлдузли осмон" макрофаглари таркибида маълум физиологик миқдорда учрайди. Бунда бўялиш интенсивлиги ўртача (i=2) ва мусбат ҳужайралар фоизи (P) физиологик норма чегарасида 6% атрофида шаклланади.Макрофагларнинг тимусдаги ўрни ва CD68 экспрессиясида, тимус тўқимасида ретикуляр макрофагларни, шу жумладан пўстлоқ қаватида апоптозга учраган тимоцитларни фагоцит қилувчи ҳужайраларни аниқлайди. Соғлом чақалоқларда бу кўрсаткичнинг паст ва барқарор (12,33 балл ёки 6%) бўлиши тимусда физиологик селекция жараёнларининг меъёрида кетаётганидан ва ҳаддан ташқари деструкция мавжуд эмаслигидан далолат беради.



7-Расм. **Муддатида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD68 маркерини паст позитив реакцияси. 200х кўриш майдонида 1-3 макрофаг аниқланиб, асосан суст экспрессияланган макрофаглар аниқланади. ДАБ хромоген. Ўлчами 40х10**



8-Расм. **Муддатида туғилган чақалоқ тимус тўқимасида, CD68 маркерини паст позитив реакцияси. ДАБ хромоген. Ўлчами 40х10**

Патологик ҳолатлар билан қиёсий аҳамияти: Турли патологияларда (масалан, преэклампсия ёки оғир яллиғланишларда) апоптоз ва деструкция кучайган сабаб макрофаглар сони кескин ортиб, CD68 экспрессияси юқори балларга кўтарилади. Соғлом гуруҳдаги бу базавий кўрсаткич кейинги қиёсий таҳлиллар учун муҳим мезон ҳисобланади. Статистик таҳлил ва ишончлилик кўрсаткичи соғлом тимус ҳолатлари бўйича ҳисобланган H-score кўрсаткичларининг математик-статистик таҳлили:

Умумий ўртача кўрсаткич (M±m):12,33± 0,53 балл (соғлом назорат гуруҳида макрофагал элементларнинг табиий базавий миқдорини кўрсатади).

Стандарт оғиш (SD): ±1,83. Ишончлилик интервали (95%CI): 11,17 - 13,49 балл. Статистик ишончлилик мезони (p):p< 0,001 (физиологик барқарорликнинг юқори ишончлилиги).

Демак, меъёрда тимусда макрофагларни сон жихатдан ўртача 3-5,5% да бўлиши функционал стресс холатида енгил даражадаги ўзгаришлар билан сон жихатини ортиши аниқланади. Айни тадқиқотимизда, бу кўрсаткич, ўртача, 5,5% ни ташкил этди.

Хулосалар.

Преэклампсия таъсирида CD4 ва CD8 маркери экспрессиясининг камайиши бўйича, преэклампсия фонида плацентар гипоксия ва акцидентал деструкция натижасида тимус пўстлоқ қавати қалинлиги ва тимоцитлар зичлиги кескин пасаяди; бу ҳолатда CD4 маркери бўйича H-score кўрсаткичи ўртача 63,83±6,48 баллни (p<0,001), CD8 маркери бўйича эса 119,50±1,58 баллни ташкил этиб, ҳужайравий иммунитет захирасининг сезиларли даражада сусайганини исботлайди.

Пиелонефрит (бактериал инфекция) пайтида энг оғир деструкциянинг кузатилишида, эндоген интоксикация омиллари таъсирида тимус паренхима-сида кучли деструкция юзага келиб, CD4 маркери бўйича H-score кўрсаткичи кескин равишда 18,08±1,15 баллга тушиб кетади, CD8 экспрессияси эса 30% атрофида шаклланади (30,00±0,95 балл, p<0,001) бу чақалоқларда ҳужайравий иммунитетнинг жиддий дезадаптацияси ва хавфли асоратлар юқорилигини кўрсатади.

Вирусли инфекцияларда компенсатор-реактив фаоллашувнинг сақлани-ши, бошқа патологияларга нисбатан деструктив ўзгаришлар бироз енгилроқ кечиб, CD4 экспрессияси ўртача 132,50±2,68 балл, CD8 маркери бўйича эса H-score кўрсаткичи 160,00±1,77 баллни (p<0,05) ташкил этади; бу вирусли антигенларга қарши ҳужайравий иммунитетнинг қисман ҳимоя реакцияси ва компенсатор-реактив фаоллашуви сақланиб қолишини англатади.

АДАБИЁТЛАР

1. Marcovecchio GE, Ferrua F, Fontana E, Beretta S, Genua M, Bortolomai I, Conti A, Montin D, Cascarano MT, Bergante S, D'Oria V, Giamberti A, Amodio D, Cancrini C, Carotti A, Di Micco R, Merelli I, Bosticardo M, Villa A. Premature Senescence and Increased Oxidative Stress in the Thymus of Down Syndrome Patients. Front Immunol. 2021 Jun 1;12: 669893
2. Story L, Zhang T, Uus A, Hutter J, Egloff A, Gibbons D, Ho A, Al-Adnani M, Knight CL, Theodoulou I, Deprez M, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH, Rutherford M. Antenatal thymus volumes in fetuses that delivered <32 weeks' gestation: An MRI pilot study. //Acta Obstet Gynecol Scand. 2021 Jun;100 (6):1040-1050.
3. Kinsella S, Dudakov JA. When the Damage Is Done: Injury and Repair in Thymus Function. //Front Immunol. 2020 Aug 12;11:1745.
4. Caissutti C, Familiari A, Khalil A, Flacco ME, Manzoli L, Scambia G, Cagnacci A, D'antonio F. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis. //Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Feb;97(2):111-121
5. Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. J Clin Ultrasound. 2013 Jun;41 (5):283-9.
6. Ташматов С. А. и др. Морфологические изменения тимуса при пневмонии у детей //Вестник экстренной медицины. – 2015. – №. 1. – С. 73-75.
7. Басс Е. А., Аболина Т. Б., Кобелева Я. М. Патология тимуса у новорожденных с множественными врожденными пороками развития //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №. 2-1. – С. 96-97.
8. Панкратьева Л. Л. и др. Вариабельность размеров вилочковой железы у недоношенных детей различного гестационного возраста с осложненным течением неонатального периода: ультразвуковые и клинико-иммунологические параллели //Иммунология. – 2014. – Т. 35. №. 1. – С. 37-44.
9. Хачирова Л. С. и др. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов Т-и В-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений у новорожденных //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – №. 4. – С. 631-635.
10. Пчельникова Е. Ф., Товсташев А. Л., Кичкайло М. В. Весовые соотношения тимуса и надпочечников у антенатально погибших плодов //Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – 2016. – С. 205-207.

11. Адайбаев Т. А. и др. Морфология вилочковой железы плодов и новорожденных детей при осложненной беременности с гестозом на фоне анемии беременных женщин //Астана медициналық журналы. – 2022. – №. S1. – С. 83-92.

12. Ровда Ю. И. и др. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (Часть I) //Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – №. 4 (83). – С. 59-69.

13. Галеева Э. Н., Железнов Л. М. Топография тимуса человека в раннем плодном периоде его развития //Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2013. – №. 4. – С. 29-34.

14. Kendall M. Thymus. Histology / M. Kendall // Surgery of the Thymus / ed. by J.-C. Givel. – Berlin: Springer, 1990. – P. 27-39.

15. Зайратьянц, О. В. Патология вилочковой железы и аутоиммунные болезни: дис.... д-ра мед. наук. - М., 1992. - 357 с.