10.46235/1028-7221-17366-TRO

РЕАКЦИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК - CD68+ - МАКРОФАГОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Альпидовская О. В. [1]

[1] ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

10.46235/1028-7221-17366-TRO

THE RESPONSE OF IMMUNE CELLS - CD68+ - MACROPHAGES DURING PHYSICAL EXERCISE

Alpidovskaya O.V. [a]

[a] I.N. Ulyanov Chuvash State University

ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

Резюме

Макрофаги печени являются гетерогенной популяцией иммунных клеток, образующие систему мононуклеарных фагоцитов, **способные реагировать на повреждение тканей, участвующие в регуляции воспалительной реакции и регенерации клеток печени. Макрофаги взаимодействуют с гепатоцитами, звездчатыми клетками и синусоидальными эндотелиальными клетками печени, что необходимо для поддержания гомеостаза.**

Цель - изучение CD68+ - макрофагов в печени при выполнении водной нагрузки разной степени.

Материалы и методы. В опыте использованы самцы – крыс линии Вистар (n=30), которым была смоделирована водная нагрузка разной интенсивности. После выведения животных из эксперимента брались образцы печени для гистологического и иммуногистохимического исследования.

Результаты. При легкой физической нагрузке в печени при микроскопическом исследовании были выявлено полнокровие сосудов и дистрофические изменения. Число CD68+ клеток составило - 10,34±2,48 (в печени интактной группы CD68+ клетки - 7,28±2,41). При средней физической нагрузке выявлялись некробиотические изменения. Число CD68+ клеток незначительно увеличилось по сравнению с интактной группой. При физической нагрузке тяжелой при гистологическом исследовании определялись деструктивные изменения. Увеличивалась доля CD68+ - позитивных клеток. По морфологическому описанию выявлялось несколько видов. Происходило увеличение процента малых макрофагов (площадью 0–115,78) за счет уменьшения доли средних (площадью 115,78–240,7), при неизмененной доле крупных (площадью 240,7–368,1) CD68+ макрофагов. К 30 суткам эксперимента изучаемые показатели при физической активности легкой и средней интенсивности приближались к цифрам интактной группы. При тяжелой физической нагрузке снижался процент CD68+ - позитивных клеток, но оставался выше, чем у интактных животных, вероятно, это связано с тем, что в печеночной ткани развивался репаративный процесс.

Заключение. Отмечалось изменение морфологии и доли CD68+ макрофагов, имеющих разную площадь, с увеличением процента малых CD68+ - макрофагов и экспрессии CD68+ на их поверхности.

Ключевые слова: физическая активность; печень; CD68+ макрофаги; иммуногистохимия; некробиоз; некроз; воспаление.

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

Abstract

Liver macrophages are a heterogeneous population of immune cells that form the mononuclear phagocyte system, capable of responding to tissue damage and participating in the regulation of the inflammatory response and liver cell regeneration. Macrophages interact with hepatocytes, stellate cells, and sinusoidal endothelial cells to maintain homeostasis.

Objective: To study CD68+ macrophages in the liver during water loading of varying intensity.

Materials and Methods: Male Wistar rats (n=30) were used in the experiment, which were subjected to water loading of varying intensity. After the animals were withdrawn from the experiment, liver samples were collected for histological and immunohistochemical examination.

Results: Microscopic examination of the liver during mild physical exertion revealed vascular congestion and degenerative changes. The number of CD68+ cells was 10.34±2.48 (in the liver of the intact group, CD68+ cells were 7.28±2.41). Necrobiotic changes were detected with moderate physical activity. The number of CD68+ cells slightly increased compared to the intact group. With severe physical activity, histological examination revealed destructive changes. The proportion of CD68+ - positive cells increased. According to the morphological description, several types were identified. There was an increase in the percentage of small macrophages (area 0-115.78) due to a decrease in the proportion of medium (area 115.78-240.7), with an unchanged proportion of large (area 240.7-368.1) CD68+ macrophages. By the 30th day of the experiment, the studied parameters during physical activity of light and moderate intensity approached the figures in the intact group. During intense physical exertion, the percentage of CD68+ positive cells decreased but remained higher than in intact animals, likely due to the development of a reparative process in the liver tissue.

Conclusion: Changes in the morphology and proportion of CD68+ macrophages of varying sizes were observed, with an increase in the percentage of small CD68+ macrophages and CD68+ expression on their surface.

Keywords: physical activity; liver; CD68+ macrophages; immunohistochemistry; necrobiosis; necrosis; inflammation.

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

1 Введение

Печень в условиях физиологической нормы рассматривается как **иммунный орган**, который вовлечен в адаптивные реакции организма в ответ на действие различных экстремальных факторов, в частности при физической нагрузке. Ранее было показано, что при выполнении животными тяжелой физической нагрузки происходили альтеративные изменения в гепатоцитах и изменялся уровень цитокинов [1,2]. Сигнальные молекулы (цитокины) оказывают ключевую роль в коммуникации между клетками в иммунной системе. Цитокины, как продуцируемые локально в печени, так и циркулирующие в системном кровотоке, вносят вклад в гепатоцеллюлярное повреждение.

Гетерогенной популяцией иммунных клеток печени являются макрофаги, образующие систему мононуклеарных фагоцитов, **способные реагировать на повреждение тканей, участвующие в регуляции воспалительной реакции и регенерации клеток печени [3,4].** Популяция макрофагов в печени представлена либо клетками Купфера эмбрионального происхождения либо дифференцированными клетками из циркулирующих моноцитов. Макрофаги взаимодействуют с гепатоцитами, звездчатыми клетками и синусоидальными эндотелиальными клетками печени для поддержания гомеостаза [5-6]. Макрофаги способны рециркулировать между эндосомами и лизосомами и передвигаться по селектин-содержащей субстратной поверхности [7-8]. Классически активированные тканевые макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, такие как: TNF-α, IL-1β, IL-6; хемокины, к примеру, CCL2, способствующие хемотаксису макрофагов и их поляризации в сторону M1. Макрофаги выделяют эйкозаноиды, факторы коагуляции [8-9], противовоспалительный цитокин — интерлейкин (IL)-10. С другой стороны, популяция макрофагов координирует репаративные и регенераторные процессы [3], в том числе и через влияние на стволовые клетки [10-12]. Изучение реакции печёночных макрофагов при выполнении физической нагрузки позволит оценить их участие при повреждении и регенерации клеток печени. **Цель** исследования - изучить влияние водной нагрузки разной степени на CD68+ - макрофаги печени.

2 Материал и методы исследования

Опыты проводились на самцах - крысах линии Вистар с весом - 220-240 г (n=48). Крысам давали нагрузку разной интенсивности. 1-й группе давали легкую физическую нагрузку, для чего их помещали в ванну с температурой воды 29-32^{0}С, в которой животные плавали 15 минут. Крысы 2-й группы проводили в ванне 30 минут (средняя физическая нагрузка). Крысы 3-ей группы плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть. Обычно это было через 55 - 59 минут после начала эксперимента. Всего было выполнено 10 плаваний после чего их выводили их эксперимента сразу после последнего сеанса (8 животных на группу (n=24)) и через 30 суток после окончания опытов (8 животных на группу (n=24)). Контрольными

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

животными были интактные крысы, не выполняющие нагрузку, весом 220-240 г (n=18).

Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434–2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г).

Животных умерщвляли путем декапитации на гильотине. После вскрытия животных, извлекалась печень, из части органа готовились парафиновые блоки по стандартной методике и срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления CD68-позитивных клеток использован иммуногистохимический метод с применением специфических антител. Демаскирование антигена проводили путем кипячения депарафинированных срезов в 10 мМ растворе цитратного буфера (pH = 6) в течение 6 мин. Активность эндогенной пероксидазы нейтрализовалась инкубацией срезов в 3%-ном растворе пероксидазы (H2O2) в течение 30 мин. После промывки 0,1 М раствором фосфатного буфера проводился блок неспецифического связывания 10%-ной козьей сывороткой и пермеабилизация 0,05%-ным раствором тритона X-100 (Sigma, Germany) в течение 1 ч при комнатной температуре. Срезы печени инкубировали с первичными антителами к белкам CD68 (мышиные антитела против CD68, mouse anti-CB68, clon ED1, Abcam, Cambrige, UK) в разведении 1:100 в течение 18 ч при +4°C. После очередной промывки 0,1 М раствором фосфатного буфера были добавлены вторичные козьи антитела, меченные биотилином (goat antimouse IgG (H+L), Vector Laboratories, USA). Для визуализации позитивного окрашивания срезы инкубировали с авидин-биотиновым комплексом (Vector Laboratories, USA) и диамино-бензидином (Sigma, Germany), последний придавал коричневую окраску клеткам с CD68+. Подсчет CD68+ клеток проводился в десяти полях зрения (×400) с помощью программы SigmaScan Pro5 и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия). CD68+ клетки распределялись на группы методом сигмальных отклонений (< M – σ – малые, M±σ – средние, > M + σ – большие) [1]. Отклонение M±σ указывало на то, что площадь клетки находилась в пределах средних значений. Если площадь макрофагов была в пределах от –2σ до –1σ, то показатель считался ниже средних значений, а если площадь находилась в пределах от +1σ до +2σ, то выше средней.

Статистическая обработка была в Statistica 10 и использованием Microsoft Excel 2016. Для проверки равенства медиан нескольких выборок рассчитывался критерий Краскела – Уоллиса ($p<0,05$). Данные по каждой группе животных усредняли и вычисляли стандартную ошибку и стандартное отклонение.

3 Результаты

В печени первой группы гистологически выявлялись дистрофические изменения, полнокровие и незначительное расширение просвета сосудов.

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

Альтеративных изменений не было выявлено. При иммуногистохимическом исследовании CD68+ клетки в печени располагались в синусоидных капиллярах, вдоль междольковых сосудов и центральных вен. CD68+ клетки различались по интенсивности окраски: от светло- до темно-коричневого цвета как и у интактных животных. Относительное число CD68+ клеток (в 10 полях зрения, х400) составило - 10,34±2,48 (в печени интактной группы CD68+ клетки составляли - 7,28±2,41). Расстояние между CD68+ клетками было в пределах – 26,21 мкм (у интактной группы – 25,11±0,32 мкм). CD68+ клетки имели разную площадь (мкм^2): 0–115,78 (малые макрофаги), 115,78–240,7 (средние макрофаги), 240,7–368,1 (крупные макрофаги) (Таблица 1). В первой группе незначительно увеличился процент CD68+ клеток площадью - 0–115,78 мкм^2.

Во второй группе при гистологическом исследовании, кроме дистрофических изменений и кровоизлияний, выявлялись некробиотические изменения (рис. 1,2).

CD68+ клетки имели интенсивную темную окраску (рис. 2). Число CD68+ клеток составило – 28,04±3,3а (p=0,08), отмечалось изменение показателя по сравнению с интактной группой.

Расстояние между CD68+ клетками было в пределах - 28,12 мкм. Повысился процент CD68+ клеток площадью - 0–115,78 мкм^2 до 25% (p=0,03) (Таблица 1).

В третьей группе встречались кровоизлияния (Рисунок 3), деструктивные изменения в печеночной ткани, сопровождаемые некробиотическими и некротическими признаками: ядра выявлялись с явлениями кариопикноза и кариолизиса (рис. 1).

Остатки слабоэозинофильной цитоплазмы определялись вокруг ядер или вдоль мембран клеток. В портальных трактах и в дольковой строме встречалась обильная клеточная инфильтрация. Число CD68+ клеток составило – 26,1±3,4, происходило увеличение показателя в 3,5 раза (p=0,03) по сравнению с интактными животными. Расстояние между CD68+ клетки составило - 34,89±0,8 мкм (p=0,08). Вероятно, что увеличение расстояния между клетками связано с наличием некротических процессов в гепатоцитах и потерей контурности печеночных клеток. Повысился процент CD68+ клеток площадью - 0–115,78 мкм^2 до 34,1% (p=0,03).

В третьей группе выявлялось две разновидности CD68+ клеток: первая имела крыловидную форму и располагалась в синусоидных капиллярах. Часто CD68+ клетки формировали группы из нескольких клеток, но иногда локализовались рядом по две-три клетки, контактируя друг с другом. Вторая разновидность CD68+ клеток была округлой формы, локализовались вдоль кровеносных сосудов, в участках некрозов гепатоцитов.

В некоторых местах CD68+ клетки скапливались группами вокруг одиночно расположенных печеночных клеток. Анализируя полученные данные, следует отметить, что преобладающей популяцией были CD68+ клетки округлой формы.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

Через 30 суток после окончания эксперимента гистологические показатели в печени у животных с легкой и умеренной физической нагрузкой приближались к нормальному строению печени интактных животных. Относительное число CD68+ клеток (в 10 полях зрения, х400) составило - 8,21±1,92 (в печени интактной группы CD68+ клетки составляли - 7,28±2,41). Расстояние между CD68+ клетками не изменилось и составляло – 25,93 мкм (у интактной группы – 25,11±0,32 мкм). Морфологическое строение клеток и процент CD68+ клеток разной площади было в пределах интактных животных (Таблица 2).

Во второй группе гистологическое строение печени также соответствовало печени интактной группы: отсутствовали дистрофические изменения и уменьшилось клеток с некробиозом. Число CD68+ клеток составило – 18,1±2,1, т.е. показатель уменьшился в 1,5 раза (p=0,06) по сравнению с предыдущим сроком и в 2,5 раза (p=0,08) в сравнении с интактными животными. Расстояние между CD68+ клетками было в пределах - 27,2 мкм. Процент CD68+ клеток разной площади приближается к значениям интактной группы (Таблица 2).

При тяжелой физической нагрузке при гистологическом исследовании выявлялись участки соединительной ткани на месте зон некрозов (рис. 4).

Число CD68+ клеток практически не изменилось и составило - 21,4±3,1. Расстояние между CD68+ клетки также не изменилось и было равно - 31,6±0,8 мкм (p=0,06). Вероятно, что такое не значимое изменение расстояния между клетками связано с образованием участков соединительной ткани. Процент CD68+ клеток площадью - 0–115,78, 115,78–240,7 мкм^2 снизился в сравнении с предыдущим сроком, но оставался выше, чем у интактной группы (p=0,03). Происходило снижение доли CD68+ макрофагов площадью 0–115,78 за счет увеличения макрофагов площадью 115,78–240,7 и возрастания CD68+ клеток площадью 240,7–368,1 (Таблица 2).

При визуальном анализе формы макрофагов следует отметить, что преобладали клетки крыловидной формы и чаще локализовались в синусоидах. CD68+ клетки образовывали скопления клеток.

4 Обсуждение

Известно, что любое повреждение тканей приводит к аккумуляции макрофагов**.** В полученном исследовании установлено, что при физической нагрузке тяжелой степени выявлены наиболее значимые изменения. При гистологическом исследовании определялись деструктивные процессы. По морфологическому описанию выявлялось несколько видов CD68$^+$ клеток: один вид был крыловидной формы, клетки локализовались вдоль сосудов, другая разновидность округлой формы. По литературным данным [1] известно, что CD68$^+$ клетки округлой формы выполняют преимущественно фагоцитарную функцию, субпопуляция клеток CD68$^+$ крыловидной формы, возможно, является популяцией клеток CD206$^+$ (противовоспалительный M2-фенотип звездчатых макрофагов) обусловливают слабую степень выраженности клеточной инфильтрации. M2a макрофаги подавляют

воспалительную реакцию, блокируя формирование М1 популяции через цитокины рекрутированных ими Тх 2-лимфоцитов, либо за счет вырабатываемого хемокина CCL17, который совместно с IL-10 ингибирует дифференцировку макрофагов в М1 направлении [9-11]. Клетки М2а фенотипа считают типичными репаративными макрофагами. Синтезируемый ими хемокин CCL2 является хемоаттрактантом предшественников миофибробластов – фиброцитов [9], они секретируют факторы, обеспечивающие ремоделирование соединительной ткани. Изменение количества CD68+ макрофагов при физической нагрузке тяжелой степени может быть обусловлено развитием некроза печеночных клеток и осуществлением утилизации некротизированных клеток. В предыдущем исследовании показано, что при тяжелой нагрузке происходило увеличение уровня TNFα, **IL-6** [1]. TNF является одним из основных воспалительных цитокинов и его воздействие на клетки приводит к развитию и поддержанию воспалительного ответа за счет продукции цитокинов, молекул адгезии и хемоаттрактантов, которые активируют эндотелиальные клетки и усиливают приток клеток в поврежденные ткани. TNF активирует тканевые макрофаги и моноциты, мигрирующие в очаг васпаления, повышая их способность к фагоцитозу. **IL-6 вырабатывается макрофагами**, который участвует в регуляции иммунных реакций, в процессах воспаления.

Из литературных данных известно, что популяция печеночных макрофагов регулируют приток нейтрофилов, которые, вероятно, участвуют в элиминации и деградации внеклеточного детрита [3-7]. Сами макрофаги фагоцитируют клеточно-тканевый детрит, стимулируют и регулируют иммунный ответ, индуцируют воспалительную реакцию, участвуют в репаративных процессах и обмене компонентов внеклеточного матрикса.

В представленном исследовании отмечено увеличение процента малых макрофагов (площадью 0–115,78) за счет уменьшения доли средних (площадью 115,78–240,7), при неизмененной доле крупных (площадью 240,7–368,1) CD68+ макрофагов. Вероятно, что повышение этой субпопуляции клеток могло быть из - за мигрированных из крови моноцитов. Циркулирующие моноциты проникают в печень в основном в условиях метаболического или токсического повреждения органа. Рекрутирование моноцитов происходит вследствие активации молекул адгезии на синусоидальном эндотелии печени и секреции хемокинов [8-9]. По данным исследователей, изучавших участие макрофагов при воспалительных процессах и регенерации в печени на моделях токсического повреждения печени достоверно установлена миграция моноцитов в поврежденную ткань печени [1,6]. Можно предположить, что тяжелая физическая нагрузка сопровождалась усиленным образованием моноцитов в костном мозге, их рекрутирование в печень и возможная дифференцировка в макрофаги.

К 30 суткам при легкой и умеренной физической активности изучаемые показатели были в пределах значений интактных животных. Вероятно, что до 30 суток возникал компенсаторно-приспособительный

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

механизм с восстановлением структурной целостности печени: отсутствовали дистрофические изменения в цитоплазме гепатоцитов, некробиотические. При тяжелой физической нагрузке снижался процент CD68+ - позитивных клеток, но оставался выше, чем у интактных животных, вероятно, это связано с тем, что в печеночной ткани развивался репаративный процесс.

5 Заключение

Тяжелая физическая нагрузка сопровождалась изменением морфологии и доли CD68+ макрофагов, имеющих разную площадь, с увеличением процента малых CD68+ - макрофагов и экспрессии CD68+ на их поверхности. Увеличение доли макрофагов при тяжелой физической нагрузке приводило к активации макрофагов, а значит, и иммунной системы. К 30 суткам эксперимента изучаемые показатели оставались выше, чем у интактных животных.

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Морфологические признаки CD68+ макрофагов в печеночной ткани методом сигмальных отклонений (%)
Table 1. Morphological features of CD68+ macrophages in liver tissue using the sigma deviation method (%)

Размеры CD68+ макрофагов (метод сигмальных отклонений) Sizes of CD68+ macrophages (sigma deviation method)	Площадь (μm²) Area (μm²)	Доля CD68+ макрофагов (%) Proportion of CD68+ macrophages (%)			
		Интактная группа Intact group	1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group
Малые макрофаги (< M – σ) Small macrophages (< M – σ)	0–115,78	10	15	25*	34,1*
Средние макрофаги (M±σ) Average macrophages (M±σ)	115,78–240,7	76,4	69,7	63	52,0*
Крупные макрофаги (> M + σ) Large macrophages (> M + σ)	240,7–368,1	13,6	15,3	12	13,9*

Примечания: * - уровень статистической значимости различий к интактным p=0,03
Notes: * - level of statistical significance of differences to intact p=0.03

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

Таблица 2. Морфологические признаки CD68+ макрофагов в печеночной ткани методом сигмальных отклонений (%) через 30 суток после эксперимента
Table 2. Morphological features of CD68+ macrophages in liver tissue using the sigma deviation method (%) 30 days after the experiment.

Размеры CD68+ макрофагов (метод сигмальных отклонений) Sizes of CD68+ macrophages (sigma deviation method)	Площадь (μm²) Area (μm²)	Доля CD68+ макрофагов (%)			
		Интактная группа Intact group	1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group
Малые макрофаги (< M – σ) Small macrophages (< M – σ)	0–115,78	10	14	18	22,1*
Средние макрофаги (M±σ) Average macrophages (M±σ)	115,78–240,7	76,4	68,7	70	61,0*
Крупные макрофаги (> M + σ) Large macrophages (> M + σ)	240,7–368,1	13,6	17,3	12	16,9

Примечания: * - уровень статистической значимости различий к интактным p=0,03
Notes: * - level of statistical significance of differences to intact p=0.03

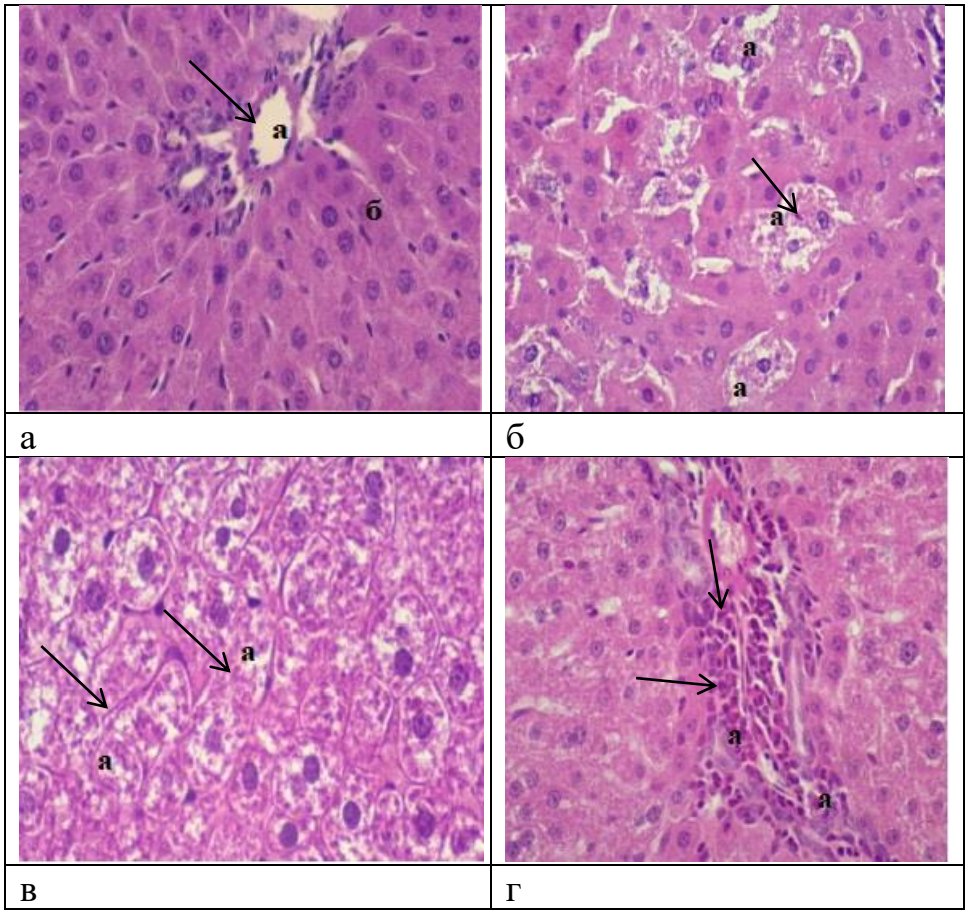
 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

РИСУНКИ

Рисунок 1. Микроскопическая картина: А. печени интактных животных: а. центральная вена, б. печеночные балки; Б. Вторая группа: а. некробиоз отдельных клеток; В. Третья группа: а. клетки с кариолизисом и Г. а. клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, х400

Figure 1. Microscopic picture: A. liver of intact animals: a. central vein, b. hepatic trabeculae; B. Second group: a. necrobiosis of individual cells; C. Third group: a. cells with karyolysis and g. a. cellular infiltration. Hematoxylin and eosin staining, x400



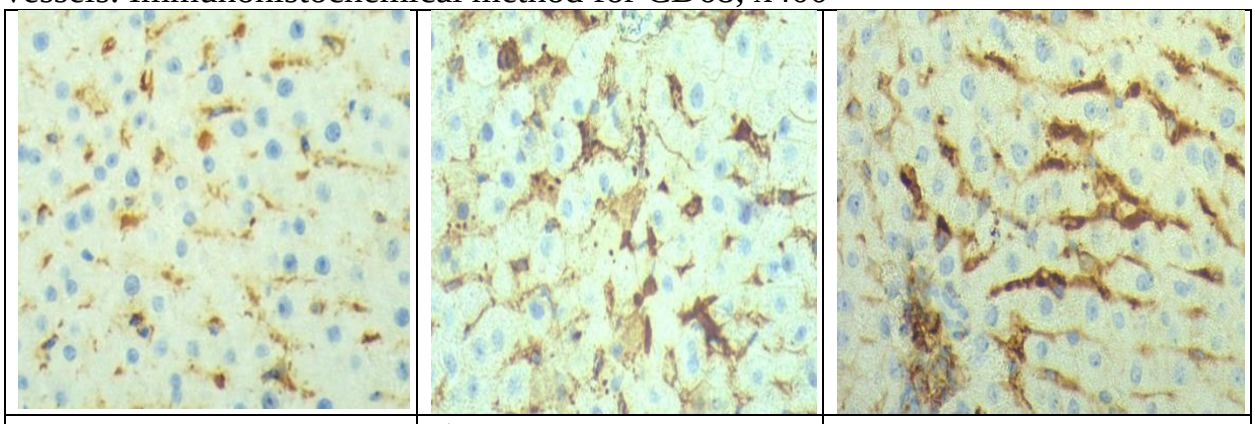
а	б
в	г

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

Рисунок 2. CD68-позитивные клетки: а. Интактная группа; б. Вторая группа: расположение CD68 - клеток в ткани печени; в. Третья группа животных: интенсивно окрашенные CD68+ клетки в синусоидах. Иммуногистохимический метод на CD68, х400

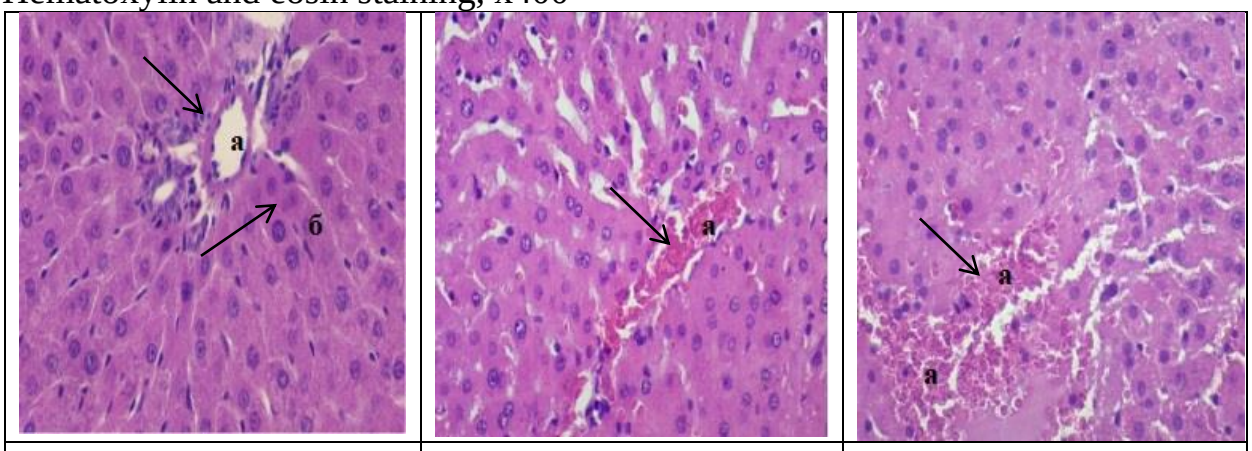
Figure 2. CD68-positive cells: a. Intact group; b. Second group: location of CD68 - cells in liver tissue; c. Third group of animals: intensely stained CD68+ cells in vessels. Immunohistochemical method for CD68, x400



а	б	в

Рисунок 3. Микроскопическая картина: А. печени интактных животных: а. центральная вена, б. печеночные балки; Б. Вторая группа: а. полнокровие в просвете центральных вен, синусоидов; В. Третья группа животных: а. кровоизлияния в ткань печени. Окраска гематоксилином и эозином, х400

Figure 3. Microscopic picture: A. Liver of intact animals: a. Central vein, b. Hepatic trabeculae; B. Second group: a. Congestion in the lumen of the central veins, sinusoids; B. Third group of animals: a. Hemorrhages in the liver tissue. Hematoxylin and eosin staining, x400



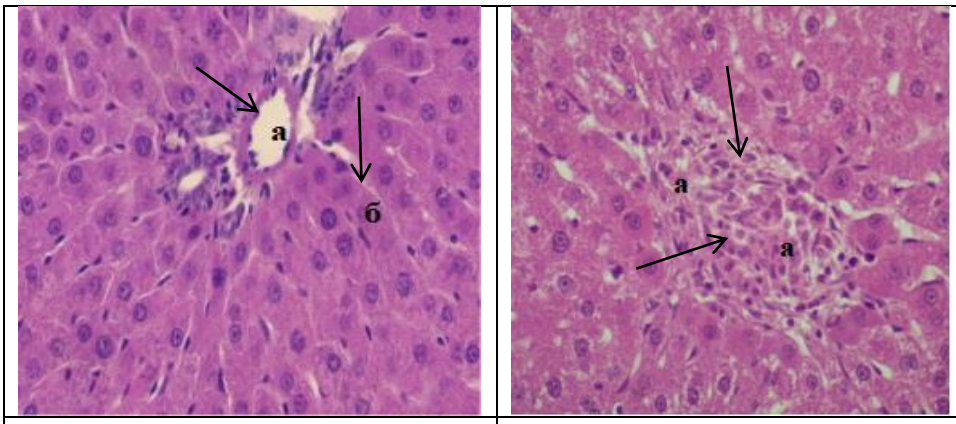
а	б	в

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

Рисунок 4. Микроскопическая картина: А. печени интактных животных: а. центральная вена, б. печеночные балки; Б. Печень у животных третьей группы к 30 суткам эксперимента: скопление клеточных и волокнистых структур. Окраска гематоксилином и эозином, х400

Figure 4. Microscopic picture: A. Liver of intact animals: a. central vein, b. hepatic trabeculae; B. Liver in animals of the third group by the 30th day of the experiment: accumulation of cellular and fibrous structures. Hematoxylin and eosin staining, x400



а	б

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

 10.46235/1028-7221-17366-TRO

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Альпидовская Ольга Васильевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины;
Адрес: 428015 Россия, г. Чебоксары, Московский пр., 15;
Телефон: 89278580518;
e-mail: olya-vorobeva-2018@mail.ru
Alpidovskaya O.V. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine;
Address: 428015, Russia, Cheboksary, Moskovsky pr., 15;
Telephone: 89278580518;
e-mail: olya-vorobeva-2018@mail.ru

Блок 2. Метаданные статьи

РЕАКЦИЯ ИММУННЫХ КЛЕТОК - CD68+ - МАКРОФАГОВ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
THE RESPONSE OF IMMUNE CELLS - CD68+ - MACROPHAGES DURING PHYSICAL EXERCISE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
CD68+ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
CD68+ DURING EXERCISE

Ключевые слова: физическая активность; печень; CD68+ макрофаги; иммуногистохимия; некробиоз; некроз; воспаление.
Keywords: physical activity; liver; CD68+ macrophages; immunohistochemistry; necrobiosis; necrosis; inflammation.

Оригинальные статьи.
Количество страниц текста – 5,
Количество таблиц – 2,
Количество рисунков – 4.
10.01.2026

 ISSN 1028-7221 (Print)
ISSN 2782-7291 (Online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Альпидовская О.В. Уровень цитокинов при физической нагрузке и при использовании мельдония Российский иммунологический журнал // 2026. Т. 29. № 1. С. 205-210.	Alpidovskaya OV. Cytokine levels during physical exercise and upon usage of Meldonium. Russian Journal of Immunology. 2026. Vol. 29, no. 1, pp. 205-210.	doi: 10.46235/1028-7221-17303-CLD
2	Альпидовская О.В. Еровень SCF при физической нагрузке разной интенсивности и после введения мельдония// Медицинская иммунология. 2026. Т. 28. № 1. С. 163-168	Alpidovskaya OV. Stem cell factor levels during physical activities of varying intensities and upon meldonium treatment. Medical Immunology. 2026. Vol. 28, no. 1, pp. 163-168	doi.org/10.15789/1563-0625-SCF-3119
3	Григорьева Е.А., Гордова В.С., Сергеева В.Е., Смородченко Т.А. Реакция Iba-1+ и CD68+ макрофагов печени лабораторных крыс на двухмесячное поступление водорастворимого кремния // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2024. Т. 13, №1. С. 50-58	Grigorieva EA, Gordova VS, Sergeeva VE, Smorodchenko TA. Reaction of Iba-1+ and CD68+ liver macrophages of laboratory rats to a two-month supply of water-soluble silicon. Clinical and Experimental Morphology. 2024. Vol. 13, no.1, pp. 50-58	doi:10.31088/CEM2024.13.1.50-58
4	Соколова К.В., Данилова И.Г. Макрофаги печени как ключевые регуляторы тканевого	Sokolova KV, Danilova IG. Liver macrophages as key regulators of tissue	doi:10.52420/2071-5943-2023-22-6-85-93

	гомеостаза в органе // Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, №6. С. 85–93.	homeostasis in the organ. Ural Medical Journal. 2023. Vol. 22, no. 6, pp. 85–93.	
5		Alshoubaki YK, Nayer B, Das S. Modulation of the activity of stem and progenitor cells by immune cells. *S*tem Cells Translational Medicine. 2022. Vol. 11, no. 3, pp. 248–258.	doi:10.1093/stcltm/szab022.
6		Beljaars L., Schippers M., Reker-Smit C. Hepatic localization of macrophage phenotypes during fibrogenesis and resolution of fibrosis in mice and humans. Front Immunol. 2014. no. 5, pp. 430.	doi: 10.3389/fimmu.2014.00430. eCollection 2014.
7		Chen Q., Xue Y., Sun J. Kupffer cell-mediated hepatic injury induced by silica nanoparticles in vitro and in vivo. International Journal of Nanomedicine. 2013. Vol. 8, pp. 1129–1149.	doi: 10.2147/IJN.S42242
8		Lefkowitch J.H., Haythe J.H., Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. Modern Pathology, 2002. Vol. 1, no. 7, pp. 699–704.	doi: 10.1097/01.MP.0000019579.30842.96
9		Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends in Immunology. 2004. Vol. 25, no. 12, pp. 677-86.	doi: 10.1016/j.it.2004.09.015

10		Shetty S., Lalor P.F., Adams D.H. Liver sinusoidal endothelial cells — gatekeepers of hepatic immunity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018, Vol. 15, no. 9, pp. 555–567.	doi:10.1038/s41575-018-0020-y.
11		Xiaotian D., Jingqi L., Yanping X., Hongcui C. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice (Review). Experimental and therapeutic medicine. 2019, Vol. 17, pp. 3835–3847.	doi:10.3892/etm.2019.7450
12		Yu Y, Yue Z, Xu M et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration. Peer J. 2022, Vol. 10, pp. e14053.	doi:10.7717/peerj.14053