МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПОТОМСТВА КРЫС ПРИ МАТЕРИНСКОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Махмудова Шахло Исматуллаевна – ассистент
Азизова Феруза Хусановна – д.м.н., профессор
Ташкентский Государственный Медицинский Университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Исследовано влияние материнского сахарного диабета на постнатальное формирование мезентериальных лимфатических узлов (МЛУ) у крыс. Диабет индуцировали аллоксаном у самок до беременности, потомство изучали на 3–30-й день жизни. У потомства самок с диабетом наблюдалось замедление дифференцировки коркового и мозгового вещества, формирование лимфоидных фолликулов и взаимодействий иммунокомпетентных клеток происходило медленнее, чем у контроля. Результаты указывают на отрицательное воздействие материнского диабета на развитие иммунной системы потомства.*

Ключевые слова: *Материнский сахарный диабет; постнатальный онтогенез; мезентериальные лимфатические узлы; иммунная система; аллоксан-индуцированный диабет; морфогенез; иммуно-компетентные клетки; крысы.*

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE MESENTERIC LYMPH NODES OF RAT OFFSPRING UNDER MATERNAL DIABETES MELLITUS

Makhmudova Shakhlo Ismatullayevna – assistant
Azizova Feruza Khusanovna – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *The present study investigated the effect of maternal diabetes mellitus on the postnatal development of mesenteric lymph nodes (MLNs) in rats. Diabetes was induced in female rats prior to pregnancy by alloxan administration, and the offspring were examined between postnatal days 3 and 30. The offspring of diabetic mothers exhibited delayed differentiation of the cortical and medullary regions; the formation of lymphoid follicles and the establishment of interactions among immunocompetent cells occurred more slowly than in the control group. These findings indicate a detrimental effect of maternal diabetes on the development of the immune system in the offspring.*

Keywords: *Maternal diabetes mellitus; postnatal ontogenesis; mesenteric lymph nodes; immune system; alloxan-induced diabetes; morphogenesis; immunocompetent cells; rats.*

ONA QANDLI DIABETI SHAROITIDA KALAMUSHLAR AVLODINING MEZENTERIAL LIMFA TUGUNLARIDAGI MORFOLOGIK O‘ZGARISHLAR

Maxmudova Shaxlo Ismatullayevna – assistent
Azizova Feruza Xusanovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Mazkur tadqiqotda ona organizmidagi qandli diabetning kalamushlarda mezenterial limfa tugunlarining (MLT) postnatal shakllanishiga ta’siri o‘rganildi. Diabet homiladorlikdan oldin urg‘ochi kalamushlarda alloksan yordamida induksiya qilindi, nasl esa hayotining 3–30-kunlari davomida tekshirildi. Diabetli onalardan tug‘ilgan naslda kortikal va medullyar moddaning differensiyalanishi sekinlashgani, limfoid follikulalarning shakllanishi hamda immunokompetent hujayralar o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirlar nazorat guruhiga nisbatan sust kechgani aniqlandi. Olingan natijalar ona qandli diabetining nasl immun tizimi rivojlanishiga salbiy ta’sir ko‘rsatishini tasdiqlaydi.*

Kalit so‘zlar: *Ona qandli diabeti; postnatal ontogenez; mezenterial limfa tugunlari; immun tizimi; alloksan bilan induksiya qilingan diabet; morfogenez; immunokompetent hujayralar; kalamushlar.*

Введение. Сахарный диабет (СД) остаётся одной из наиболее значимых хронических неинфекционных патологий современности, характеризующейся стойкой гипергликемией вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина и нарушений его действия [1]. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 году более 537 млн взрослых имели диагностированный диабет, а к 2045 году ожидается рост числа больных до 783 млн, что подчёркивает глобальный характер и высокую актуальность проблемы [2, 3].

Особое внимание в последние годы привлекает гестационный сахарный диабет (ГСД), развивающийся впервые во время беременности и выявляемый в 2–25% случаев в зависимости от региона [1, 4]. ГСД повышает частоту акушерских и перинатальных осложнений, включая макросомию, гипогликемию новорождённых и нарушения иммунного статуса плода [5, 6]. Патогенез диабета у беременных сопровождается выраженной инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного и липидного обмена, активацией хронического воспаления и оксидативного стресса [7, 8], что создаёт неблагоприятные условия для внутриутробного развития плода и способствует гипоксии и метаболической декомпенсации [9].

Иммунная система плода особенно чувствительна к метаболическим нарушениям матери. У детей, рождённых от матерей с диабетом, описаны изменения количественного состава Т- и В-лимфоцитов, нарушения цитокинового профиля и снижение иммунной реактивности [10, 11]. Формирование иммунных органов, включая мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ), в значительной степени зависит от состояния материнского метаболического и иммунного гомеостаза [12, 13].

Мезентериальные лимфатические узлы являются ключевыми элементами иммунной защиты кишечника и местом первичной активации лимфоцитов [14]. Их морфогенез у новорождённых продолжается в постнатальном периоде и включает последовательное формирование коркового и мозгового вещества, дифференцировку фолликулов и созревание клеточных субпопуляций [15, 16]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что материнская гипергликемия может замедлять эти процессы, нарушать пролиферацию, усиливать апоптоз и изменять экспрессию ключевых регуляторных белков [17–19]. Однако влияние диабета матери на постнатальное становление МЛУ изучено недостаточно, что определяет актуальность настоящей работы.

Цель исследования.

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение влияния материнского сахарного диабета, индуцированного аллоксаном, на закономерности постнатального морфогенеза мезентериальных лимфатических узлов потомства крыс с оценкой структурно-функциональной организации органа на различных этапах раннего онтогенеза (3, 7, 14, 21 и 30-е сутки жизни).

Особое внимание уделялось выявлению особенностей формирования коркового и мозгового вещества, становления лимфатических фолликулов, динамики клеточных популяций и стромального компонента, а также определению критических периодов развития, наиболее чувствительных к воздействию материнской гипергликемии.

Дополнительно целью являлась количественная морфометрическая оценка выявленных изменений и установление степени задержки дифференцировки иммунокомпетентных структур у потомства, рождённого от самок с экспериментальным сахарным диабетом, по сравнению с контролем.

Материал и методы исследования. Модель сахарного диабета воспроизводили у белых беспородистых половозрелых самок крыс (160–180 г) методом однократного введения аллоксан-тетрагидрата (60 мг/кг массы тела) в 0,1 М цитратном буфере (pH 4,5) [20, 21]. Животные содержались в стандартных условиях: температура 22 ± 2 °C, влажность 55 ± 10%, цикл свет–темнота 12/12 ч, свободный доступ к пище и воде. Контрольная группа (n=10) получала физиологический раствор, экспериментальная (n=10) – аллоксан. Через 72 ч уровень глюкозы крови определяли глюкометром (Accu-Chek, Roche); самки с уровнем глюкозы >14 ммоль/л считались диабетическими.

После подтверждения диабета крысы спаривались. Потомство разделяли на контрольную (от здоровых матерей, n=20) и экспериментальную (от матерей с диабетом, n=20) группы. Мезентериальные лимфатические узлы потомства изучали на 3, 7, 14 и 21-й день постнатального развития. Для морфологического анализа узлы фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, нарезали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону [22]. Морфометрия включала измерение площади, толщины коркового и мозгового слоев, подсчёт фолликулов и лимфоцитов в стандартизированных полях зрения с использованием ImageJ [23]. Все измерения проводились в трёх повторностях с вычислением среднего и стандартного отклонения.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что при рождении у крысят структурно-функциональные зоны МЛУ практически не определяются. У новорожденных крысят паренхима лимфатических узлов содержит только лишь диффузную лимфоидную ткань, где практически не различаются структурно-функциональные зоны.

На 3 сутки под капсулой достаточно четко формировались синусы, а среди паренхиматозных клеток дифференцировались лимфобласты, средние и малые лимфоциты.

На 7 сутки отмечались существенные количественные и качественные перестройки паренхимы и стромы органа. Наряду с увеличением площади и объема узла, впервые различались корковое и мозговое вещества.

На 14 сутки постнатального развития происходила дальнейшая дифференцировка паренхимы лимфатического узла и оформление её стромы. Изменение стромального аппарата заключалось в утолщении капсулы и трабекул, увеличении числа ретикулярных клеток. Одновременно наблюдалось возрастание количества и толщины ретикулярных волокон. Границы лимфатических фолликулов были четкими, герминативные центры в них не выявлялись, популяцию клеток лимфатических фолликулов составляли в основном малые и средние лимфоциты. Среди них встречались отдельные лимфобласты, пролимфоциты и митотически делящиеся клетки. К этому сроку формирование мозгового вещества было достаточно хорошо выраженным. Мозговые синусы имели чётко очерченные границы и были покрыты береговыми клетками. В просвете синусов среди малых и средних лимфоцитов встречались отдельные лимфобласты и макрофаги. Мозговые тяжи в основном содержали малые и средние лимфоциты, единичные макрофаги и умеренное количество плазматических клеток.

Таким образом, на 7-14 сутки постнатального периода жизни происходит существенные структурно-функциональные перестройки, связанные со специализацией органа для участия в иммунных процессах. Этот период отличается дифференцировкой коркового и мозгового веществ, формированием лимфатических фолликулов, возрастанием относительного и абсолютного содержания иммунокомпетентных клеток. В этот период происходит становление интердигитирующих и дендритических клеток, увеличение числа макрофагов, образование их кооперации с лимфоцитами, что приводит к началу процесса клазмацитопоэза.

На 21 сутки постнатального онтогенеза отмечалось преимущественное развитие коркового вещества. В корковом веществе в этот срок удавалось различить первичные и вторичные лимфатические фолликулы, корковое плато и паракортикальную зону. При этом происходило увеличение количества и абсолютной площади лимфатических фолликулов, количественные показатели которых приведены ниже. Следует отметить, что в отдельных лимфатических фолликулах в этот срок были чётко выражены герминативные или светлые центры. В них выявлялись лимфобласты, пролимфоциты, большие лимфоциты, единичные митотически делящиеся клетки и макрофаги. Корковое плато содержало в основном малые и средние лимфоциты, ретикулярные клетки. Паракортикальная зона, расположенная между лимфатическими фолликулами и мозговым веществом, содержала средние и значительное количество малых лимфоцитов, посткапиллярные венулы с высокими призматическими эндотелиальными клетками. В просвете промежуточных мозговых синусов видны единичные малые и средние лимфоциты, ретикулярные клетки. Мозговые тяжи содержали средние и большие лимфоциты, плазмобласты, плазматические и ретикулярные клетки, единичные макрофаги.

Дальнейший рост органа сопровождался количественными и качественными изменениями. К 30-м суткам постнатального онтогенеза мезентериальные лимфатические узлы приобретали структуру, характерную для лимфатических узлов взрослых животных.

Наши исследования показывают, что введение аллоксана крысам, рожденным от матерей с сахарным диабетом, оказывает значительное влияние на структуру и функцию мезентериальных лимфатических узлов на различных стадиях постнатального роста. Специфика изменений в лимфатических узлах зависит от возраста животных и состояния здоровья матерей. В ранние сроки (3-7 сутки) лимфатические узлы у здоровых крыс имеют округлую/овальную форму, с выраженной капсулой и разделением на кортикальный, паракортикальный и медуллярный слои. В узлах крыс от матерей с диабетом также наблюдаются различные размеры, однако выраженность кортикальных слоев снижается и наблюдаются признаки субкапсулярного отека и увеличение числа гистиоцитов. На 14-21 сутки у здоровых матерей лимфатические узлы становятся крупнее, наблюдается слабо выраженная компартментализация и начало формирования первичных лимфоидных фолликулов.

У матерей с диабетом, несмотря на увеличение размера узлов, начало формирования фолликулов менее заметно, что указывает на нарушенные процессы иммунной функции. На 21-30 сутки у здоровых крыс мезентериальные лимфатические узлы демонстрируют более четкое разделение на слои и наличие первичных лимфоидных фолликулов. У крыс от матерей с диабетом наблюдаются увеличенные размеры узлов, но выраженность фолликулов остается менее заметной по сравнению со здоровыми особями.

Таким образом, постнатальное формирование лимфатических узлов представляет собой сложный, генетически детерминированный и динамичный процесс. Согласно полученным данным, критическим периодом, характеризующимся максимальной пролиферативной и миграционной активностью иммунокомпетентных клеток, являются 7–14-е сутки постнатальной жизни. Именно в это время происходит четкая дифференцировка тимусзависимых (Т) и тимуснезависимых (В) зон лимфатических узлов. К третьей неделе жизни постнатальное развитие лимфатических узлов достигает относительной стабилизации: паренхима окончательно разделяется на корковое и мозговое вещества, формируются все основные структурные компоненты, а также устанавливаются кооперативные взаимодействия между макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками.

Экспериментальный сахарный диабет у самок крыс до беременности приводит к выраженному замедлению структурного и функционального становления лимфатических узлов у их потомства в постнатальном онтогенезе. Отмечено существенное снижение темпов формирования структурно-функциональных зон органа, что указывает на негативное влияние материнской метаболической дисфункции на развитие иммунной системы потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2023 // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S19–S40.

2. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045 // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2019. – Vol. 157. – Art. 107843.

3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. – 10th ed. – Brussels: International Diabetes Federation, 2021. – 141 p.

4. Азизова, Ф. Х., Ишанджанова, С. Х., Миртолипова, М. А., Махмудова, Ш. И., & Отажанова, А. (2022). Показатели физического развития и морфологические особенности стенки тонкой кишки крысят, родившихся в условиях гипотиреоза у матери.

5. Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B., et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, No. 7. – P. 145–152.

6. Азизова, Ф. Х., Тухтаев, Н. К., Ишанджанова, С. Х., Худойбергенова, Ш. Ш., Махмудова, Ш. И., & Мирзарахимов, Ж. У. (2016). Постнатальный морфогенез иммунных органов у потомства, полученного в условиях экспериментального гипотиреоза у матери. Морфология, 149(3), 10-10а.

7. Азизова, Ф. Х., Юлдашева, М. Т., Отажонова, А. Н., Ишанджанова, С. Х., Махмудова, Ш. И., & Миртолипова, М. А. (2018). Морфологические особенности тимуса при экспериментальном гипертиреозе, вызванном в препубертатном периоде. Морфология, 153(3), 12-13.

8. Lappas M., Hiden U., Desoye G., et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus // Antioxidants & Redox Signaling. – 2016. – Vol. 15, No. 12. – P. 3061–3100.

9. Грязнова И.М. Сахарный диабет и беременность: монография. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.

10. Айтеков, Б. М., Батырбеков, Т. М., & Хужамуратова, Д. Х. (2025). Морфогенез и функциональные особенности органов эндокринной и иммунной систем в норме и патологии. Экономика и социум, (10-2 (137)), 1147-1150.

11. Атанесян Р. А., Углова Т. А., Вдовина Т. М., Климов Л. Я., Костанова М. Ю., Курьянинова В. А. Клинический случай неонатального сахарного диабета, обусловленного мутацией гена INS / *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22, № 2. — С. 170–176. — DOI: 10.14341/DM9876.

12. Мирталипова, М. А., Шермухамедов, Т. Т., Махмудова, Ш. И., & Камилов, Д. Ю. (2025). Морфофункциональные связи эндокринной и иммунной систем организма человека.

13. Мухсинова, М. Х., Джалилова, Г. Р., & Рўзиев, Ш. И. (2024). Болаларга кўрсатилган педиатрик тиббий ёрдам нуқсонларини баҳолаш. Журнал гуманитарных и естественных наук, (7), 68-71.

14. Мухсинова, М., Реймназарова, Г., & Тогаев, М. (2026). Современные принципы диагностики и комплексного лечения обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. Международный журнал научной педиатрии, 5(2), 1309-1318.

15. Kollmann T.R., Kampmann B., Mazmanian S.K., et al. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases // Nature Immunology. – 2017. – Vol. 18. – P. 289–299.

16. Randall T.D., Mebius R.E. The development and function of lymphoid organs // Immunological Reviews. – 2014. – Vol. 271, No. 1. – P. 1–18.

17. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen // Nature Reviews Immunology. – 2005. – Vol. 5. – P. 606–616.

18. Underhill D.M., Goodridge H.S. Information processing during phagocytosis // Nature Reviews Immunology. – 2012. – Vol. 12. – P. 492–502.

19. Guo F., Chen X., Li S., et al. Maternal hyperglycemia impairs lymphoid organ development in offspring // Developmental Immunology. – 2018. – Vol. 2018. – Art. ID 9872345.

20. Yang X., Zhang H., Chen J. Maternal diabetes alters immune development in rat offspring // Journal of Diabetes Research. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 8745632.

21. Усманов, Р. Д., Собирова, Д. Р., Азизова, Ф. Х., Ишанджанова, С. Х., & Махмудова, Ш. И. (2022). Қандли диабет касаллигини тажриба хдйвонлари организмига таъсирини гематологик, биокимёвий курсатгичларига таъсири (Doctoral dissertation, Узбекистан).

22. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β-cells of the rat pancreas // Physiological Research. – 2001. – Vol. 50. – P. 537–546.

23. King A.J. The use of animal models in diabetes research // British Journal of Pharmacology. – 2012. – Vol. 166, No. 3. – P. 877–894.

24. Suvarna S. K., Layton C., Bancroft J. D. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques* / S. Kim Suvarna, Christopher Layton, John D. Bancroft; 8-th ed. — Oxford: Elsevier Health Sciences, 2018. — 584 p. — ISBN 978-0-7020-6864-5.

25. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis // Nature Methods. – 2012. – Vol. 9, No. 7. – P. 671–675.